

|                                                                                                                                                     |                                                  |                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b><br><b>(12) 공개특허공보(A)</b> | <b>(11) 공개번호</b> 10-2014-0041908<br><b>(43) 공개일자</b> 2014년04월04일                       |
| <b>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)</b><br><i>C07K 16/46</i> (2006.01) <i>C07K 16/22</i> (2006.01)<br><i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01) |                                                  | <b>(71) 출원인</b><br><b>글락소 그룹 리미티드</b><br>영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그<br>레이트 웨스트 로드 980  |
| <b>(21) 출원번호</b> 10-2014-7005082                                                                                                                    |                                                  | <b>(72) 발명자</b><br><b>아쉬만, 클레어</b><br>영국 에스취1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지<br>건넬스 우드 로드 글락소스미스클라인 |
| <b>(22) 출원일자(국제)</b> 2012년07월25일<br>심사청구일자 2014년02월26일                                                                                              |                                                  | <b>캐치포르 이안 리차드</b><br>영국 에스취1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지<br>건넬스 우드 로드 글락소스미스클라인<br>(뒷면에 계속)     |
| <b>(85) 번역문제출일자</b> 2014년02월26일                                                                                                                     |                                                  |                                                                                        |
| <b>(86) 국제출원번호</b> PCT/EP2012/064632                                                                                                                |                                                  |                                                                                        |
| <b>(87) 국제공개번호</b> WO 2013/014208<br>국제공개일자 2013년01월31일                                                                                             |                                                  |                                                                                        |
| <b>(30) 우선권주장</b><br>61/512,138 2011년07월27일 미국(US)                                                                                                  |                                                  | <b>(74) 대리인</b><br><b>특허법인 남앤드남</b>                                                    |

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 **F C 도메인에 융합된 항 - V E G F 단일 가변 도메인**

### (57) 요약

본 발명은 각각의 에피토프 결합 도메인이 VEGF에 결합할 수 있는, 항체의 단일쇄 Fc 영역에 의해 분리된 하나 또는 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물, 본 발명의 2개의 항원 결합 작제물을 포함하는 이합체, 상기 이합체를 포함하는 약학적 조성물 및 VEGF 신호전달과 관련된 질환, 예컨대 당뇨병성 황반 부종(DME), 습식 노인성 황반 변성(Wet AMD), 당뇨 망막병증, 망막 정맥 폐쇄(RVO), 및 각막 신혈관형성의 치료에 서의 이의 용도, 및 상기 항원 결합 작제물을 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 관한 것이다.

(72) 발명자

**휴즈-토마스, 조**

영국 에스취1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건  
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

**루이스, 알란 피터**

영국 에스취1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건  
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

**스튜어트, 마이클**

영국 에스취1 2엔와이 허트포드셔 스티븐에이지 건  
넬스 우드 로드 글락소스미스클라인

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

항체의 단일쇄 Fc 영역에 의해 분리된 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물로서, 각각의 에피토프 결합 도메인이 VEGF에 결합할 수 있는 항원 결합 작제물.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 각각의 에피토프 결합 도메인이 도메인 항체 (dAb)인 항원 결합 작제물.

### 청구항 3

제 2항에 있어서, 하나의 dAb가 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착되고 다른 하나의 dAb가 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착되는 항원 결합 작제물.

### 청구항 4

제 3항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb가 중쇄 dAb인 항원 결합 작제물.

### 청구항 5

제 3항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb가 경쇄 dAb인 항원 결합 작제물.

### 청구항 6

제 3항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb가 경쇄 dAb인 항원 결합 작제물.

### 청구항 7

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 경쇄 dAb가 카파 또는 람다 경쇄 dAb인 항원 결합 작제물.

### 청구항 8

제 2항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 dAb가 독립적으로 선택되고, DOM 15-26-593, DOM 15-26-597, DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 9

제 2항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 dAb가 독립적으로 선택되고, DOM 15-26-593, DOM 15-26-597, DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 10

제 2항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 dAb가 DOM 15-26-593, DOM 15-26-597, DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 및 DT02-K-044-255로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 항원 결합 작제물.

### 청구항 11

제 3항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb가 DOM 15-26-597 또는 DT02-K-044-085의 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 12

제 3항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb가 DOM 15-26-597 또는 DT02-K-044-085의 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 13

제 11항 또는 제 12항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb가 DOM 15-26-597 또는 DT02-K-044-085인 항원 결합 작제물.

### 청구항 14

제 3항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb가 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 15

제 3항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb가 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 16

제 14항 또는 제 15항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb가 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255인 항원 결합 작제물.

### 청구항 17

제 16항에 있어서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb가 DT02-K-044-085인 항원 결합 작제물.

### 청구항 18

제 2항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 dAb가 독립적으로 선택되고,

viii) CDR 서열 SEQ ID No. 111, 112 및 113 중 하나 이상;

ix) CDR 서열 SEQ ID No. 114, 115 및 116 중 하나 이상;

x) CDR 서열 SEQ ID No. 117, 118 및 119 중 하나 이상;

xi) CDR 서열 SEQ ID No. 120, 121 및 122 중 하나 이상;

xii) CDR 서열 SEQ ID No. 123, 124 및 125 중 하나 이상;

xiii) CDR 서열 SEQ ID No. 126, 127 및 128 중 하나 이상; 또는

xiv) CDR 서열 SEQ ID No. 129, 130 및 131 중 하나 이상을 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 19

제 18항에 있어서, 항체의 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb가 하나 이상의 CDR 서열 SEQ ID No. 114, 115 및 116을 포함하고, 항체의 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb가 하나 이상의 CDR 서열 SEQ ID No. 117, 118 및 119를 포함하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 20

항체의 단일쇄 Fc 영역에 부착된 하나의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물로서, 에피토프 결합 도메인이 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 dAb이고, 추가로 에피토프 결합 도메인이 VEGF에 결합할 수 있는 항원 결합 작제물.

### 청구항 21

항체의 단일쇄 Fc 영역에 부착된 하나의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물로서, 에피토프 결합 도메인이 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 dAb이고, 추가로 에피토프 결합 도메인이 VEGF에 결합할 수 있는



항원 결합 작제물.

#### 청구항 22

제 20항 또는 제 21항에 있어서, dAb가 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255인 항원 결합 작제물.

#### 청구항 23

제 20항 또는 제 21항에 있어서, dAb가,

vi) CDR 서열 SEQ ID No. 117, 118 및 119 중 하나 이상;

vii) CDR 서열 SEQ ID No. 120, 121 및 122 중 하나 이상;

viii) CDR 서열 SEQ ID No. 123, 124 및 125 중 하나 이상;

ix) CDR 서열 SEQ ID No. 126, 127 및 128 중 하나 이상; 또는

x) CDR 서열 SEQ ID No. 129, 130 및 131 중 하나 이상을 포함하는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 24

제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, Fc 영역이 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG4PE; 또는 이의 단편 또는 변이체인 항원 결합 작제물.

#### 청구항 25

제 24항에 있어서, Fc 영역이 CH1, CH2 및 CH3 불변 영역 항체 도메인 중 하나 이상과, 임의로 힌지 영역 (즉, CH1 및 CH2 사이에)을 포함하는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 26

제 25항에 있어서, Fc 영역이 CH2 및 CH3 불변 영역 항체 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 27

제 24항에 있어서, Fc 영역이 SEQ ID No. 110의 IgG1 서열인 항원 결합 작제물.

#### 청구항 28

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 또는 둘 모두의 에피토프 결합 도메인(들)이 링커를 통해 Fc 영역에 부착되는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 29

제 28항에 있어서, 각각의 링커가 독립적으로 선택되고, 1 내지 150개의 아미노산을 포함하는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 30

제 29항에 있어서, 각각의 링커가 독립적으로 선택되고, 7개 초과인 아미노산을 포함하는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 31

제 28항에 있어서, 각각의 링커가 IgG1 힌지, AS, 피브로넥틴 x 3, 피브로넥틴 x 4, 및 나선형 링커로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 항원 결합 작제물.

#### 청구항 32

제 31항에 있어서, 링커가 IgG1 힌지, AS 또는 Fib-3이고, 이를 통해 에피토프 결합 도메인이 Fc 영역의 N-말단에 부착되는 항원 결합 작제물.

### 청구항 33

제 32항에 있어서, 링커가 IgG1 힌지 또는 AS이고, 이를 통해 에피토프 결합 도메인이 Fc 영역의 N-말단에 부착되는 항원 결합 작제물.

### 청구항 34

제 31항 내지 제 33항 중 어느 한 항에 있어서, 링커가 Fib-4 또는 나선형 링커이고, 이를 통해 에피토프 결합 도메인이 Fc 영역의 C-말단에 부착되는 항원 결합 작제물.

### 청구항 35

제 34항에 있어서, 링커가 Fib-4이고, 이를 통해 에피토프 결합 도메인이 Fc 영역의 C-말단에 부착되는 항원 결합 작제물.

### 청구항 36

제 1항에 있어서,

- (a) DOM 15-26-597 - AS - Fc (SEQ ID No. 110) - 피브로넥틴 x 4 - DT02-K-044-085; 또는
  - (b) DOM 15-26-597 - IgG1 힌지 - Fc (SEQ ID No. 110) - 피브로넥틴 x 4 - DT02-K-044-085; 또는
  - (c) 전체 서열에 걸쳐 적어도 97%의 아미노산 동일성을 지니는 (a) 또는 (b)의 변이체; 또는
  - (d) 각각의 dAb 서열이 특수한 dAb의 서열과 적어도 97% 서열 동일성을 지니는 (a) 또는 (b)의 변이체
- 인 항원 결합 작제물.

### 청구항 37

제 2항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 dAb가,

- a) 서열 VTVS(S)<sub>n</sub>X [VH dAb의 경우] 또는 VEIKpRqX [VL dAb의 경우]로 구성된 C-말단 서열; 및 또한 임의로,
- b) 인간 생식세포 프레임워크 서열에 비해 위치 14, 41, 108, 110, 또는 112에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 항원 결합 작제물:

상기 식에서,

n은 0 또는 1에서 독립적으로 선택된 정수이고;

p 및 q는, p가 1일 때, q가 0 또는 1일 수 있게 하고, p가 0일 때, q도 0이 되도록 하는, 각각 0 또는 1이며;

X는 존재하거나 부재할 수 있고, 존재하는 경우, 1 내지 8개 아미노산 잔기의 아미노산 연장을 나타내며;

X가 부재하는 경우가 추가 조건부이다.

### 청구항 38

제 37항에 있어서, VL dAb의 경우, C-말단 서열이 VEIKpRqX이고, p가 1이고, q가 0이고, X가 부재하는 항원 결합 작제물.

### 청구항 39

제 37항에 있어서, VL dAb의 경우, C-말단 서열이 VEIKpRqX이고, p가 1이고, q가 1이고, X가 A, AAA 또는 T인 항원 결합 작제물.

### 청구항 40

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 따른 2개의 항원 결합 작제물을 포함하는 이합체.

### 청구항 41

제 40항에 있어서, 이합체가 이종이합체 또는 동종이합체인 이합체.

#### 청구항 42

제 40항 또는 제 41항에 따른 이합체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체(들)를 포함하는 약학적 조성물.

#### 청구항 43

제 40항 또는 제 41항에 있어서, 약제에 사용하기 위한 이합체.

#### 청구항 44

제 40항 또는 제 41항에 있어서, VEGF 신호전달과 관련된 질환, 예컨대 암 및/또는 안질환, 예컨대 당뇨병성 황반 부종(DME), 습식 노인성 황반 변성(Wet AMD), 당뇨 망막병증, 망막 정맥 폐쇄(RVO), 및 각막 신혈관형성을 치료하는데 사용하기 위한 이합체.

#### 청구항 45

VEGF 신호전달과 관련된 질환, 예컨대 암 및/또는 안질환, 예컨대 당뇨병성 황반 부종(DME), 습식 노인성 황반 변성(Wet AMD), 당뇨 망막병증, 망막 정맥 폐쇄(RVO), 및 각막 신혈관형성을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제 40항 또는 제 41항에 따른 이합체의 용도.

#### 청구항 46

치료량의 제 40항 또는 제 41항에 따른 이합체를 투여하는 것을 포함하는, VEGF 신호전달과 관련된 질환, 예컨대 암 및 안질환, 예컨대 당뇨병성 황반 부종(DME), 습식 노인성 황반 변성(Wet AMD), 당뇨 망막병증, 망막 정맥 폐쇄(RVO), 및 각막 신혈관형성에 걸린 환자를 치료하는 방법.

#### 청구항 47

인간 환자의 치료 또는 예방에서 제 44항 내지 제 46항 중 어느 한 항에 따라 사용하기 위한 이합체.

#### 청구항 48

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 작제물을 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열.

#### 청구항 49

제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 작제물을 엔코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 형질전환되거나 트랜스펙션된 재조합 숙주 세포.

#### 청구항 50

제 39항의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 항원 결합 작제물을 분리시키는 단계를 포함하는, 제 1항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 따른 항원 결합 작제물을 생산하는 방법.

#### 청구항 51

제 50항의 방법에 의해 생산된 항원 결합 작제물.

### 명세서

#### 배경 기술

성장 인자의 혈관 내피 성장 인자(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 패밀리 및 이들의 수용체는 혈관형성 및 혈관 투과의 필수적인 조절인자이다. VEGF 패밀리는 VEGF-A, PlGF(태반 성장 인자), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-E 및 벡독 VEGF를 포함하며, 이들 각각은 혈관 패터닝(vascular patterning) 및 혈관 발달에서 명백한 역할을 갖는 것으로 생각된다. 단일 8-엑손 유전자로부터 전사된 mRNA의 대안적 스플라이싱으로 인해, VEGF-A는 신호 펩티드 절단 후에 남아있는 아미노산 수에 의해 확인된 적어도 9개의 서브타입(아이소형(isoform))을 갖는다. 예를 들어, 인간에서, 가장 현저한 아이소형은 가용성 형태 및 세포 결합 형태 사이에서 평형 상태로 존재하는 VEGF<sub>165</sub>이다. 보다 긴 아이소형(VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub> & VEGF<sub>206</sub>)은 고도로 양성으로 하전된 C-말단 영역을

[0001]

갖고, 세포 표면 글리칸 및 이들의 생체이용률을 조절하는 헤파린과의 결합을 매개한다. 모든 VEGF-A 아이소형은 수용체-결합 VEGF 단편을 구성하는 약 110개의 N-말단 잔기의 코어를 통해 발생하는 결합을 갖는 동종이합체를 형성한다. 정상 환경 하에서, 및 고형 종양의 중심에서, VEGF의 발현은 주로 혈관 공급의 부족을 의미하는 저산소 조건에 의해 매개된다. 저산소증은 저산소증 유도성 인자 HIF-1 $\alpha$ 와 항상 발현되는 HIF-1 $\alpha$ 의 이합체화를 야기시켜, VEGF 유전자의 프로모터 영역 내의 저산소 반응 구성요소에 결합하는 전사 인자를 형성시킨다. 정상산소증 하에서, HIF-1 $\alpha$  단백질은 다수의 프롤린 하이드록실화 사건의 결과로서 유비퀴틴-매개 분해를 겪는다. 다른 종양-관련 VEGF 상향조절은 염증성 사이토카인 & 성장 인자를 통한 종양유전자 경로(즉, ras)를 통한 활성화로 인한 것 뿐만 아니라 기계적 힘에 의해 발생한다.

[0002] 활성 VEGF 동종이합체는 VEGFR 패밀리의 수용체에 의해 세포 표면에 결합된다. VEGF-A에 대한 주요 혈관 내피 관련 수용체는 VEGFR1(Flt1) 및 VEGFR2(Flk-2; KDR)이다. 둘 모두의 수용체는 티로신 키나제 패밀리의 구성원이며, 활성화를 위해 리간드-매개 이합체화를 필요로 한다. 이합체화 후, 키나제 도메인은 자가인산화를 겪지만, VEGFR2에서의 키나제 활성의 정도는 VEGFR1에서의 키나제 활성의 정도보다 크다. VEGF의 혈관형성 신호전달은 주로 VEGFR2를 통해 매개되지만, VEGF의 친화성이 VEGFR1에 대한 것보다 약 3배 더 큰 것이 입증되었다 (VEGFR2에 대한 100pM에 비해 KD ~30pM). 이는 VEGFR1이 VEGF를 격리시키고, VEGFR2 활성화의 정도를 조절하는 디코이(decoy) 수용체로 주로 작용한다는 제안을 유도하였다. VEGFR1 발현이 일부 종양과 관련되어 있으나, 이의 주요 역할은 배 발생 & 기관형성 동안에 있는 것으로 보인다. VEGF-A<sub>165</sub>가 또한 뉴로핀린 수용체 NRP1 & NRP2에 의해 결합된다. 이들 수용체는 TK 도메인이 결핍되어 있으나, 이들은 VEGFR2에 대한 공동-수용체로 작용하고, VEGFR2에 VEGF를 전달함으로써 신호전달을 증대시키는 것으로 생각된다.

[0003] 다수의 연구가 종양 혈관형성에서 중요 인자로서 VEGF-A를 확인하는 것을 도왔다. 예를 들어, VEGF-A는 대부분의 종양 및 종양 관련 기질에서 발현된다. 성장을 뒷받침하는 잘 발달되고 확장되는 혈관구조 시스템의 부재하에서, 종양 세포는 괴사 및 아포토시스가 발생하게 되며, 이에 의해 지속적 세포 증식으로부터 발생할 수 있는 종양 부피에서의 증가에 대한 제한(대개 1 mm<sup>3</sup>)이 부과된다. VEGF-A의 발현은 괴사 영역에 인접한 저산소 종양 세포에서 가장 높고, 이는 성장하는 종양에서의 저산소증에 의한 VEGF-A의 유도가 혈관형성의 활성화 및 억제제의 균형을 변경시켜 종양에서 새로운 혈관의 성장을 발생시킬 수 있는 것을 나타낸다. 이러한 가설과 일치하게, VEGF-A를 억제하거나 포획하거나, VEGF-A의 신호전달 수용체 VEGFR-2를 차단하는 소분자량 티로신 키나제 억제제, 모노클로날 항체, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 등을 포함하는 다수의 방법이 치료제로서 개발되었다.

[0004] VEGF-A는 또한 다수의 안질환, 예컨대 노인성 황반 변성 (AMD), 습식 AMD, 지도형 위축(geographic atrophy), 당뇨 망막병증, 망막 정맥-폐쇄병, 당뇨병성 황반 부종 및 각막 혈관형성과 관련되었다. VEGF-A는 저산소증에 반응하여 다양한 안세포 유형에 의해 생산되며 혈관 투과를 촉진하고 내피 세포 성장을 자극하는 것을 포함하는 많은 기능을 지닌다.

[0005] AMD는 황반에서 중첩 광수용체의 변성을 초래하고 중심시력의 손실을 발생시키는 망막 색소 상피의 비정상으로서 정의된다. AMD는 주요 공중 위생의 부담이고 미국에서 9백만명이 넘는 사람이 AMD의 초기 또는 진행 형태를 지닌 것으로 추정된다. 초기 AMD는 시력 손실이 없는 드루젠(drusen) 및 망막 색소 상피의 과다색소침착 및 색소침착저하를 특징으로 한다. 시력 손실이 발생하는 진행된 AMD는 지도형 위축 또는 맥락막의 신혈관형성(CNV)으로서 나타날 수 있다. 습식 AMD로도 불리는 CNV는 혈관의 비정상 성장의 결과이다.

[0006] 라니비주맙 (루센티스), 베바시주맙 (아바스틴) 및 아플리베르셉트 (에일레아)는 신혈관 AMD에 보통 투여되는 항-VEGF 치료제의 예이다. 이러한 치료제의 존재에도 불구하고, AMD 및 그 밖의 안질환의 치료를 위한 추가 치료제에 대한 요구가 존재한다.

## 발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 본 발명은 항체의 단일쇄 Fc 영역에 의해 분리된 하나 또는 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물에 관한 것이고, 이 때 각각의 에피토프 결합 도메인은 VEGF에 결합할 수 있다.

[0009] 한 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물의 각각의 에피토프 결합 도메인은 dAb로도 일컬어지는 도메인 항체이다.

[0010] 추가 양태에서, 본 발명은 하기 항원 결합 작제물에 관한 것이다:

- [0011] a) DOM 15-26-597-AS-Fc (SEQ ID No. 110)-피브로넥틴 x 4-DT02-K-044-085; 또는
- [0012] b) DOM 15-26-597-IgG1 힌지-Fc (SEQ ID No. 110)-피브로넥틴 x 4-DT02-K-044-085; 또는
- [0013] c) 전체 서열에 걸쳐 97% 이상의 아미노산 동일성을 지니는 (a) 또는 (b)의 변이체; 또는
- [0014] d) 각각의 dAb 서열이 특수한 dAb의 서열에 97% 이상의 서열 동일성을 지니는 (a) 또는 (b)의 변이체.
- [0015] 본 발명은 추가로 본 발명의 2개의 항원 결합 작제물을 포함하는 이합체, 상기 이합체를 포함하는 약학적 조성물 및 당뇨병성 황반 부종(diabetic macular edema)(DME), 습식 노인성 황반 변성(wet age-related macular degeneration)(Wet AMD), 당뇨 망막병증(diabetic retinopathy), 망막 정맥 폐쇄(retinal vein occlusion)(RVO), 및 각막 신혈관형성(corneal neovascularisation)과 같은 VEGF 신호전달과 관련된 질환의 치료에서의 이의 용도, 및 상기 항원 결합 작제물을 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 관한 것이다.
- [0016] **도면**
- [0017] 도 1: 인간 VEGF<sub>165</sub>에 결합하는 DMS1529, DMS1576 및 베바시주맙(Bevacizumab) (아바스틴(Avastin))의 비교를 도시하는, EC50 값을 지닌 ELISA.
- [0018] 도 2a: Vk Fc-dAb DMS30000 3 $\mu$ g/mL로 미리-포화시킨 후 MSD에 의한 VEGF에 대한 Vh dAb-Fc DMS1576의 결합.
- [0019] 도 2b: Vh dAb-Fc DMS1576 3 $\mu$ g/mL로 미리-포화시킨 후 MSD에 의한 VEGF에 대한 Vk Fc-dAb DMS30000의 결합.
- [0020] 도 3: 베바시주맙 (아바스틴)에 비해 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk Fc-dAb 및 dAb-Fc-dAb 분자로부터의 VEGF 유도된 인간 태줄 내피 세포 (HUVEC) 증식 검정의 최대 억제에 대한 분산의 가중 분석.
- [0021] 도 4: MSD에 의한 마우스 VEGF<sub>164</sub>에 대한 DMS1529 및 DMS30000의 결합.
- [0022] **발명의 상세한 설명**
- [0023] 본 발명은 항체의 단일쇄 Fc 영역에 의해 분리된 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물에 관한 것이고, 이 때 각각의 에피토프 결합 도메인은 VEGF에 결합할 수 있다.
- [0024] 한 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물의 각각의 에피토프 결합 도메인은 dAb로도 일컬어지는 도메인 항체이다.
- [0025] 본원에서 사용되는 용어 "에피토프 결합 도메인"은 상이한 가변 영역 또는 도메인과 독립적으로 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 도메인을 의미한다. 이는 도메인 항체 (dAb)일 수 있거나, 이는 자연 리간드가 아닌 리간드에 대한 결합을 획득하기 위해 단백질 공학처리된 CTLA-4(에비바디(Evibody)); 리포칼린(lipocalin); 단백질 A 유래 분자, 예를 들어, 단백질 A의 Z-도메인(아피바디, SpA), A-도메인(아비머(Avimer)/맥시바디(Maxibody)); 열 충격 단백질, 예를 들어, GroEI 및 GroES; 트랜스페린(transferrin)(트랜스-바디(trans-body)); 양키린(ankyrin) 반복 단백질(DARPin); 펩티드 앵타머; C-유형 렉틴 도메인(테트라렉틴(Tetranectin)); 인간  $\gamma$ -크리스탈린( $\gamma$ -crystallin) 및 인간 유비퀸틴(아필린(affilin)); PDZ 도메인; 전갈 독소(카리브도톡신(charybdotoxin)); 인간 프로테아제 억제제의 쿠니츠(kunitz) 유형 도메인; Ras-결합 단백질 AF-6의 PDZ 도메인; 및 피브로넥틴(애드넥틴(adnectin))으로 구성되는 군으로부터 선택된 스캐폴드의 유도체인 도메인일 수 있다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "도메인"은 단백질의 나머지와 독립적인 3차 구조를 갖는 폴딩된 단백질 구조이다. 일반적으로, 도메인은 단백질의 별개의 기능적 특성을 담당하며, 많은 경우에 단백질 및/또는 도메인의 나머지의 기능의 손실 없이 첨가되거나, 제거되거나, 다른 단백질에 전달될 수 있다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "도메인 항체"는 항체 가변 도메인의 특징적인 서열을 포함하는 폴딩된 폴리펩티드 도메인을 의미한다. 따라서 이는 V<sub>H</sub>, V<sub>HH</sub> 및 V<sub>L</sub>과 같은 완전한 항체 가변 도메인 및, 예를 들어, 하나 이상의 루프가 항체 가변 도메인의 특징이 아닌 서열로 대신된 변형된 항체 가변 도메인, 또는 트렁케이션되었거나 N- 또는 C-말단 연장뿐 아니라, 전장 도메인의 결합 활성 및 특이성을 적어도 보유하는 가변 도메인의 폴딩된 단편을 포함하는 항체 가변 도메인을 포함한다. 단일 가변 도메인은 상이한 가변 영역 또는 도메인과 무관하게 항원 또는 에피토프에 결합할 수 있다. "도메인 항체" 또는 "dAb"<sup>(TM)</sup>은 "단일 가변 도메인"으로도 언급될 수 있다. 도메인 항체는 인간 도메인 항체일 수 있으나, 이는 또한 설치류(예를 들어, WO 00/29004호에 개시되어 있음),

너스 샤크(nurse shark) 및 카멜리드(Camelid)  $V_H$  dAb와 같은 다른 종으로부터의 단일 도메인 항체를 포함한다. 카멜리드  $V_H$ 는 경쇄가 자연적으로 결여된 중쇄 항체를 생성하는, 낙타, 라마, 알파카, 단봉낙타, 및 과나코를 포함하는 종으로부터 유래되는 면역글로불린 단일 가변 도메인 폴리펩티드이다. 이러한  $V_H$  도메인은 당 분야에서 이용가능한 표준 기술에 따라 인간화될 수 있고, 이러한 도메인은 "도메인 항체"인 것으로 간주된다. 본원에서 사용되는  $V_H$ 는 카멜리드  $V_H$  도메인을 포함한다. NARV는 너스 샤크를 포함하는 연골성 어류에서 확인된 면역글로불린 도메인 항체의 또 다른 유형이다 [Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006)]. 이들 도메인은 또한 신규한 항원 수용체 가변 영역(통상적으로, V(NAR) 또는 NARV로 약어화됨)으로 공지되어 있다.

[0028] 본원에서 사용되는 용어 "항체의 단일쇄 Fc 영역"은 IgG, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 또는 IgG4PE, 또는 IgA 항체의 단일 중쇄 Fc 영역을 의미한다. 단일 중쇄 Fc 영역은 CH1, CH2 및 CH3 불변 영역 항체 도메인 중 하나 이상, 예를 들어 3개 모두의 불변 영역 항체 도메인 또는 단지 CH2 및 CH3 도메인을 포함할 수 있다. CH1, CH2 및 CH3 불변 영역 항체 도메인 중 하나 이상을 포함하는 것에 추가하여, 항체의 단일 중쇄 Fc 영역은 항체의 힌지 영역(보통 CH1 및 CH2 도메인 사이에서 발견되는 그러한 영역)을 추가로 포함할 수 있다.

[0029] 한 양태에서, 항체의 단일쇄 Fc 영역은 단일 IgG1 중쇄, 예를 들어 CH2 및 CH3 항체 불변 도메인을 포함하는 단일 IgG1 중쇄이다.

[0030] 추가 양태에서, 항체의 단일쇄 Fc 영역은 SEQ ID No. 110의 IgG1 서열이다.

[0031] 추가 양태에서, 항체의 단일쇄 Fc 영역은 하기 서열이다:

QASSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLTQHDWLNKGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE  
SNGQGPENNYKTTTPVLDSGDSFGLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0032]

[0033] 한 양태에서, Fc 서열의 N 말단은 "AS"로 시작하거나 Fc의 시작부에 N-말단 아미노산이 없다 (Fc 서열은 ASTHTCPPC 또는 THTCPPC로 시작한다).

[0034] 또 다른 양태에서, Fc 영역은 Fc의 N-말단 내에 돌연변이를 포함하며, 예를 들어 THTCPPC는 TATCPPC로 대체된다. 예를 들어, THTCPPC는 THPCPPC로 대체된다 (예컨대, SEQ ID 83 및 84). 상기 돌연변이는 본원에 기재된 임의의 서열에 존재할 수 있고, 본원에 기재된 그러한 특수한 서열의 변이체 서열이다.

[0035] 항체의 Fc 영역은 이의 효과기 기능의 정도에 대해 선택될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "효과기 기능"은 항체 의존성 세포-매개 세포독성 활성(ADCC), 보체-의존성 세포독성 활성(CDC) 매개 반응, Fc-매개 포식작용 및 FcRn 수용체를 통한 항체 재이용 중 하나 이상을 나타내는 것을 의미한다. IgG 항체에 대해, ADCC 및 ADCC를 포함하는 효과기 기능은 중쇄 불변 영역과 면역 세포의 표면 상에 존재하는 Fc  $\gamma$  수용체의 패밀리의 상호작용에 의해 매개된다. 인간에서, 이들은 Fc  $\gamma$  RI(CD64), Fc  $\gamma$  RII(CD32) 및 Fc  $\gamma$  RIII(CD16)를 포함한다. 항원에 결합된 항원 결합 단백질과 Fc/Fc  $\gamma$  복합체의 형성 사이의 상호작용은 세포독성, 면역 세포 활성화, 포식작용 및 염증성 사이토카인의 방출을 포함하는 광범위한 효과를 유도한다.

[0037] 항원 결합 단백질의 불변 영역과 다양한 Fc 수용체(FcR) 사이의 상호작용은 항원 결합 단백질의 효과기 기능을 매개하는 것으로 생각된다. 유익한 생물학적 효과는 효과기 기능의 결과, 특히, 항체-의존성 세포 세포독성(ADCC), 보체의 고정(보체 의존성 세포독성 또는 CDC), 및 항원 결합 단백질의 반감기/청소될 수 있다. 보통, 효과기 기능을 매개하는 능력은 항원에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 필요로 하며, 모든 항원 결합 단백질이 모든 효과기 기능을 매개하지는 않을 것이다.

[0038] 효과기 기능은 ADCC 효과기 기능을 측정하기 위해, 예를 들어, 자연살세포에 대해 Fc  $\gamma$  RIII의 결합을 통하거나 단핵구/대식세포에 대해 Fc  $\gamma$  RI를 통하는 것을 포함하는 다수의 방식으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 단백질은 자연살세포 검정에서 ADCC 효과기 기능에 대해 평가될 수 있다. 상기 검정의 예는 문헌 [Shields et al, 2001 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, p6591-6604; Chappel et al, 1993 The Journal of Biological Chemistry, Vol 268, p25124-25131; Lazar et al, 2006 PNAS USA, 103; 4005-4010]에서 발견될 수 있다. CDC 기능을 확인하기 위한 검정의 예는 문헌[1995 J Imm Meth 184:29-38]에 기재된 것을 포함한다.

[0039] 인간 불변 영역의 일부 아이소형, 특히 IgG4 및 IgG2 아이소형은 본질적으로 a) 고전 경로에 의한 보체의 활성화, 및 b) 항체-의존성 세포 세포독성의 기능이 결핍되어 있다. 항원 결합 단백질의 중쇄 불변 영역에 대한 다



양한 변형은 요망되는 효과기 특성에 따라 수행될 수 있다. Fc 수용체에 대한 결합을 감소시키고, 이에 따라 ADCC 및 CDC를 감소시키는 특정 돌연변이를 함유하는 IgG1 불변 영역이 따로 기재되었다(Duncan et al. Nature 1988, 332; 563-564; Lund et al. J. Immunol. 1991, 147; 2657-2662; Chappel et al. PNAS 1991, 88; 9036-9040; Burton and Woof, Adv. Immunol. 1992, 51;1-84; Morgan et al., Immunology 1995, 86; 319-324; Hezareh et al., J. Virol. 2001, 75(24); 12161-12168).

[0040] 잔기 Asn297에 특정 돌연변이 또는 변경된 글리코실화를 함유하는 인간 IgG1 불변 영역은 또한 Fc 수용체에 대한 결합을 향상시키는 것으로 기재되었다. 일부 경우에, 이들 돌연변이는 또한 ADCC 및 CDC를 향상시키는 것으로 밝혀졌다(Lazar et al. PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields et al. J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604; Nechansky et al. Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

[0041] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 돌연변이는 239, 332 및 330(IgG1)으로부터 선택된 위치 중 하나 이상, 또는 다른 IgG 아이소형 내의 동등한 위치에 존재한다. 적합한 돌연변이의 예는 S239D 및 I332E 및 A330L이다. 한 구체예에서, 본원에 기재된 본 발명의 항원 결합 단백질은 S239D 및 I332E와 같이 위치 239 및 332에서 돌연변이되거나, 한 추가 구체예에서, 이는 S239D 및 I332E 및 A330L과 같이 239 및 332 및 330으로부터 선택된 3개 이상의 위치에서 돌연변이된다(EU 지표 넘버링).

[0042] 본 발명의 대안적인 구체예에서, 항원 결합 단백질이 향상된 효과기 기능을 갖도록 하는 변경된 글리코실화 프로파일을 갖는 중쇄 불변 영역을 포함하는 항원 결합 단백질이 제공된다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 향상된 ADCC 또는 향상된 CDC를 갖거나, 이는 향상된 ADCC 및 CDC 효과기 기능 둘 모두를 갖는다. 변경된 글리코실화 프로파일을 갖는 항원 결합 단백질을 생성시키기에 적합한 방법의 예는 W02003011878호, W02006014679호 및 EP1229125호에 기재되어 있으며, 상기 모두는 본 발명의 항원 결합 단백질에 적용될 수 있다.

[0043] 본 발명의 항원 결합 작제물은 VEGF에 결합할 수 있는 에피토프 결합 도메인을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "VEGF"는, 특히 VEGF-A, 예를 들어 인간 VEGF-A, 그리고 VEGF<sub>165</sub>와 같은 VEGF-A의 임의의 아이소형을 포함하는 어떠한 VEGF 분자를 언급한다.

[0044] 본 발명의 항원 결합 작제물은, 한 양태에서, 항체의 단일쇄 Fc 영역에 의해 분리된 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함한다. 분리된 이라 함은 에피토프 결합 도메인이 또 다른 에피토프 결합 도메인에 직접 부착되지 않음을 의미한다. 한 양태에서, 에피토프 결합 도메인은 Fc 영역의 맞은편 말단에 위치한다. 한 에피토프 결합 도메인은 N-말단에 부착되고 다른 하나는 C-말단에 부착된다. 각각의 에피토프 결합 도메인은 독립적으로 선택되며 그러한 도메인은 VEGF 상의 동일한 에피토프 또는 상이한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0045] 한 양태에서, 에피토프 결합 도메인은 항체의 Fc 영역의 N-말단 끝에 부착되고, 본 발명의 항원 결합 작제물에서, 중쇄 또는 경쇄 dAb이며, 이 때 경쇄 dAb는 카파 또는 람다 경쇄일 수 있다.

[0046] 추가 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물이 C-말단에 부착된 에피토프 결합 도메인을 지니는 경우, 에피토프 결합 도메인은 경쇄 dAb이고, 이 때 경쇄 dAb는 카파 또는 람다 경쇄일 수 있다.

[0047] 또한 추가 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물이 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 경우, Fc 영역의 N-말단에 부착된 하나는 중쇄 dAb이고, Fc 영역의 C-말단에 부착된 하나는 경쇄 dAb이다.

[0048] 또한 추가 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물이 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 경우, Fc 영역의 N-말단에 부착된 하나는 경쇄 dAb이고, Fc 영역의 C-말단에 부착된 하나는 경쇄 dAb이다.

[0049] 본 발명의 항원 결합 작제물은 융합 단백질로서 발현될 수 있거나, 에피토프 결합 도메인은 별도로 발현되고, 당 분야에 잘 알려진 방법을 이용하여 화학적 컨주게이션과 같은 또 다른 수단에 의해 연결될 수 있다.

[0050] 에피토프 결합 도메인은 항체의 Fc 영역에 직접 부착되거나 링커를 통해 간접적으로 부착될 수 있다. dAb의 N-말단이 항체의 Fc 영역의 C-말단에 융합된 작제물에서, 펩티드 링커는 dAb의 항원 결합능을 향상시킬 수 있다. 실제로, dAb의 N-말단 끝은 항원-결합 활성에 수반된 상보성-결정 영역 (CDR)에 가깝게 위치한다. 따라서 펩티드 링커는 에피토프-결합부 및 단백질 스캐폴드의 불변 도메인 사이에서 스페이서로 기능할 수 있는데, dAb CDR이 항원에 더욱 용이하게 도달하도록 하고, 일부 환경에서, 보다 높은 친화성으로 결합하도록 할 수 있다. 더욱이, 특정 펩티드 링커, 예를 들어 7개가 넘는 아미노산 길이의 것들은 본원에 기재된 이중이합체 및 동중이합체에서 항체의 Fc 영역의 C-말단에 부착된 경쇄 dAb에 대한 항체의 Fc 영역의 N-말단에 부착된 중쇄 dAb의 결합을 촉진하고 가능하게 할 수 있다. 그러한 결합은 본 발명의 이합체 및 항원 결합 작제물의 항원 결합능 및/또는 그 밖의 특성을 향상시킬 수 있다.

- [0051] 항체의 Fc 영역의 C-말단 끝에서 융합되는 경우, 각각의 dAb는 Fc 부분의 CH3 도메인 부근에 위치할 수 있다. 이는 Fc 수용체 (예컨대 FcγRI, II, III 및 FcRn)에 대한 Fc 결합 특성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상되는데, 그 이유는 상기 수용체가 CH2 도메인 (수용체의 FcγRI, II 및 III 부류에 대해) 또는 CH2와 CH3 도메인 사이의 힌지 (예컨대 FcRn 수용체)와 연동되기 때문이다. 상기 항원 결합 작제물의 또 다른 특징은 둘 모두의 dAb가 서로 공간적으로 가깝게 존재하는 것이 예상된다는 점이며, 적절한 링커의 제공에 의해 유연성 (flexibility)이 제공되는 경우, 이러한 dAb가 심지어 동종이합체 중을 형성할 수 있고, 이에 따라 Fc 부분의 '지퍼가 채워진(zippered)' 4차 구조를 증대시켜, 작제물의 안정성을 향상시킬 수 있다.
- [0052] 적합한 링커의 예는 1개의 아미노산 내지 150개의 아미노산 길이, 또는 1개의 아미노산 내지 140개의 아미노산, 예를 들어, 1개의 아미노산 내지 130개의 아미노산, 또는 1 내지 120개의 아미노산, 또는 1 내지 80개의 아미노산, 또는 1 내지 50개의 아미노산, 또는 1 내지 20개의 아미노산, 또는 1 내지 10개의 아미노산, 또는 5 내지 18개의 아미노산, 또는 7개를 초과하나 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 또는 150개 이하의 아미노산일 수 있는 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 서열은 이들 자체의 3차 구조를 가질 수 있고, 예를 들어, 본 발명의 링커는 단일 가변 도메인을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 링커의 크기는 단일 가변 도메인과 동등하다. 적합한 링커는 길이에 있어 1 내지 100 옹스트롬의 크기일 수 있고, 예를 들어 20 내지 80 옹스트롬의 크기일 수 있거나, 예를 들어, 20 내지 60 옹스트롬, 또는 예를 들어 40 옹스트롬 미만, 또는 20 옹스트롬 미만, 또는 5 옹스트롬 미만의 크기일 수 있다.
- [0053] 한 양태에서, 링커는 7개 초과 및 150개 이하의 아미노산 길이이다.
- [0054] 링커의 예는 이로 제한하려는 것은 아니지만 SEQ ID No. 57 내지 63 및 66 내지 82에 개요된 것들을 포함한다. 한 양태에서, 링커는 SEQ ID No. 58, 60, 62, 63 및 75로부터 선택된다.
- [0055] 본 발명의 항원 결합 작제물이 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 경우, 에피토프 결합 도메인은 동일하거나 상이한 링커에 의해 항체의 Fc 영역에 부착될 수 있다.
- [0056] 한 양태에서, 에피토프 결합 도메인을 항체의 Fc 영역의 N-말단에 부착시키기 위해 링커를 이용하는 경우, 링커는 SEQ ID No. 58, SEQ ID No. 60 및 62로 구성된 군으로부터 선택된다. 추가 양태에서, N-말단 링커는 SEQ ID no. 58 또는 SEQ ID No. 60이다.
- [0057] 한 양태에서, 에피토프 결합 도메인을 항체의 Fc 영역의 C-말단에 부착시키기 위해 링커를 이용하는 경우, 링커는 SEQ ID No. 63 및 SEQ ID No. 75로 구성된 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 링커는 SEQ ID No. 63이다.
- [0058] 한 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물에 사용되는 링커는 GS 잔기, 예를 들어 'GSTVAAPS' 또는 'TVAAPSGS' 또는 'GSTVAAPSGS' 중 하나 이상의 세트를 단독으로 또는 다른 링커에 추가하여 포함할 수 있다.
- [0059] 한 구체예에서, 에피토프 결합 도메인은 링커 '(PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub>', '(GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub>', '(TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub>', '(GS)<sub>m</sub>(TVAAPSGS)<sub>n</sub>', '(PAVPPP)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub>', '(TVSDVP)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub>', '(TGLDSP)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub>'에 의해 항체의 Fc 영역에 연결되며, 여기서 n = 1-10, 및 m = 0-4이다.
- [0060] 이러한 링커의 예는 (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=1 및 m=1), (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=2 및 m=1), (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=3 및 m=1), (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=4 및 m=1), (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=2 및 m=0), (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=3 및 m=0), (PAS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=4 및 m=0)을 포함한다.
- [0061] 이러한 링커의 예는 (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=1 및 m=1), (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=2 및 m=1), (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=3 및 m=1), (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=4 및 m=1), (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=2 및 m=0) (SEQ ID NO:49), (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=3 및 m=0) (SEQ ID NO:50), (GGGS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=4 및 m=0)을 포함한다.
- [0062] 이러한 링커의 예는 (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=1 및 m=1), (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=2 및 m=1), (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=3 및 m=1), (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=4 및 m=1), (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=2 및 m=0), (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=3 및 m=0), (TVAAPS)<sub>n</sub>(GS)<sub>m</sub> (여기서 n=4 및 m=0)을 포함한다.
- [0063] 이러한 링커의 예는 (GS)<sub>m</sub>(TVAAPSGS)<sub>n</sub> (여기서 n=1 및 m=1), (GS)<sub>m</sub>(TVAAPSGS)<sub>n</sub> (여기서 n=2 및 m=1),



$(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=3$  및  $m=1$ ), 또는  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=4$  및  $m=1$ ),  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=5$  및  $m=1$ ),  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=6$  및  $m=1$ ),  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=1$  및  $m=0$ ),  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=2$  및  $m=10$ ),  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=3$  및  $m=0$ ), 또는  $(GS)_m(TVAAPSGS)_n$  (여기서  $n=0$ )을 포함한다.

[0064] 이러한 링커의 예는  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=1$  및  $m=1$ ),  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=2$  및  $m=1$ ),  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=3$  및  $m=1$ ),  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=4$  및  $m=1$ ),  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=2$  및  $m=0$ ),  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=3$  및  $m=0$ ),  $(PAVPPP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=4$  및  $m=0$ )을 포함한다.

[0065] 이러한 링커의 예는  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=1$  및  $m=1$ ),  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=2$  및  $m=1$ ),  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=3$  및  $m=1$ ),  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=4$  및  $m=1$ ),  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=2$  및  $m=0$ ),  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=3$  및  $m=0$ ),  $(TVSDVP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=4$  및  $m=0$ )을 포함한다.

[0066] 이러한 링커의 예는  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=1$  및  $m=1$ ),  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=2$  및  $m=1$ ),  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=3$  및  $m=1$ ),  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=4$  및  $m=1$ ),  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=2$  및  $m=0$ ),  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=3$  및  $m=0$ ),  $(TGLDSP)_n(GS)_m$  (여기서  $n=4$  및  $m=0$ )을 포함한다.

[0067] 이용될 수 있는 추가의 링커는 WO 2009068649호에 기재되어 있다.

[0068] 항원 결합 작제물은 링커로서 알부민 또는 이의 단편을 추가로 포함할 수 있고 DETYVPKEFNAETFGS, DETYVPKEFNAETF, EVDETYVPKEFNAETFTFHADGS, EVDETYVPKEFNAETFTFHAD, DDNPPLRLVRPE, DEMPADLPSLAADF, HKDDNPPLRLVRPEVDVM, 및 ENDEMPADLPSLAADFVESKD와 같이 인간 혈청 알부민으로부터 유래될 수 있다. 링커는 일부 추가 잔기를 추가로 포함할 수 있고, 예를 들어, 이들은 추가의 글리신 및 세린 잔기를 포함할 수 있거나 링커의 한 쪽 말단으로부터 제거된 아미노산을 지닐 수 있는데, 예를 들어 한 양태에서 5개의 아미노산이 제거된다. 이러한 추가의 잔기는 알부민-유래 서열의 시작부 또는 단부에 있을 수 있거나, 알부민-유래 서열 내에 있을 수 있다.

[0069] 한 양태에서, 본 발명은 2개의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물에 관한 것이고, 여기서 각각의 에피토프 결합 도메인은 독립적으로 선택된 dAb이고, DOM 15-26-593, DOM 15-26-597, DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0070] 추가 양태에서, 각각의 에피토프 결합 도메인은 DOM 15-26-593, DOM 15-26-597, DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 및 DT02-K-044-255로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 dAb이다.

[0071] 추가 양태에서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb는 DOM 15-26-597 또는 DT02-K-044-085의 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0072] 추가 양태에서, 단일쇄 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb는 DOM 15-26-597 또는 DT02-K-044-085이다.

[0073] 추가 양태에서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb는 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0074] 추가 양태에서, 단일쇄 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb는 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255이다.

[0075] 추가 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물은,

[0076] (a) DOM 15-26-597-AS-Fc (SEQ ID No. 110)-피브로넥틴 x 4-DT02-K-044-085; 또는

[0077] e) (b) DOM 15-26-597-IgG1 힌지-Fc (SEQ ID No. 110)-피브로넥틴 x 4-DT02-K-044-085; 또는

[0078] f) (c) 전체 서열에 걸쳐 97% 이상의 아미노산 동일성을 지니는 (a) 또는 (b)의 변이체; 또는

[0079] g) (d) 각각의 dAb 서열이 특수한 dAb의 서열과 97% 이상의 서열 동일성을 지니는 (a) 또는 (b)의 변이체이다.

[0080] 본 발명은 추가로 항체의 단일쇄 Fc 영역에 부착된 하나의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물

에 관한 것이고, 여기서 에피토프 결합 도메인은 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255의 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 dAb이고, 추가로 에피토프 결합 도메인은 VEGF에 결합할 수 있다.

또한 추가 양태에서, 본 발명은 항체의 단일쇄 Fc 영역에 부착된 하나의 에피토프 결합 도메인을 포함하는 항원 결합 작제물에 관한 것이고, 여기서 에피토프 결합 도메인은 DT02-K-044-085, DT02-K-044-251, DT02-K-044-232, DT02-K-044-236 또는 DT02-K-044-255로부터 선택된 dAb이다.

한 양태에서, 항원 결합 작제물은 하기 구조를 지닌다 (N에서 C 말단):

a. Fc-링커 C-DT02-K-044-085 dAb;

b. DOM 15-26-593 dAb-링커 N-Fc-링커 C-DT02-K-044-085 dAb;

c. DOM 15-26-597 dAb-링커 N-Fc-링커 C-DT02-K-044-085 dAb;

d. DT02-K-044-085 dAb-링커 N-Fc-링커 C-DT02-K-044-085 dAb;

e. Fc-링커 C-DT02-K-044-251 dAb;

f. DOM15-26-597 dAb-링커 N-Fc-링커 C-DT02-K-044-251 dAb;

g. DT02-K-044-251 dAb-링커 N-Fc-링커 C-DT02-K-044-251 dAb;

h. a-g에 대해, 링커 N은 SEQ ID NO:57-63 & SEQ ID NO:76-82에 기재된 임의의 것일 수 있다;

i. a-g에 대해, 링커 C는 SEQ ID NO:66-75 & SEQ ID NO:85-94에 기재된 임의의 것일 수 있다;

j. a-g에 대해, Fc는 SEQ ID NO:64,65,102 & SEQ ID NO:83,84,110에 기재된 임의의 것일 수 있다;

k. 적어도 97%의 아미노산 동일성을 지니는 a-j 중 어느 하나의 변이체;

l. dAb 서열이 특수한 dAb의 서열과 적어도 97%의 동일성을 지니는 a-j 중 어느 하나의 변이체.

추가 양태에서, 본 발명의 항원 결합 작제물은 하기 구조를 지닌다:

dAb1-링커N-Fc-링커C-dAb2

상기에서, dAb1은 하기로 정의될 수 있고:

| dAb 서열         | DNA 서열<br>SEQ ID No. | 아미노산 서열<br>SEQ ID No. |
|----------------|----------------------|-----------------------|
| .DOM15-26-597  | 96                   | 104                   |
| DT02-K-044-085 | 97                   | 105                   |
| DT02-K-044-251 | 100                  | 108                   |
| DT02-K-044-255 | 101                  | 109                   |

링커N은 하기로 정의될 수 있고:

| N- 말단 링커 서열 | DNA 서열<br>SEQ ID No. | 아미노산 서열<br>SEQ ID No. |
|-------------|----------------------|-----------------------|
| AAAS 링커     | 57                   | 76                    |
| AS 링커       | 58                   | 77                    |
| TVAAPS 링커   | 59                   | 78                    |
| 헨지 IgG1 링커  | 60                   | 79                    |
| 헨지 IgG3 링커  | 61                   | 80                    |
| 피브로넥틴 x3 링커 | 62                   | 81                    |
| 피브로넥틴 x4 링커 | 63                   | 82                    |

[0101] Fc는 하기로 정의될 수 있고:

| Fc 서열       | DNA 서열<br>SEQ ID No. | 아미노산 서열<br>SEQ ID No. |
|-------------|----------------------|-----------------------|
| Fc IgG1     | 102                  | 110                   |
| H2A IgG1 Fc | 64                   | 83                    |
| T3P IgG1 Fc | 65                   | 84                    |

[0102]

[0103] 링커C는 하기로 정의될 수 있고:

| C- 말단 링커 서열                            | DNA 서열<br>SEQ ID No. | 아미노산 서열<br>SEQ ID No. |
|----------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| ((GS(TVAAPSGS)x3)) 링커                  | 66                   | 85                    |
| 피브로넥틴 x3 링커                            | 67                   | 86                    |
| 피브로넥틴 x4 링커                            | 68                   | 87                    |
| 알부민 도메인 1 링커                           | 69                   | 88                    |
| 알부민 도메인 2 링커                           | 70                   | 89                    |
| 알부민 도메인 3 링커                           | 71                   | 90                    |
| 트렁케이션 알부민 도메인3 링커 ; Alb Dom<br>3-TFHAD | 72                   | 91                    |
| Gly4Ser 3x 링커                          | 73                   | 92                    |
| Gly4Ser 4x 링커                          | 74                   | 93                    |
| 나선형 링커                                 | 75                   | 94                    |

[0104]

[0105] dAb2는 하기로 정의될 수 있다:

| dAb 서열         | DNA 서열<br>SEQ ID No. | 아미노산 서열<br>SEQ ID No. |
|----------------|----------------------|-----------------------|
| DT02-K-044-085 | 97                   | 105                   |
| DT02-K-044-251 | 100                  | 108                   |
| DT02-K-044-255 | 101                  | 109                   |

[0106]

[0107] 단백질에 결합할 수 있는 자연 발생 자가항체는 인간에 존재한다. 따라서 자가항체는 내인성 단백질 (나이브 피검체에 존재)뿐 아니라 치료를 위해 피검체에 투여된 단백질 또는 펩티드에 결합할 수 있다. 치료적 단백질-결합 자가항체 및 약물 치료에 반응하여 새롭게 형성된 항체를 총괄적으로 항-약물 항체 (ADA)로 지칭한다. 피검체에 투여된 치료적 단백질 및 펩티드와 같은 분자에 대해 이미-존재하는 항체는 그 분자를 유지하거나, 제거하거나 또는 중화시킴에 의해 그 효능에 영향을 줄 수 있고, 투여 반응, 과민성, 치료된 환자에서 변경된 임상 반응 및 변경된 생체이용률을 초래할 수 있었다. 감소된 면역원성 (즉, 피검체, 특히 인간 피검체에 투여되는 경우 이미-존재하는 ADA에 대한 감소된 결합능)을 지니는 인간 면역글로불린 (항체) 단일 가변 도메인 또는 dAb를 포함하는 치료용 분자를 제공하는 것이 유리할 수 있었다.

[0108] 이에 따라, 본 발명의 한 양태에서, 변형되지 않은 동등한 분자에 비해 이미-존재하는 항체 (ADA)에 대한 감소된 결합능을 지닌, 변형된 dAb 또는 그러한 변형된 dAb를 포함하는 항원 결합 작제물 또는 이합체가 제공된다. 감소된 결합능이라 함은 변형된 분자가 감소된 친화성 또는 감소된 결합활성으로 이미-존재하는 ADA에 결합함을 의미한다. 상기 변형된 dAb는 (a) C-말단 첨가, 연장, 결실 또는 태그(tag), 및/또는 (b) 하나 이상의 아미노산 프레임워크 치환으로부터 선택된 하나 이상의 변형을 포함한다.

[0109] 한 양태에서, 변형된 dAb 또는 그러한 변형된 dAb를 포함하는 항원 결합 작제물 또는 이합체는,

[0110] a) 서열 VTVS(S)nX [VH dAb의 경우] 또는 VEIKpRqX [VL dAb의 경우]로 구성된 C-말단 서열; 및 또한 임의로

[0111] b) 인간 생식세포 프레임워크 서열에 비해 위치 14, 41, 108, 110, 또는 112에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하고,

- [0112] 여기서:
- [0113] n은 0 또는 1에서 독립적으로 선택된 정수이고;
- [0114] p 및 q는, p가 1일 때, q가 0 또는 1일 수 있게 하고, p가 0일 때, q도 0이 되도록 하는, 각각 0 또는 1이며;
- [0115] X는 존재하거나 부재할 수 있고, 존재하는 경우, 1 내지 8개 아미노산 잔기의 아미노산 연장을 나타낸다.
- [0116] 한 양태에서, dAb의 C-말단 서열은 VEIKpRqX이고, 여기서 p는 1이고 q는 0이며 X는 부재한다.
- [0117] 추가 양태에서, 이미-존재하는 ADA에 감소된 결합능을 지니는 상기 변형된 dAb는 하나 이상의 아미노산 치환을 지니고, 여기서 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 P14A 치환, P41A 치환, L108A 치환, T110A 치환, S112A 치환, P14K 치환, P14Q 치환, 및 P14T 치환으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0118] 추가 양태에서, X가 존재하며, 1 내지 8개 아미노산의 연장부, 특히 알라닌 잔기, 예를 들어 단일 알라닌 연장, 또는 AS, AST, ASTK, ASTKG, ASTKGP 연장을 포함하는 1 내지 8개 아미노산의 연장부이다.
- [0119] 추가 양태에서, X가 존재하며, 1 내지 8개 아미노산의 연장부, 특히 A, AAA 또는 T 연장을 포함하는 1 내지 8개 아미노산의 연장부이다.
- [0120] 한 양태에서, 변형된 dAb는 C 말단에 존재하는 태그를 포함할 수 있다. 태그는 당 분야에 공지된 임의의 태그, 예를 들어, 친화성 태그, 예컨대 myc-태그, FLAG 태그, his-태그, PEG와 같은 화학적 변형, 또는 항체 Fc 도메인과 같은 단백질 도메인일 수 있다.
- [0121] C 말단 첨가 또는 연장 또는 태그는 분자의 C 말단과의 직접 융합체 또는 컨주게이트로서 존재할 수 있다.
- [0122] 당업자에게 널리 공지된 면역검정을 이용하여 변형된 dAb가 ADA에 대한 요망되는 감소된 결합능을 지니는 확인할 수 있다.
- [0123] 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 작제물의 이합체에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 용어 "이합체"는 2개의 항원 결합 작제물, 즉 이합체를 형성하기 위해 서로 결합하는 2개의 사슬을 포함하는 폴리펩티드 복합체를 의미한다. 이합체는 본 발명의 2개의 동일한 항원 결합 작제물을 포함하는 동종이합체 또는 본 발명의 2개의 상이한 항원 결합 작제물을 포함하는 이종이합체일 수 있다. 본 발명의 동종이합체 및 이종이합체는 표적 VEGF 분자에 대해 개선된 특성, 예컨대 친화성을 지닐 수 있다.
- [0124] 한 양태에서, 본 발명의 동종이합체 및 이종이합체는 Biacore™, 예컨대 본원의 방법에 기재된 Biacore™ 방법에 의해 측정하는 경우, 항원에 대해 적어도 1mM의 Kd, 예를 들어 적어도 10nM, 1nM, 500pM, 200pM, 100pM, <100pM, 10pM, 5pM, 1pM의 Kd로 VEGF에 결합할 수 있다.
- [0125] 본 발명의 항원 결합 작제물 및 이합체의 생체내 반감기는 면역글로불린 불변 도메인 또는 FcRn(Fc 수용체 신생아) 결합 도메인의 변형에 의해 증가될 수 있다.
- [0126] 성체 포유동물에서, 신생아 Fc 수용체로도 공지된 FcRn은 IgG 아이소형의 항체에 결합하고, 분해로부터 이를 지키는 보호 수용체로 작용함으로써 혈청 항체 수준을 유지시키는데 중요한 역할을 한다. IgG 분자는 내피세포에 의해 세포내이입되고, 이들이 FcRn에 결합하는 경우, 순환으로 재순환된다. 대조적으로, FcRn에 결합하지 않는 IgG 분자는 세포에 진입하고, 리소좀 경로로 표적화되고, 여기서 이들은 분해된다.
- [0127] 신생아 FcRn 수용체는 항체 청소 및 조직을 통한 세포질통과(transcytosis) 둘 모두와 관련된 것으로 생각된다 (Junghans R.P (1997) Immunol. Res 16, 29-57 and Ghetie et al (2000) Annu.Rev.Immunol. 18, 739-766 참조). 인간 FcRn과 직접적으로 상호작용하는 것으로 확인된 인간 IgG1 잔기는 Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 및 His435를 포함한다. 본 단락에 기재된 상기 위치 중 임의의 위치에서의 교환은 본 발명의 항원 결합 단백질의 증가된 혈청 반감기 및/또는 변경된 효과기 특성을 가능케 할 수 있다.
- [0128] 본 발명의 항원 결합 단백질은 FcRn에 대한 불변 도메인 또는 이의 단편의 친화성을 증가시키는 아미노산 변형을 가질 수 있다. 치료 및 진단 IgG 및 다른 생활성 분자의 반감기를 증가시키는 것은 상기 분자 투여의 양 및/또는 빈도의 감소를 포함하는 많은 이점을 갖는다. 한 구체예에서, 따라서, 본원에 제공된 본 발명에 따른 항원 결합 단백질 또는 상기 아미노산 변형 중 하나 이상을 갖는 IgG 불변 도메인의 전부 또는 일부(FcRn 결합 부분)를 포함하는 융합 단백질, 및 상기 변형된 IgG 불변 도메인에 컨주게이션된 비-IgG 단백질 또는 비-단백질 분자가 제공되며, 변형된 IgG 불변 도메인의 존재는 항원 결합 단백질의 생체내 반감기를 증가시킨다.

- [0129] PCT 공개 번호 WO 00/42072호에는 변경된 FcRn 결합 친화성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드가 개시되어 있으며, 상기 폴리펩티드는 Fc 영역의 아미노산 위치 238, 252, 253, 254, 255, 256, 265, 272, 286, 288, 303, 305, 307, 309, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 386, 388, 400, 413, 415, 424, 433, 434, 435, 436, 439, 및 447 중 어느 하나 이상에서 아미노산 변형을 포함하고, Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 EU 지표의 넘버링이다(Kabat et al).
- [0130] PCT 공개 번호 WO 02/060919 A2호에는 야생형 IgG 불변 도메인에 비해 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 IgG 불변 도메인을 포함하는 변형된 IgG가 개시되어 있으며, 상기 변형된 IgG는 야생형 IgG 불변 도메인을 갖는 IgG의 반감기에 비해 증가된 반감기를 갖고, 상기 하나 이상의 아미노산 변형은 위치 251, 253, 255, 285-290, 308-314, 385-389, 및 428-435 중 하나 이상에 존재한다.
- [0131] 문헌[Shields et al. (2001, J Biol Chem; 276:6591-604)]에서는 인간 IgG1 항체의 Fc 영역 내의 잔기를 변경시킨 후, 인간 FcRn에 대한 결합을 평가하는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발을 이용하였다. 알라닌으로 변경되는 경우 FcRn에 대한 결합을 효과적으로 폐기시키는 위치는 I253, S254, H435, 및 Y436을 포함한다. E233-G236, R255, K288, L309, S415, 및 H433과 같은 다른 위치는 결합에서 덜 현저한 감소를 나타내었다. 여러 아미노산 위치는 알라닌으로 변경된 경우 FcRn 결합에서 개선을 나타내었고, 이들 중 현저한 것은 P238, T256, E272, V305, T307, Q311, D312, K317, D376, E380, E382, S424, 및 N434이다. 많은 다른 아미노산 위치는 FcRn 결합에서 약간의 개선(D265, N286, V303, K360, Q362, 및 A378)을 나타내거나, 변화를 나타내지 않았다(S239, K246, K248, D249, M252, E258, T260, S267, H268, S269, D270, K274, N276, Y278, D280, V282, E283, H285, T289, K290, R292, E293, E294, Q295, Y296, N297, S298, R301, N315, E318, K320, K322, S324, K326, A327, P329, P331, E333, K334, T335, S337, K338, K340, Q342, R344, E345, Q345, Q347, R356, M358, T359, K360, N361, Y373, S375, S383, N384, Q386, E388, N389, N390, K392, L398, S400, D401, K414, R416, Q418, Q419, N421, V422, E430, T437, K439, S440, S442, S444, 및 K447).
- [0132] 가장 현저한 효과는 FcRn에 대해 개선된 결합능을 갖는 조합 변이체에 대해 발견되었다. pH 6.0에서, E380A/N434A 변이체는 자연 IgG1에 비해 FcRn에 대해 8배를 초과하는 양호한 결합을 나타내었고, E380A에 대해서는 2배 및 N434A에 대해서는 3.5배였다. 상기에 T307A를 추가하는 것은 자연 IgG1에 비해 결합에 있어서 12배 개선을 초래하였다. 한 구체예에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 E380A/N434A 돌연변이를 포함하며, FcRn에 대한 증가된 결합을 갖는다.
- [0133] 문헌[Daill'Acqua et al. (2002, J Immunol. ;169:5171-80)]에는 마우스 FcRn에 대한 인간 IgG1 힌지-Fc 단편 파지 디스플레이 라이브러리의 무작위 돌연변이유발 및 스크리닝이 기재되어 있다. 여기에는 위치 251, 252, 254-256, 308, 309, 311, 312, 314, 385-387, 389, 428, 433, 434, 및 436의 무작위 돌연변이유발이 개시되어 있다. IgG1-인간 FcRn 복합체 안정성에서의 주요 개선은 Fc-FcRn 접촉면 전체에 걸친 밴드 내에 위치한 잔기 치환(M252, S254, T256, H433, N434, 및 Y436), 및 V308, L309, Q311, G385, Q386, P387, 및 N389와 같이 주변의 잔기의 더 적은 정도의 치환에서 발생한다. 인간 FcRn에 대해 가장 높은 친화성을 갖는 변이체는 M252Y/S254T/T256E 및 H433K/N434F/Y436H 돌연변이를 조합시킴으로써 획득되었고, 이는 야생형 IgG1에 비해 친화성에서 57배 증가를 나타내었다. 상기 돌연변이된 인간 IgG1의 생체내 거동은 야생형 IgG1에 비해 시노물구스 원숭이에서의 혈청 반감기에서 거의 4배 증가를 나타내었다.
- [0134] 따라서, 본 발명은 FcRn에 대한 최적화된 결합을 갖는 항원 결합 단백질의 변이체를 제공한다. 한 바람직한 구체예에서, 항원 결합 단백질의 상기 변이체는 상기 항원 결합 단백질의 Fc 영역 내에 적어도 하나의 아미노산 변형을 포함하며, 상기 변형은 상기 부모 폴리펩티드에 비해 Fc 영역의 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 239, 241, 243, 246, 250, 252, 256, 259, 264, 265, 267, 269, 270, 276, 284, 285, 288, 289, 290, 291, 292, 294, 297, 298, 299, 301, 302, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 315, 317, 320, 322, 325, 327, 330, 332, 334, 335, 338, 340, 342, 343, 345, 347, 350, 352, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 362, 369, 370, 371, 375, 378, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 403, 404, 408, 411, 412, 414, 415, 416, 418, 419, 420, 421, 422, 424, 426, 428, 433, 434, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446 및 447로 구성되는 군으로부터 선택되고, Fc 영역 내의 아미노산의 넘버링은 케이벳 내의 EU 지표의 넘버링이다.
- [0135] 본 발명의 한 추가 양태에서, 변형은 M252Y/S254T/T256E이다.
- [0136] 추가로, 다양한 간행물에는 분자에 FcRn-결합 폴리펩티드를 도입(WO 97/43316; U.S. Patent N° 5,869,046; U.S. Patent N° 5,747,035; WO 96/32478; WO 91/14438)시키거나, FcRn-결합 친화성은 보존되나, 다른 Fc 수용



체에 대한 친화성이 크게 감소된 항체를 분자와 융합(WO 99/43713)시키거나, 항체의 FcRn 결합 도메인과 융합(WO 00/09560; U.S. Patent N° 4,703,039)시킴에 의해 반감기가 변형된 생리학적 활성 분자를 획득하는 방법이 기재되어 있다.

[0137] 추가로, 감소된 생물학적 반감기를 갖는 항원 결합 단백질을 생성시키는 방법이 또한 제공된다. His435가 알라닌으로 돌연변이된 변이체 IgG는 FcRn 결합의 선택적 손실, 및 현저히 감소된 혈청 반감기를 발생시킨다(Firan et al. 2001, International immunology 13:993). 미국 특허 번호 6,165,745호에는 항원 결합 단백질을 엔코딩하는 DNA 세그먼트에 돌연변이를 도입시킴으로써 감소된 생물학적 반감기를 갖는 항원 결합 단백질을 생성시키는 방법이 개시되어 있다. 돌연변이는 Fc-헐지 도메인의 위치 253, 310, 311, 433, 또는 434에서의 아미노산 치환을 포함한다.

[0138] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 특수한 항원 결합 작제물 서열, 예컨대 에피토프 결합 도메인 서열, 예컨대 dAb 서열, 또는 전체 항원 결합 작제물의 서열의 변이체에 관한 것이다. 적합하게는, 변이체는 명시된 서열과 적어도 70%, 또는 적어도 75%, 또는 적어도 80% 또는 적어도 85% 또는 적어도 90% 또는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 한편, 적합하게는 부모 서열의 결합 특성, 또는 부모가 다중-특이적인 경우 하나 이상의 결합 특성, 예컨대 VEGF-A와 같은 VEGF에 대한 약간의 결합 친화성을 실질적으로 보유하는 아미노산 서열을 포함한다. 일반적으로 임의의 변이체는 부모의 결합 친화성의 적어도 30%, 적합하게는 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과를 지닐 것이고, 적합하게는 부모 서열(그 이상)의 100%를 지닐 것이다.

[0139] 한 양태에서, 항원 결합 작제물은 항원 결합 작제물이 VEGF, 예컨대 VEGF-A에 결합할 수 있는 한, 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산만큼 변화될 수 있다.

[0140] 한 양태에서, 에피토프 결합 도메인 서열은 도메인 항체 (dAb)로부터의 CDR 또는 CDR들을 포함한다. 본원에서 동정되거나 언급된 임의의 서열의 CDR은 항원 결합 작제물이 VEGF, 예컨대 VEGF-A에 결합할 수 있는 한, 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산만큼 변화될 수 있다.

[0141] CDR은 항원 결합 단백질의 상보성 결정 영역 아미노산 서열로서 정의된다. 이들은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 과가변 영역이다.

[0142] 본 명세서를 통틀어, 가변 도메인 서열의 아미노산 잔기는 달리 명시되지 않는 한 케이벳 넘버링 규칙에 따라 넘버링된다. 추가 정보를 위해, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)]을 참조하라.

[0143] 하기 표 (표 1)는 각각의 CDR 또는 결합 단위에 대해 각 넘버링 규칙을 이용한 한 가지 정의를 나타낸다. 가변 도메인 아미노산 서열을 넘버링하기 위해 케이벳 넘버링 구조가 표 1에서 이용된다. CDR 정의 중 일부는 이용된 개개의 간행물에 따라 달라질 수 있음이 인지되어야 한다.

[0144] 표 1: CDR에 대한 넘버링 규칙

|    | 케이벳 CDR       | 코티아 CDR     | AbM CDR       | 컨택 CDR        | 최소결합 단위 |
|----|---------------|-------------|---------------|---------------|---------|
| H1 | 31-35/35A/35B | 26-32/33/34 | 26-35/35A/35B | 30-35/35A/35B | 31-32   |
| H2 | 50-65         | 52-56       | 50-58         | 47-58         | 52-56   |
| H3 |               | 95-102      | 95-102        | 93-101        | 95-101  |
| L1 | 24-34         | 24-34       | 24-34         | 30-36         | 30-34   |
| L2 | 50-56         | 50-56       | 50-56         | 46-55         | 50-55   |
| L3 | 89-97         | 89-97       | 89-97         | 89-96         | 89-96   |

[0145]

[0146] 한 양태에서, 본 발명은 2개의 dAb를 포함하는 항원 결합 작제물을 제공하고, 이 때 각각의 dAb는 독립적으로 선택되며 하기를 포함한다:

[0147] i) CDR 서열 SEQ ID No. 111, 112 및 113 중 하나 이상;

[0148] ii) CDR 서열 SEQ ID No. 114, 115 및 116 중 하나 이상;

[0149] iii) CDR 서열 SEQ ID No. 117, 118 및 119 중 하나 이상;

- [0150] iv) CDR 서열 SEQ ID No. 120, 121 및 122 중 하나 이상;
- [0151] v) CDR 서열 SEQ ID No. 123, 124 및 125 중 하나 이상;
- [0152] vi) CDR 서열 SEQ ID No. 126, 127 및 128 중 하나 이상; 또는
- [0153] vii) CDR 서열 SEQ ID No. 129, 130 및 131 중 하나 이상.
- [0154] 추가 양태에서, 본 발명은 2개의 dAb를 포함하는 항원 결합 작제물을 제공하고, 이 때 항체의 Fc 영역의 N-말단에 부착된 dAb는 하나 이상의 CDR 서열 SEQ ID No. 114, 115 및 116을 포함하고, 항체의 Fc 영역의 C-말단에 부착된 dAb는 하나 이상의 CDR 서열 SEQ ID No. 117, 118 및 119를 포함한다.
- [0155] 또한 추가 양태에서, 본 발명은 하나의 dAb를 포함하는 항원 결합 작제물을 제공하며, dAb는 하기를 포함한다:
- [0156] i) CDR 서열 SEQ ID No. 117, 118 및 119 중 하나 이상;
- [0157] ii) CDR 서열 SEQ ID No. 120, 121 및 122 중 하나 이상;
- [0158] iii) CDR 서열 SEQ ID No. 123, 124 및 125 중 하나 이상;
- [0159] iv) CDR 서열 SEQ ID No. 126, 127 및 128 중 하나 이상; 또는
- [0160] v) CDR 서열 SEQ ID No. 129, 130 및 131 중 하나 이상.
- [0161] 한 양태에서, 예를 들어 VEGF, 예컨대 VEGF-A와의 결합에 대해 본원에 기재된 항원 결합 작제물 또는 이합체와 경쟁하는 항원 결합 작제물 또는 이합체가 제공된다.
- [0162] 한 양태에서, 본원에 기재된 항원 결합 작제물 및 이합체는 VEGF-A와의 결합에 대해 아바스틴과 경쟁할 수 있다.
- [0163] 본원에 기재된 임의의 항원 결합 작제물 및 이합체는 하나 이상의 항원을 중화시킬 수 있을 것으로 이해될 것이다.
- [0164] 본 발명의 항원 결합 작제물에 관해 본 명세서를 통틀어 사용되는 용어 "중화시키다" 및 이의 문법적 변형에는 본 발명의 항원 결합 작제물의 존재하에 표적의 생물학적 활성이 그러한 항원 결합 작제물의 부재하에서의 표적의 활성에 비해 전적으로 또는 부분적으로 감소되는 것을 의미한다. 중화는 리간드 결합 차단, 리간드가 수용체를 활성화시키는 것의 방지, 수용체의 하향 조절, 또는 효과기 기능의 영향 중 하나 이상으로 인한 것일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0165] 중화를 평가하는 방법, 예를 들어 중화성 항원 결합 작제물의 존재하에 리간드와 그 수용체간의 감소된 결합능을 평가함에 의해 중화를 평가하는 방법은 당 분야에 알려져 있고, 수용체 결합 검정 (본원의 실시예 7, 17, 26, 41 및 50을 참조하라) 및 토끼 망막 누출 모델 (본원의 실시예 9 및 42를 참조하라)을 포함한다.
- [0166] 본 발명은 또한 본 발명의 항원 결합 작제물을 엔코딩하거나 에피토프 결합 도메인 서열과 같은 그러한 작제물의 일부를 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 관한 것이다. 적합하게는, 폴리뉴클레오티드는 VEGF, 예컨대 VEGF-A에 결합할 수 있는 폴리펩티드를 엔코딩한다. 본 발명은 또한 상기 항원 결합 작제물 또는 이의 일부와 적어도 70%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 항원을 엔코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열에 관한 것이다. 한 양태에서, 항원 결합 작제물 또는 이의 일부는 VEGF, 예컨대 VEGF-A에 결합하여 VEGF, 예컨대 VEGF-A 신호전달과 관련된 질환을 완전히 또는 부분적으로 예방하거나 치료할 수 있다.
- [0167] 본 발명은 또한 본원에 기재된 특수한 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 70%의 서열 동일성, 예컨대 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드 서열에 관한 것이다.
- [0168] 본 발명의 항원 결합 작제물은 본 발명의 항원 결합 작제물에 대한 코딩 서열을 포함하는 발현 벡터를 이용한 숙주 세포의 트랜스펙션에 의해 생성될 수 있다. 발현 벡터 또는 재조합 플라스미드는 상기 항원 결합 작제물에 대한 상기 코딩 서열을 숙주 세포에서의 복제 및 발현, 및/또는 숙주 세포로부터의 분비를 조절할 수 있는 통상적인 조절성 조절 서열과 작동가능하게 관련되도록 배치시킴으로써 생성된다. 조절성 서열은 프로모터 서열, 예를 들어, CMV 프로모터, 및 다른 공지된 항체로부터 유래될 수 있는 신호 서열을 포함한다. 유사하게,



상보적 항원 결합 작제물을 엔코딩하는 DNA 서열을 갖는 두 번째 발현 벡터가 생성될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 두 번째 발현 벡터는 각각의 폴리펩티드 사슬이 기능적으로 발현되는 것을 보장하기 위해 코딩 서열 및 선택 마커가 관련된 것을 제외하고는 첫번째 발현 벡터와 동일하다. 대안적으로, 동종이합체 또는 이종이합체를 형성하는 2개의 항원 결합 작제물에 대한 코딩 서열은 단일한 벡터 상, 예를 들어, 동일 벡터 내의 2개의 발현 카세트 내에 존재할 수 있다.

- [0169] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 엔코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 형질전환되거나 트랜스펙션된 재조합 숙주 세포에 관한 것이다.
- [0170] 선택된 숙주 세포는 통상적인 기술에 의해 첫 번째 및 두 번째 벡터 둘 모두로 공동 트랜스펙션(또는 간단히 단일 벡터에 의해 트랜스펙션)되어 본 발명의 트랜스펙션된 숙주 세포를 생성할 수 있다. 트랜스펙션된 세포는 이후 통상적인 기술에 의해 배양되어 본 발명의 공학처리된 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 생성한다. 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체는 적절한 검정, 예를 들어, ELISA 또는 RIA에 의해 배양물로부터 스크리닝된다. 유사한 통상적 기술이 본원에 기재된 다른 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 작제하기 위해 이용될 수 있다.
- [0171] 본 발명의 방법 및 조성물의 작제에 사용되는 클로닝 및 서브클로닝 단계에 적합한 벡터는 당업자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 클로닝 벡터의 통상적인 pUC 시리즈, 예컨대, pUC19가 이용될 수 있다. 추가로, 용이하게 복제될 수 있는 임의의 벡터는 다수의 클로닝 부위 및 선택 유전자(예를 들어, 항생제 내성)를 가지며, 용이하게 조작되며, 클로닝에 사용될 수 있다. 따라서, 클로닝 벡터의 선택은 본 발명에서 제한 요인이 아니다.
- [0172] 발현 벡터는 또한 이중성 DNA 서열, 예를 들어, 포유동물 디하이드로폴레이트 환원효소 유전자(DHFR)의 발현을 증폭시키는데 적합한 유전자를 특징으로 할 수 있다. 다른 바람직한 벡터 서열은 폴리 A 신호 서열, 예를 들어, 소 성장 호르몬(BGH)으로부터의 폴리 A 신호 서열 및 베타글로빈 프로모터 서열(betaglopro)을 포함한다. 본원에서 유용한 발현 벡터는 당업자에게 널리 공지된 기술에 의해 합성될 수 있다.
- [0173] 상기 벡터의 구성요소, 예를 들어, 레플리콘, 선택 유전자, 인핸서, 프로모터, 신호서열 등은 시판 업체 또는 자연 공급원으로부터 취득될 수 있거나, 선택된 숙주에서 재조합 DNA의 생성물의 발현 및/또는 분비를 유도하는데 사용하기 위한 공지된 절차에 의해 합성될 수 있다. 다수의 유형이 포유동물, 박테리아, 곤충, 효모, 및 진균 발현을 위해 당 분야에 공지된 다른 적절한 발현 벡터가 또한 상기 목적을 위해 선택될 수 있다.
- [0174] 본 발명은 또한 본 발명의 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체의 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드로 트랜스펙션된 세포주를 포함한다. 이러한 클로닝 벡터의 클로닝 및 다른 조작에 유용한 숙주 세포가 또한 통상적이다. 그러나, E. 콜라이(*E. coli*)의 다양한 균주로부터의 세포가 본 발명의 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체의 작제에서 클로닝 벡터의 복제 및 다른 단계에 사용될 수 있다.
- [0175] 본 발명의 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체의 발현에 적합한 숙주 세포 또는 세포주는 포유동물 세포, 예를 들어, NS0, Sp2/0, CHO(예를 들어, DG44), COS, HEK, 섬유모세포 세포(예를 들어, 3T3), 및 골수종 세포를 포함하며, 예를 들어, 이는 CHO 또는 골수종 세포에서 발현될 수 있다. 인간 세포가 사용될 수 있고, 따라서 분자가 인간 글리코실화 패턴으로 변형되는 것이 가능할 수 있다. 대안적으로, 다른 진핵생물 세포주가 이용될 수 있다. 적합한 포유동물 숙주세포의 선택, 및 형질전환, 배양, 증폭, 스크리닝 및 생성물 생성 및 정제를 위한 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Sambrook, J., Fritsch, E., Maniatis, T. 1989: Cold Spring harbour Press, Molecular Cloning: Laboratory Manual]을 참조하라.
- [0176] 박테리아 세포 및 요망되는 경우, 당업자에게 공지된 효모 세포의 균주, 뿐만 아니라 곤충 세포, 예를 들어, 드로소필라(*Drosophila*) 및 레피도테라(*Lepidoptera*) 및 바이러스 발현 시스템이 숙주 세포로서 또한 이용가능하다. 예를 들어, 문헌[Miller et al., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986)] 및 이에 인용된 참고문헌을 참조하라.
- [0177] 또 다른 양태에서, 본 발명은 숙주 세포를 배양하고 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 분리시키는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 생산하는 방법에 관한 것이다.
- [0178] 본 발명은 또한
- [0179] a) 본원에 기재된 바와 같은 분리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 배양하는 단계로서, 알파 1,6-푸코실트랜스퍼라제를 엔코딩하는 FUT8 유전자가 재조합 숙주 세포에서 비활성화된 단계; 및

- [0180] b) 항원 결합 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 생산하는 방법을 제공한다.
- [0181] 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체의 생산을 위한 상기 방법은, 예를 들어, 기능성 FUT8 유전자를 갖는 세포에서 생산된 동일한 단백질에 비해 증가되는 향상된 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC) 활성을 갖는 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 생산시킬 수 있는, BioWa, Inc.(Princeton, NJ)로부터 이용가능한 POTEILLIGENT™ technology system을 이용하여 수행될 수 있다. POTEILLIGENT™ technology system의 양태는 모두 참조로서 본원에 포함되는 US7214775호, US6946292호, W00061739호 및 W00231240호에 기재되어 있다. 당업자는 또한 다른 적절한 시스템을 인지할 것이다.
- [0182] 본 발명은 또한
- [0183] a) 본원에 기재된 바와 같은 분리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포를 배양하는 단계로서, 상기 발현 벡터가 IgG1 및 IgG3 Fc 도메인 아미노산 잔기 둘 모두를 갖는 Fc 도메인을 엔코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단계; 및
- [0184] b) 항원 결합 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 작제물, 동종이합체 또는 이종이합체를 생산하는 방법을 제공한다.
- [0185] 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체의 생산을 위한 상기 방법은, 예를 들어, 재조합 숙주 세포가, IgG1 및 IgG3 Fc 도메인 아미노산 잔기 둘 모두를 갖는 키메라 Fc 도메인을 엔코딩하는 핵산 서열이 발현되어 상기 키메라 Fc 도메인이 결핍된 달리 동일한 단백질에 비해 증가되는 향상된 보체 의존성 세포독성(CDC) 활성을 갖는 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체를 생산시키는 발현 벡터를 포함하는, BioWa, Inc.(Princeton, NJ) 및 Kyowa Hakko Kogyo(현재, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) Co., Ltd.로부터 이용가능한 COMPLEGENT™ technology system을 이용하여 수행될 수 있다. COMPLEGENT™ technology system의 양태는 각각이 참조로서 본원에 포함되는 W02007011041호 및 US20070148165호에 기재되어 있다. 한 대안적 구체예에서, CDC 활성은 IgG 사슬의 Fc 영역으로 서열 특이적 돌연변이를 도입시킴으로써 증가될 수 있다. 당업자는 또한 다른 적절한 시스템을 인지할 것이다.
- [0186] 이러한 변형은 단독으로 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 효과기 기능을 추가로 향상시키기 위해 서로 조합되어 사용될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0187] 본 발명의 한 양태에서, IgG3으로부터의 적어도 하나의 CH2 도메인 및 IgG1으로부터의 하나의 CH2 도메인을 포함하는, 돌연변이된 중쇄 불변 영역 및 키메라 중쇄 불변 영역을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체가 제공되며, IgG1 CH2 도메인은 239 및 332 및 330으로부터 선택된 위치에 하나 이상의 돌연변이(예를 들어, 돌연변이는 S239D 및 I332E 및 A330L로부터 선택될 수 있음)를 지니며, 상기 항원 결합 단백질을 향상된 효과기 기능을 갖고, 예를 들어, 이는 향상된 ADCC 또는 향상된 CDC의 기능 중 하나 이상을 갖고, 예를 들어, 이는 향상된 ADCC 및 향상된 CDC를 갖는다. 한 양태에서, IgG1 CH2 도메인은 돌연변이 S239D 및 I332E를 갖는다.
- [0188] 본 발명의 한 대안적 양태에서, 키메라 중쇄 불변 영역을 포함하고, 변경된 글리코실화 프로파일을 갖는 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체가 제공된다. 한 상기 양태에서, 중쇄 불변 영역은 IgG3으로부터의 적어도 하나의 CH2 도메인 및 IgG1으로부터의 하나의 CH2 도메인을 포함하고, 푸코스 대 만노스의 비가 0.8:3 또는 그 미만인 되도록 하는 변경된 글리코실화 프로파일을 가지며, 예를 들어, 상기 항원 결합 단백질은 탈푸코실화(defucosylation)되어 상기 항원 결합 단백질은 상기 돌연변이 및 변경된 글리코실화 프로파일이 결핍된 면역글로불린 중쇄 불변 영역을 갖는 동등한 항원 결합 단백질과 비교하여 향상된 효과기 기능을 갖고, 예를 들어, 이는 향상된 ADCC 또는 향상된 CDC의 기능 중 하나 이상을 갖고, 예를 들어, 이는 향상된 ADCC 및 향상된 CDC를 갖는다.
- [0189] 본 발명의 한 양태에서, 키메라 Fc 도메인이 결핍되어 있고 올리고당류 상에 푸코스를 갖는 달리 동일한 모노클로날 항체에 비해 증가되는 ADCC 및 CDC 향상된 활성 둘 모두를 갖는 항원 결합 단백질을 생성시키는, POTEILLIGENT™ 및 COMPLEGENT™ technology systems을 조합시킨 BioWa, Inc.(Princeton, NJ)으로부터 이용가능한 ACCRETAMAB™ technology system을 이용하는 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 작제물, 이종이합체 또는 동종이합체를 생산하는 방법이 제공된다.
- [0190] 항원 결합 작제물의 또 다른 발현 방법은 미국 특허 번호 4,873,316호에 기재된 바와 같이 유전자이식 동물에서

의 발현을 이용할 수 있다. 이는 유전자이식에 의해 포유동물로 통합되는 경우 암컷이 이의 모유에서 요망되는 제조합 단백질을 생산하는 것을 가능케 하는 동물 카세인 프로모터를 이용하는 발현 시스템에 관한 것이다.

- [0191] 본 발명은 또한 항원 결합 작제물의 아미노산 서열 또는 이를 엔코딩하는 핵산, 또는 그 일부가 컴퓨터를 이용하여 설계되고 상기 작제물이 컴퓨터 상에 인 실리코(in silico) 존재하는 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 작제물을 생산하는 방법에 관한 것이다.
- [0192] 본 발명은 또한 약제에 사용하기 위한, 예를 들어 VEGF 신호전달, 예컨대 VEGF-A 신호전달과 관련된 질환, 예컨대 암 및 안질환(ocular disease), 예컨대 당뇨병성 황반 부종 (DME), 습식 AMD (노인성 황반 변성), 당뇨 망막병증, RVO, (망막 정맥 폐쇄), 및 각막 신혈관형성을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 항원 결합 작제물을 제공한다.
- [0193] 본 발명은 또한 치료량의 본 발명의 항원 결합 작제물을 투여하는 것을 포함하는, VEGF 신호전달, 예컨대 VEGF-A 신호전달에 의해 야기된 안구 혈관 질환, 예컨대 암 및 안질환, 예컨대 당뇨병성 황반 부종 (DME), 습식 AMD, 당뇨 망막병증, RVO, 및 각막 신혈관형성에 걸린 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0194] 본 발명은 또한 암 및 안질환, 예컨대 당뇨병성 황반 부종 (DME), 습식 AMD, 당뇨 망막병증, RVO, 및 각막 신혈관형성을 치료하기 위한 본 발명의 항원 결합 작제물에 관한 것이다.
- [0195] 치료 용량 및 지속기간은 인간 순환에서 본 발명의 분자의 상대 지속기간에 관한 것이며, 이는 환자의 치료되는 조건 및 전반적 건강에 따라 당업자에 의해 조정될 수 있다. 연장된 기간(예를 들어, 4 내지 6개월)에 걸친 반복된 투여(예를 들어, 주 1회 또는 2주에 1회)가 최대 치료 효능을 달성하는데 필요할 수 있음이 예견된다.
- [0196] 본 발명의 치료제의 투여 방식은 숙주에게 작용제를 전달하는 임의의 적합한 경로일 수 있다. 본 발명의 항원 결합 작제물, 및 약학적 조성물은 비경구 투여, 즉, 피하(s.c), 수막강내, 복막내, 근내(i.m.), 정맥내(i.v.), 또는 비내 투여에 특히 유용하다.
- [0197] 한 양태에서, 투여는 안구 적응증을 위한 것이고, 투여는 유리체내 (눈의 유리체에 직접 주입)와 같이 국소 안구 전달에 의하거나, 안구주위, 예를 들어 공막-통과, 결막하, 힘줄-아래, 눈둘레, 국소, 안구뒤이거나, 하측, 상측 또는 외측 곧은근으로 전달된다. 한 양태에서, 투여는 공막-통과 또는 국소 안구 전달에 의한다.
- [0198] 눈으로의 국소 투여의 경우, 예를 들어 유리체내 주입에 의해, 약학적 제조물은 30g 바늘을 이용하여 투여되는 50 $\mu$ l의 부피와 같이, 25-30g의 바늘 게이지를 지닌 표준 주사기에 의한 단일 주입에 의해 투여되는 100 $\mu$ l 이하의 총 부피, 예를 들어 50-100 $\mu$ l로 투여될 수 있었다. 잦지 않은 투여를 위해 제조되는 경우 상기 제형은 액체 부피 내에 15% 이하의 고형 현탁물을 함유할 수 있다. 상기 제형 중 활성 약제의 용량은 다양할 것이나, 바람직한 양태에서 25-30% 이하의 고형 현탁물을 포함할 수 있었다. 바람직한 양태에서, 안구 투여마다 0.5-2.5mg의 활성 약제가 투여된다.
- [0199] 한 양태에서, 투여는, 적합하게는 매달 주입 요법에 비해 감소된 빈도로 눈으로의 국소 투여를 가능하게 할 미립자 또는 겔-기반 시스템, 또는 리포솜 기반 시스템과 같은 지속성 또는 지효성 전달 시스템 또는 당업자에게 공지된 어떠한 다른 시스템을 이용한다. 상기 요법은 주 1회 또는 2주에 1회보다 덜 빈번하게 전달되게 할 수 있고, 예를 들어 이는 4주에 1회, 2개월 또는 8주, 3개월 또는 12주, 4개월 또는 16주, 5개월 또는 20주, 6개월 또는 24주, 9개월 또는 36주, 또는 12개월 또는 52주마다 1회일 수 있었다. 본 발명의 항원 결합 작제물, 이중이합체 및 동중이합체에 대한 바람직한 전달 빈도는 매 6개월 또는 24주에 1회이다.
- [0200] 본 발명의 치료제는 약학적으로 허용되는 담체 중에 활성 성분으로서 유효량의 본 발명의 항원 결합 작제물, 동중이합체 또는 이중이합체를 함유하는 약학적 조성물로 제조될 수 있다. 본 발명의 예방적 작용제에서, 바람직하게는 주사 준비 형태로 생리학적 pH에서 완충된 항원 결합 작제물을 함유하는 수성 현탁액 또는 수용액이 바람직하다. 비경구 투여용 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 바람직하게는, 수성 담체에 용해된 본 발명의 항원 결합 작제물 또는 이의 각테일의 용액을 통상적으로 포함할 것이다. 다양한 수성 담체, 예를 들어, 0.9% 염수, 0.3% 글리신 등이 이용될 수 있다. 이들 용액은 멸균 제조될 수 있고, 일반적으로 미립자 물질을 함유하지 않는다. 이들 용액은 통상적인 널리 공지된 멸균 기술(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 생리학적 조건에 근접시키기 위해 필요한 약학적으로 허용되는 보조 물질, 예를 들어, pH 조정제 및 완충제 등을 함유할 수 있다. 상기 약학적 제형 내의 본 발명의 항원 결합 작제물의 농도는 약 0.5 중량% 미만, 보통 약 1 중량% 또는 그 이상 내지 15 중량% 또는 20 중량% 만큼 매우 다양할 수 있고, 이는 주로 선택된 특정 투여 방식에 따라 유체 부피, 점도 등을 기초로 하여 선택될 것이다.

- [0201] 따라서, 근대 주사용의 본 발명의 약학적 조성물은 1 mL의 멸균 완충수, 및 약 1 ng 내지 약 100 mg, 예를 들어, 약 50 ng 내지 약 30 mg, 또는 더욱 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 본 발명의 항원 결합 작제물을 함유하도록 제조될 수 있다. 유사하게, 정맥내 주입용의 본 발명의 약학적 조성물은 약 250 ml의 멸균 링거액, 및 링거액 ml 당 약 1 내지 약 30 및 바람직하게는 5 mg 내지 약 25 mg의 본 발명의 항원 결합 작제물을 함유하도록 제조될 수 있다. 비경구적으로 투여가능한 조성물을 제조하는 실제 방법은 널리 공지되어 있거나, 당업자에게 명백할 것이며, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 더욱 상세히 기재되어 있다. 본 발명의 정맥내 투여가능한 항원 결합 작제물 제형의 제조를 위해, 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되고, 독자가 특별히 참조하는 문헌[Lasmar U and Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci.Tech. today, page 129-137, Vol.3 (3<sup>rd</sup> April 2000), Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188, Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T.J., Manning M.C., New York, NY: Plenum Press (1992), Akers,M.J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300, Imamura, K et al "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274, Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039, Johnson, R, "Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein lyophilization", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922. Ha,E Wang W, Wang Y.j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264,(2002)]을 참조하라.
- [0202] 약학적 제제물인 경우 본 발명의 치료제는 단위 용량 형태로 제공되는 것이 바람직하다. 적절한 치료적 유효용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 것이다. 적합한 용량은 환자의 체중에 따라 환자에 대해 계산될 수 있고, 예를 들어, 적합한 용량은 0.01 내지 20mg/kg, 예를 들어, 0.1 내지 20mg/kg, 예를 들어, 1 내지 20mg/kg, 예를 들어, 10 내지 20mg/kg 또는, 예를 들어, 1 내지 15mg/kg, 예를 들어, 10 내지 15mg/kg의 범위일 수 있다. 질환을 효과적으로 치료하기 위해, 인간에서 본 발명에서 사용되는 적합한 용량은 0.01 내지 1000 mg, 예를 들어, 0.1 내지 1000mg, 예를 들어, 0.1 내지 500mg, 예를 들어, 500mg, 예를 들어, 0.1 내지 100mg, 또는 0.1 내지 80mg, 또는 0.1 내지 60mg, 또는 0.1 내지 40mg, 또는, 예를 들어, 1 내지 100mg, 또는 1 내지 50mg의 본 발명의 항원 결합 작제물의 범위 내일 수 있으며, 이는 비경구, 예를 들어, 피하, 정맥내 또는 근대 투여될 수 있다. 이러한 용량은 필요시 의사에 의해 적절히 선택된 적절한 시간 간격으로 반복될 수 있다.
- [0203] 본원에 기재된 항원 결합 작제물은 저장을 위해 동결건조될 수 있고, 사용 전에 적절한 담체 중에서 재구성될 수 있다. 이러한 기술은 통상적인 면역글로불린을 이용하여 효과적인 것으로 밝혀졌고, 당 분야에 공지된 동결 건조 및 재구성 기술이 이용될 수 있다.
- [0204] 본 발명에서 사용되는 에피토프-결합 도메인을 생성하기 위해 이용될 수 있는 여러 방법이 당 분야에 공지되어 있다.
- [0205] 한 예에서, 상기 방법은 핵산의 코딩 기능과 핵산에 의해 엔코딩되는 폴리펩티드의 물리적, 화학적 및/또는 기능적 특징을 결부시키는 디스플레이 시스템을 이용한다. 이러한 디스플레이 시스템은 복수의 복제가능한 유전 패키지, 예를 들어, 박테리오파지 또는 세포(박테리아)를 포함할 수 있다. 디스플레이 시스템은 라이브러리, 예를 들어, 박테리오파지 디스플레이 라이브러리를 포함할 수 있다. 박테리오파지 디스플레이는 디스플레이 시스템의 예이다.
- [0206] 용어 "라이브러리"는 이중성 폴리펩티드 또는 핵산의 혼합물을 나타낸다. 라이브러리는 각각이 단일한 폴리펩티드 또는 핵산 서열을 갖는 구성원들로 구성된다. 이렇게, "라이브러리"는 "레퍼토리"와 동의어이다. 라이브러리 구성원 사이의 서열 차이가 라이브러리에 존재하는 다양성을 담당한다. 라이브러리는 폴리펩티드 또는 핵산의 간단한 혼합물의 형태를 취할 수 있거나, 핵산의 라이브러리로 형질전환된 유기체 또는 세포, 예를 들어, 박테리아, 바이러스, 동물 또는 식물 세포 등의 형태일 수 있다. 한 예에서, 각각의 개별적 유기체 또는 세포는 단지 하나 또는 제한된 수의 라이브러리 구성원을 함유한다. 유사하게는, 핵산에 의해 엔코딩되는 폴리펩티드의 발현을 가능케 하기 위해 핵산은 발현 벡터에 통합된다. 따라서, 한 양태에서, 라이브러리는 숙주 유기체의 집단의 형태를 취할 수 있고, 각각의 유기체는 해당 폴리펩티드 구성원을 생성시키도록 발현될 수 있는 핵산 형태의 라이브러리의 단일한 구성원을 함유하는 발현 벡터의 하나 이상의 카피를 함유한다. 따라서, 숙주 유기체의 집단은 다양한 폴리펩티드의 큰 레퍼토리를 엔코딩하는 잠재성을 갖는다.



- [0207] 다수의 적합한 박테리오파지 디스플레이 시스템(예를 들어, 1가 디스플레이 및 다가 디스플레이 시스템)이 기재되어 있다(예를 들어, Griffiths *et al.*, U.S. Patent No. 6,555,313 B1(참조로서 본원에 포함됨); Johnson *et al.*, U.S. Patent No. 5,733,743(참조로서 본원에 포함됨); McCafferty *et al.*, U.S. Patent No. 5,969,108(참조로서 본원에 포함됨); Mulligan-Kehoe, U.S. Patent No. 5,702,892(참조로서 본원에 포함됨); Winter, G. *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.* 12:433-455 (1994); Soumilion, P. *et al.*, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 47(2-3):175-189 (1994); Castagnoli, L. *et al.*, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 4(2):121-133 (2001)을 참조하라). 박테리오파지 디스플레이 시스템에서 디스플레이되는 펩티드 또는 폴리펩티드는 임의의 적합한 박테리오파지, 예를 들어, 필라멘트형 파지(예를 들어, fd, M13, F1), 용균 파지(예를 들어, T4, T7, 람다), 또는 RNA 파지(예를 들어, MS2) 상에서 디스플레이될 수 있다.
- [0208] 예를 들어, dAb 또는 다른 에피토프 결합 도메인의 선택에서 디스플레이 시스템(예를 들어, 핵산의 코딩 기능과 핵산에 의해 엔코딩되는 펩티드 또는 폴리펩티드의 기능적 특징을 결부시키는 시스템), 예컨대 파지 디스플레이가 본원에 기재된 방법에서 사용되는 경우, 선택된 펩티드 또는 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산의 카피수를 증폭시키거나 증가시키는 것이 종종 유리하다. 이는 본원에 기재된 방법 또는 다른 적합한 방법을 이용하여 추가 라운드의 선택을 위해, 또는 추가 레퍼토리(예를 들어, 친화성 성숙 레퍼토리)를 제조하기 위해 충분한 양의 핵산 및/또는 펩티드 또는 폴리펩티드를 수득하는 효과적인 방식을 제공한다. 핵산은 임의의 적합한 방법을 이용하여 증폭될 수 있고, 예를 들어, 파지 증폭, 세포 성장 또는 증합효소 연쇄반응에 의해 증폭될 수 있다.
- [0209] 일반적으로, 적합한 파지 코트 단백질(예를 들어, fd pIII 단백질)과의 융합 단백질로서 펩티드 또는 파지 폴리펩티드의 레퍼토리를 디스플레이하는 파지의 라이브러리가 생성되거나 제공된다. 융합 단백질은 파지 코트 단백질의 첨단, 또는 요망시 내부 위치에 펩티드 또는 폴리펩티드를 디스플레이할 수 있다. 예를 들어, 디스플레이된 펩티드 또는 폴리펩티드는 pIII의 도메인 1에 대해 아미노-말단인 위치에 존재할 수 있다(pIII의 도메인 1은 또한 N1으로 언급된다). 디스플레이된 폴리펩티드는 pIII(예를 들어, pIII의 도메인 1의 N-말단)에 직접 융합될 수 있거나, 링커를 이용하여 pIII에 융합될 수 있다. 요망시, 융합체는 태그(예를 들어, myc 에피토프, His 태그)를 추가로 포함할 수 있다. 파지 코트 단백질을 갖는 융합 단백질로 디스플레이되는 펩티드 또는 폴리펩티드의 레퍼토리를 포함하는 라이브러리는 임의의 적합한 방법을 이용하여 생성될 수 있고, 예를 들어, 적합한 숙주 박테리아로 디스플레이된 펩티드 또는 폴리펩티드를 엔코딩하는 파지 벡터 또는 파지미드 벡터의 라이브러리를 도입시키고, 결과로서 발생한 박테리아를 배양시켜 파지를 생성(예를 들어, 요망시 적합한 헬퍼 파지 또는 상보성 플라스미드를 이용함)함으로써 생성될 수 있다. 파지의 라이브러리는 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 침전 및 원심분리를 이용하여 배양물로부터 회수될 수 있다.
- [0210] 디스플레이 시스템은 임의의 요망되는 양의 다양성을 함유하는 펩티드 또는 폴리펩티드의 레퍼토리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 레퍼토리는 유기체, 유기체의 군, 요망되는 조직 또는 요망되는 세포 유형에 의해 발현되는 자연 발생 폴리펩티드에 해당하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드 또는 폴리펩티드를 함유할 수 있거나, 무작위 또는 무작위화된 아미노산 서열을 갖는 펩티드 또는 폴리펩티드를 함유할 수 있다. 요망시, 폴리펩티드는 공통의 코어 또는 스캐폴드를 공유할 수 있다. 예를 들어, 레퍼토리 또는 라이브러리 내의 모든 폴리펩티드는 단백질 A, 단백질 L, 단백질 G, 피브로넥틴 도메인, 안티칼린(anticalin), CTLA4, 요망되는 효소(예를 들어, 증합효소, 셀룰라제), 또는 면역글로불린 상과로부터의 폴리펩티드, 예를 들어, 항체 또는 항체 단편(예를 들어, 항체 가변 도메인)으로부터 선택된 스캐폴드를 기초로 할 수 있다. 이러한 레퍼토리 또는 라이브러리 내의 폴리펩티드는 무작위 또는 무작위화된 아미노산 서열의 규정된 영역 및 공통의 아미노산 서열의 영역을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 레퍼토리 내의 모든 또는 실질적으로 모든 폴리펩티드는 요망되는 유형을 지니며, 예를 들어, 요망되는 효소(예를 들어, 증합효소) 또는 항체의 요망되는 항원-결합 단편(예를 들어, 인간 V<sub>H</sub> 또는 인간 V<sub>L</sub>)이다. 일부 구체예에서, 폴리펩티드 디스플레이 시스템은 폴리펩티드의 레퍼토리를 포함하며, 여기서 각각의 폴리펩티드는 항체 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 레퍼토리 내의 각각의 폴리펩티드는 V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub> 또는 Fv(예를 들어, 단일쇄 Fv)를 함유할 수 있다.
- [0211] 아미노산 서열 다양성은 임의의 적합한 방법을 이용하여 펩티드 또는 폴리펩티드 또는 스캐폴드의 임의의 요망되는 영역으로 도입될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 서열 다양성은 임의의 적합한 돌연변이유발 방법(예를 들어, 저 정확도 PCR, 올리고뉴클레오타이드-매개 또는 부위 지정 돌연변이유발, NNK 코돈을 이용한 다양화) 또는 임의의 다른 적합한 방법을 이용하여 다양화된 폴리펩티드를 엔코딩하는 핵산의 라이브러리를 제조함으로써 항체 가변 도메인 또는 소수성 도메인의 상보성 결정 영역과 같은 표적 영역으로 도입될 수 있다. 요망시, 다양화되는 폴리펩티드의 영역은 무작위화될 수 있다.

- [0212] 레퍼토리를 구성하는 폴리펩티드의 크기는 주로 선택의 문제이며, 균일한 폴리펩티드 크기가 필요하지는 않다. 레퍼토리 내의 폴리펩티드는 적어도 3차 구조(적어도 하나의 도메인을 형성함)를 가질 수 있다.
- [0213] 에피토프 결합 도메인 또는 도메인의 집단이 임의의 적합한 방법을 이용하여 레퍼토리 또는 라이브러리(예를 들어, 디스플레이 시스템 내)로부터 선택되고/되거나, 분리되고/되거나, 회수될 수 있다. 예를 들어, 도메인은 선택가능한 특징(예를 들어, 물리적 특징, 화학적 특징, 기능적 특징)을 기초로 하여 선택되거나 분리된다. 적합한 선택가능한 기능적 특징은 레퍼토리 내의 펩티드 또는 폴리펩티드의 생물학적 활성, 예를 들어, 제네릭 리간드(generic ligand)(예를 들어, 초항원)에 대한 결합, 표적 리간드(예를 들어, 항원, 에피토프, 기질)에 대한 결합, 항체에 대한 결합(예를 들어, 펩티드 또는 폴리펩티드 상에서 발현된 에피토프를 통한), 및 촉매 활성을 포함한다(예를 들어, Tomlinson *et al.*, WO 99/20749; WO 01/57065; WO 99/58655를 참조하라).
- [0214] 면역글로불린 상과의 구성원 모두는 이들의 폴리펩티드 사슬에 대해 유사한 폴드를 공유한다. 예를 들어, 항체는 이들의 일차 서열과 관련하여 고도로 다양하나, 서열 및 결정학적 구조의 비교는 예상과 반대로 항체의 6개의 항원 결합 루프 중 5개(H1, H2, L1, L2, L3)가 제한된 수의 주쇄 형태, 또는 정준 구조를 채택하는 것을 나타냈다(Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.*, 196: 901; Chothia *et al.* (1989) *Nature*, 342: 877). 따라서, 루프 길이 및 중요 잔기의 분석은 인간 항체 대부분에서 발견되는 H1, H2, L1, L2 및 L3의 주쇄 형태의 예측을 가능케 한다(Chothia *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.*, 227: 799; Tomlinson *et al.* (1995) *EMBO J.*, 14: 4628; Williams *et al.* (1996) *J. Mol. Biol.*, 264: 220). 서열, 길이 및 구조와 관련하여 H3 영역이 훨씬 더 다양하나(D 세그먼트의 사용으로 인함), 이는 또한 루프 및 항체 프레임워크 내의 중요 위치에서 특정 잔기의 길이 및 존재, 또는 잔기의 유형에 따라 짧은 루프 길이에 대해 제한된 수의 주쇄 형태를 형성한다(Martin *et al.* (1996) *J. Mol. Biol.*, 263: 800; Shirai *et al.* (1996) *FEBS Letters*, 399:1).
- [0215] dAb는 유리하게는 도메인의 라이브러리, 예를 들어,  $V_H$  도메인의 라이브러리 및/또는  $V_L$  도메인의 라이브러리로 부터 어셈블리된다. 한 양태에서, 도메인의 라이브러리는 구성원의 주쇄 형태가 공지되는 것을 보장하도록 특정 루프 길이 및 중요 잔기가 선택되도록 설계된다. 유리하게는, 이들은 이들이 상기 논의된 바와 같이 비-기능성일 가능성을 최소화시키기 위해 자연 상태로 발견되는 면역글로불린 상과 분자의 실제 형태이다. 변화는 낮은 빈도로 발생할 수 있어, 작은 수의 기능성 구성원이 이의 기능에 영향을 미치지 않는 변경된 주쇄 형태를 가질 수 있다.
- [0216] 여러 공지된 주쇄 형태 또는 단일한 공지된 주쇄 형태를 선택했으면, 구조적 및/또는 기능적 다양성을 갖는 레퍼토리를 생성시키기 위해 분자의 결합 부위를 다양화시킴으로써 dAb가 작제될 수 있다. 이는 변이체가 이들의 구조 및/또는 이들의 기능에서 충분한 다양성을 갖도록 생성되어, 이들이 광범위한 활성을 제공할 수 있는 것을 의미한다.
- [0217] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 서열과 실질적으로 동일한 서열, 예를 들어, 적어도 90% 동일한 서열, 예를 들어, 적어도 91%, 또는 적어도 92%, 또는 적어도 93%, 또는 적어도 94% 또는 적어도 95%, 또는 적어도 96%, 또는 적어도 97% 또는 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 서열을 포함한다.
- [0218] 핵산에 대해, 용어 "실질적 동일성"은 2개의 핵산 또는 이의 지정된 서열이 최적으로 정렬되고 비교되는 경우에 적절한 뉴클레오티드 삽입 또는 결실과 함께 뉴클레오티드의 적어도 약 80%, 보통 뉴클레오티드의 적어도 약 90% 내지 95%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 98% 내지 99.5%에서 동일한 것을 나타낸다. 대안적으로, 실질적 동일성은 세그먼트가 선택적 하이브리드화 조건하에서 가닥의 상보체에 하이브리드화되는 경우에 존재한다.
- [0219] 뉴클레오티드 및 아미노산 서열에 대해, 용어 "동일한"은 최적으로 정렬되고, 적절한 삽입 또는 결실과 함께 비교되는 경우 2개의 핵산 또는 아미노산 서열 사이의 동일성의 정도를 나타낸다. 대안적으로, 실질적 동일성은 DNA 세그먼트가 선택적 하이브리드화 조건하에서 가닥의 상보체에 하이브리드화되는 경우에 존재한다.
- [0220] 2개의 서열 사이의 동일성 퍼센트는 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입되는 것이 필요한 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수(즉, 동일성 % = 동일한 위치의 개수 / 위치의 전체 개수  $\times$  100)이다. 서열의 비교 및 2개의 서열 사이의 동일성 퍼센트의 결정은 하기 비제한적인 예에 기재된 바와 같이 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다.
- [0221] 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 동일성 퍼센트는 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 이용하는 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램을 이용하여 결정될 수 있다. 2개의 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 또한 PAM120 가중치 잔기 표,



12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 이용하는 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 문헌[E. Meyers and W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988))]의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 퍼센트는 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 이용하는 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램에 통합된 문헌[Needleman and Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970))]의 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다.

[0222] 예로서, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 서열은 참조 서열과 동일, 즉, 100% 동일할 수 있거나, 이는 참조 서열에 비해 특정 정수 개수 이하의 뉴클레오티드 변경을 포함할 수 있다. 상기 변경은 적어도 하나의 뉴클레오티드 결실, 변이 및 변위를 포함하는 치환, 또는 삽입으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 변경은 참조 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단 위치, 또는 참조 서열 내의 뉴클레오티드 중 개별적으로 산재된 상기 말단 위치 사이 또는 참조 서열 내의 하나 이상의 연속적 군 내에 어디에서도 발생할 수 있다. 뉴클레오티드 변경의 개수는 참조 서열 내의 뉴클레오티드의 전체 수에 (100으로 나누어진) 각각의 동일성 퍼센트의 숫자상 퍼센트를 곱한 후, 참조 서열 내의 뉴클레오티드의 상기 전체 수에서 상기 곱을 공제하거나, 하기 식에 의해 결정된다:

[0223]  $nn \leq x_n - (x_n \cdot y)$ , 상기 식에서, nn은 뉴클레오티드 변경의 개수이고,  $x_n$ 은 참조 서열 내의 뉴클레오티드의 전체 수이고, y는 50% 동일성에 대해 0.50, 60%에 대해 0.60, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85, 90%에 대해 0.90, 95%에 대해 0.95, 97%에 대해 0.97 또는 100%에 대해 1.00이고,  $x_n$  및 y의 임의의 비-정수 곱은  $x_n$ 으로부터 이를 공제시키기 전에 가장 가까운 정수로 반내림된다. 참조 서열의 폴리뉴클레오티드 서열의 변경은 이러한 코딩 서열에 넌센스, 미스센스 또는 틀리동 돌연변이를 일으켜, 상기 변경 이후 폴리뉴클레오티드에 의해 엔코딩되는 폴리펩티드를 변경시킬 수 있다.

[0224] 유사하게, 또 다른 예에서, 본 발명의 폴리펩티드 서열은 참조 서열과 동일, 즉, 100% 동일할 수 있거나, 이는 % 동일성이 100% 미만인 되도록 참조 서열에 비해 특정 정수 개수 이하의 아미노산 변경을 포함할 수 있다. 상기 변경은 적어도 하나의 아미노산 결실, 보존성 및 비-보존성 치환을 포함하는 치환, 또는 삽입으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 상기 변경은 참조 폴리펩티드 서열의 아미노-말단 또는 카르복시-말단 위치, 또는 참조 서열 내의 아미노산 중 개별적으로 산재된 상기 말단 위치 사이 또는 참조 서열 내의 하나 이상의 연속적 군 내에 어디에서도 발생할 수 있다. 제공된 동일성 %에 대한 아미노산 변경의 개수는 참조 서열에 의해 엔코딩되는 폴리펩티드 서열 내의 아미노산의 전체 수에 (100으로 나누어진) 각각의 동일성 퍼센트의 숫자상 퍼센트를 곱한 후, 폴리펩티드 참조 서열 내의 아미노산의 상기 전체 수로부터 상기 곱을 공제하거나, 하기 식에 의해 결정된다:

[0225]  $na \leq x_a - (x_a \cdot y)$ ,

[0226] 상기 식에서, na는 아미노산 변경의 개수이고,  $x_a$ 는 폴리펩티드 서열 내의 아미노산의 전체 수이고, y는, 예를 들어, 70%에 대해 0.70, 80%에 대해 0.80, 85%에 대해 0.85 등이고,  $x_a$  및 y의 임의의 비-정수 곱은  $x_a$ 로부터 이를 공제시키기 전에 가장 가까운 정수로 반내림된다.

[0227] 본 발명의 주된 특징은 본 발명의 범위를 벗어나지 않으며 다양한 구체예에서 이용될 수 있다. 당업자는 단지 통상적인 연구만을 이용하여, 본원에 기재된 구체적인 절차에 대한 다수의 등가물을 인지하거나, 확인할 수 있을 것이다. 상기 등가물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려되며 본 청구범위에 포함된다. 본 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 본 발명이 속하는 분야에서의 숙련된 기술자의 기술 수준을 나타낸다. 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별적인 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 포함된다고 지시된 바와 같이 동일한 한도로 본원에 참조로서 포함된다. 청구범위 및/또는 명세서에서 "포함하는"이라는 용어와 함께 사용되는 경우 단수 형태의 이용은 "하나"를 의미할 수 있으나, 이것은 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와도 일치한다. 청구범위에서 "또는"이라는 용어의 사용은, 비록 설명이 단지 양자 택일 및 "및/또는"을 의미하기 위한 정의를 뒷받침하고 있더라도, 양자 택일만을 나타내거나 대안들이 상호 배타적이라고 명백하게 지시되지 않는 한, "및/또는"을 의미하기 위해 이용된다. 본 명세서를 통틀어 "약"이라는 용어는 소정의 값이 장치에 대한 오차의 고유 변동을 포함함을 나타내기 위해 이용되며, 상기 방법은 값 또는 연구 피검체 사이에 존재하는 변동을 측정하기 위해 이용된다.

[0228] 본원에서 사용되는 용어 "또는 이의 조합"은 이 용어 앞에 나열된 아이템의 모든 순열 및 조합을 나타낸다. 예를 들어, "A, B, C, 또는 이의 조합"은 A, B, C, AB, AC, BC, 또는 ABC, 및 특정 상황에서 순서가 중요한 경우, 또한 BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC, 또는 CAB 중 하나 이상을 포함하고자 한다.

[0229] 실시예

- [0230] 본원에 기재된 특정 구체예는 예시로서 제공된 것이고 본 발명을 제한하는 것은 아님이 이해될 것이다.
- [0231] 실시예를 통틀어, dAb-Fc, Fc-dAb 및 dAb-Fc-dAb 분자가 언급된다. 이러한 용어 "dAb-Fc" 및 "Fc-dAb"는 각각의 항원 결합 작제물이 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 N-말단 (dAb-Fc) 또는 C-말단 (Fc-dAb)에 부착된 dAb를 지니는 2개의 항원 결합 작제물을 포함하는 이합체에 대한 간단한 언급이다.
- [0232] 유사하게, 용어 "dAb-Fc-dAb"는 각각의 항원 결합 작제물이 직접적으로 또는 링커를 통해 간접적으로 N-말단에 부착된 dAb 및 C-말단에 부착된 dAb를 지니는 2개의 항원 결합 작제물을 포함하는 이합체를 나타낸다.
- [0233] **실시예 1 - Vh dAb-Fc 분자의 발현**
- [0234] DMS1529 (SEQ ID NO:1 & 29)는 W02008/149150/A20호에 기재되어 있다. DMS1576 (SEQ ID NO:2 & 30)은 아미노산 56을 Y에서 N으로 전환시킨 DMS1529로부터 부위 지정 돌연변이유발에 의해 생성되었다. DMS1529 및 DMS1576은 진탕 플라스크 및 교반된 탱크 현탁 배양의 조합을 이용한 GlaxoSmithKline의 제네릭 모노클로날 항체 생산 공정 플랫폼을 이용하여 CHROMOS 푸어링된 (또는 벌크) 트랜스펙션 또는 안정한 폴리클로날 또는 모노클로날 CHO 세포주로부터 제조되었다. 생물반응기는 교반 속도, 용해된 산소 농도, pH 및 온도에 대한 제어된 조건에서 모니터링되고 유지된다. 용해된 산소는 pH를 탄산나트륨 및 CO<sub>2</sub>의 자동 첨가를 통해 제어하면서 N<sub>2</sub> 중 40% O<sub>2</sub>를 첨가함에 의해 유지된다. 생산 배양 지속기간은 세포 생존력 및 최소 항체 역가의 조합으로부터 결정된다. 생산 기간의 끝에서, 생물반응기의 배양물은 침출 여과 및 살균 여과에 의해 정화되어 정화된 미가공 벌크(CUB)의 배치를 생성한다.
- [0235] **실시예 2 - Vh dAb-Fc 분자의 정제**
- [0236] DMS1529 및 DMS1576은 친화성 크로마토그래피 및 자동 FPLC 정제 시스템을 이용하여 정화된 세포 배양 상청액 (CUB, 실시예 1)으로부터 포획되었다. 일단 로딩되면, 결합된 생성물을 pH 중성 수성 완충제의 조합물을 이용하여 세척하여 특이적으로 결합되지 않은 불순물을 제거한 후 저 pH 용리시켰다. 90%가 넘는 결합된 생성물을 회수하고, 이어서 용리 푸울의 pH를 30분 동안 pH 3.5로 조정함으로써 바이러스 중화를 달성하였고, 그 후 pH를 pH 4.5로 조정하였다. 추가 정제가 요구되는 경우, 두 번째 컬럼 상에서의 결합을 달성하기 위해 추가의 pH 조정을 수행하였다. 결합 후에, 생성물을 동등한 pH의 저 전도성 완충제에서 세척시켜 특이적으로 결합되지 않은 불순물을 추가로 제거하였다. 그 후 정제된 dAb-Fc를 pH 및 염 변형을 이용하여 용리시키고 푸울로서 수집한 후 0.2 $\mu$ m 여과 및 저장하였다. 달리 언급되지 않는 한, 단지 첫 번째 친화성 컬럼을 이용하여 제조된 단백질을 하기 실시예에 기재된 시험관내 검정에서 VEGF 결합에 대해 분석하였으나, 시험 물질이 추가로 정제된 경우, 즉 두 번째 컬럼을 이용한 경우를 참조할 것이다.
- [0237] **실시예 3 - SDS-PAGE 및 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 분자 분석**
- [0238] DMS1529 및 DMS1576의 분자 보전, 균질성 및 순도 백분율 (%)은 환원 및 비환원 조건 둘 모두에서, SDS-PAGE 및 분석적 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 분석되었다. SDS-PAGE 분석은 Novex "NuPAGE" 시스템을 이용하여 제조사의 지시에 따라 수행되었고 겔은 Instant Blue Protein Stain Solution (Triple Red Ltd)로 염색되었다. 겔은 단량체 사슬당 예상되는 글리칸 사슬의 존재를 허용하면서 무손상 성숙 단백질의 예상되는 분자량 (~76-79kDa)에 일치하는 밴드 크기를 나타내었다. SEC는 TSK 겔 G2000SWXL 컬럼 (TOSOH, BioScience)을 이용하여 수행되었다. 중성 pH에서 소듐 포스페이트/소듐 클로라이드 기반 이동상을 0.5ml/분의 유속으로 이용하였다. 정제된 단백질(대략 1mg/ml에서)의 표준 샘플 주입 부피는 10 $\mu$ l였다. 컬럼 유출물의 UV 흡광도를 214 & 280nm에서 모니터링하였다. 모든 단백질 관련 피크의 면적을 통합시켜 피크 관련된 분자의 순도를 측정하였다. 단백질은 생물학 검정에서의 추가 분석 전에 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 >95% 순수한 표적 단백질인 것으로 확인되었다 (데이터는 제시되지 않음).
- [0239] **실시예 4 - VEGF 결합 ELISA**
- [0240] ELISA에 의해 VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 DMS1529 및 DMS1576의 능력을 측정하고 베바시주맵 (아바스틴, Phillip Chapper & Co. Ltd., UK에서 공급된 임상 약물 제품)의 것과 비교하였다. F96 Maxisorp 96웰의 편평한 바닥 면역플레이트 (Nunc, Cat No: 439454)를 100 $\mu$ l의 25 $\mu$ g/ml의 hVEGF165 (HEK293 포유동물 세포로부터 제조된 VEGF의 GSK '내부(in house)' 공급원)로 코팅시키고 4°C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 플레이트를 0.05%의 Tween-20을 함유하는 PBS로 6회 세척하고, 200 $\mu$ l의 차단 용액 (PBS 중 1% BSA)을 각각의 웰에 첨가시키고, 플레이트를 실온에서 1h 동안 인큐베이션시켰다. 그 후 플레이트를 0.05% Tween-20/PBS로 세척하였다. 90 $\mu$ l의 검정 희석물 (PBS 중 0.1% BSA, 0.05% Tween-20)을 각각의 웰에 첨가시킨 다음, 10 $\mu$ l의 각각의 샘플 또는 대조군

(80-0.08ng/ml의 농도 범위에 걸쳐 연속하여 2배 희석됨)을 차단 용액에서 플레이트를 가로질러 첨가시키고 실온에서 1hr 동안 인큐베이션시켰다. 이어서 플레이트를 0.05% Tween-20/PBS로 세척하였다. PBS 중 0.1% BSA, 0.05% Tween-20에서 1:10,000으로 희석된 100 $\mu$ l의 항-인간 IgG (Fc 특이적) HRP (Sigma, Cat No: A0170)를 적절한 웰에 첨가시켰다. 플레이트를 실온에서 1 hr 동안 인큐베이션시키고 0.05% Tween-20/PBS로 세척하였다. 100 $\mu$ l의 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 (TMB) 액체 기질 시스템 (Sigma T0440)을 각 웰에 첨가하였다. 충분한 블루 컬러가 발색되면 (>2.0의 예상되는 OD450), 100 $\mu$ l의 0.25M 황산 (Fisher Scientific J/8410/17)을 첨가함에 의해 15분 후에 반응을 중단시켰다. 기본적인 종말점 프로토콜을 이용하여 SpectraMax Plus384 Microplate Reader (Molecular Devices)를 이용하여 450nm에서 흡광도를 판독하였다.

[0241] DMS1529 및 DMS1576 둘 모두는 유사한 방식으로 VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 것으로 나타났고, 두 분자 모두는 감소된 IC50 값 (도 1)에 의해 제시된 바와 같이 베바시주맙 (아바스틴)보다 더욱 효능이 있는 것으로 밝혀졌다.

[0242] **실시예 5 - VEGF 결합 MSD**

[0243] VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 DMS1529 및 DMS1576의 능력은 MSD (Meso Scale Discovery) 검정에 의해 측정되었다. MSD 데이터는 항-Vh 또는 항-Fc 시약으로의 검출 후에 hVEGF<sub>165</sub>에 대한 DMS1529 및 DMS1576의 동등한 결합을 나타낸다.

[0244] **실시예 6 - 표면 플라즈몬 공명을 이용한 VEGF에 대한 DMS1529 및 DMS1576의 결합**

[0245] VEGF<sub>165</sub>에 대한 DMS1529 및 DMS1576 분자의 결합 친화성은 Biacore T100 (GE Healthcare), 실시예 6A 및 ProteOn XPR36 단백질 상호작용 어레이 시스템 (BioRad)을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정되었다 (데이터는 제시되지 않음)

[0246] **실시예 6A - Biacore를 이용한 VEGF에 대한 DMS1529 및 DMS1576의 결합**

[0247] 단백질 A를 일차 아민 커플링에 의해 C1 칩 상에 고정시킨 다음, 이러한 표면을 이용하여 항-VEGF 작제물을 포획하였다. 인간 재조합 VEGF (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)를 256nM, 64nM, 16nM, 4nM, 1nM, 0.25nM 및 0.0625nM의 분석물로서 이용하였다. 모든 결합 곡선을 완충제 주입 (즉, 0nM)과 이중 참조하였고, 데이터를 1:1 모델 및 2가 모델 (T100에 고유한) 둘 모두에 피팅시켰다. 100mM H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 이용하여 재생을 수행하였다. 실온에서 HBS-EP를 진행 완충제로서 이용하여 진행을 수행하였다. 실험 데이터에 대한 분석 모델의 불충분한 피팅으로 인해 DMS1529 및 DMS1576에 대해 신뢰할 만한 동역학은 수득될 수 없었다 (그러나 결합 및 해리 상수에 대해 추정할 수 있었고 이들은 표 2A에 요약되어 있다).

[0248] Biacore 및 ProteOn 데이터 둘 모두는 DMS1529 및 DMS1576이 표면 플라즈몬 공명을 이용하여 VEGF<sub>165</sub>와 유사한 결합 동역학을 지님을 나타낸다.

[0249] **표 2A: ka, kd 및 KD를 측정하기 위한 인간 VEGF<sub>165</sub>에 대한 DMS1529 및 DMS1576의 결합 동역학의 Biacore 분석**

|         | 1:1 결합 모델                             |                       |          | 이가 분석물 모델                             |                       |          |
|---------|---------------------------------------|-----------------------|----------|---------------------------------------|-----------------------|----------|
|         | ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   | ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   |
| DMS1529 | 5.23E+05                              | 3.13E-04              | 5.99E-10 | 4.89E+05                              | 4.94E-04              | 1.01E-09 |
| DMS1576 | 4.60E+05                              | 3.82E-04              | 8.30E-10 | 7.95E+05                              | 6.50E-04              | 8.17E-10 |

[0250]

[0251] **실시예 7 - VEGF R1 & R2 수용체 결합 검정**

[0252] DMS1529 및 DMS1576의 효능을 VEGF 수용체 결합 검정에서 베바시주맙 (아바스틴)의 것과 비교하여 분석하였다. 이러한 검정은 VEGF R1 또는 VEGF R2에 대한 VEGF<sub>165</sub>의 결합 및 이러한 상호작용을 차단하는 시험 분자의 능력을 측정한다. MSD 표준 결합 96 웰 플레이트 (L11XA-3)를 중탄산염 완충제 (50 $\mu$ l/웰)에서 0.25 $\mu$ g/ml의 VEGF R1 (R&D Systems 321-FL) 또는 VEGF R2 (R&D 357-KD)로 코팅하고, 플레이트 실러로 덮고, 4°C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 다음 날, MSD 플레이트를 Tris 세척 완충제를 이용하여 3x 300 $\mu$ l/웰로 세척하고, 웰로부터 과도한 세척 완충제를 제거하기 위해 조직의 패드 상에 블롯팅시켰다. 그 후 MSD 플레이트를 PBS 중 3% BSA (250 $\mu$ l/웰)로 차단하고, 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. 2x 농도의 항-VEGF 분자

(25 $\mu$ l/웰)를 첨가하기 전에 MSD 플레이트를 다시 세척하고, 실온에서 10분 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시킨 후에 2x 농도의 rhVEGF, 25 $\mu$ l/웰, R&D Systems (293-VE/CF, 배클로바이러스를 이용하여 곤충 세포에서 제조됨) 또는 VEGF의 GSK '내부' 공급원 (HEK293 포유동물 세포로부터 제조됨, 표 3A 외에는 나중 데이터를 제시하지 않음)을 첨가하였다. 항-VEGF 분자 및 VEGF를 PBS 중 0.1% BSA를 이용하여 제조하였다. 항-VEGF 분자가 VEGF와 예비-인큐베이션되는 단계를 이용하여 초기 검정을 수행하였다. 동등한 부피의 2x 농도의 항-VEGF 분자를 동등한 부피의 2x 농도의 VEGF (R&D, 293-VE/CF)에 30분 동안 실온에서 첨가시킴에 의해 예비-인큐베이션 물질을 제조하였다. 사용된 최종 VEGF 농도는 10ng/ml이었다. VEGF가 없는 대조군 및 VEGF 단독의 대조군도 포함시켰다. MSD 플레이트를 진탕(750 RPM)하면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션시킨 후에, PBS 중 1% BSA에서의 0.25 $\mu$ g/ml의 검출 시약 (50 $\mu$ l/웰, 염소 항-인간 VEGF 비오티닐화된 항체 - R&D Systems BAF293)을 첨가하기 전에 이를 다시 세척하고, 진탕(750 RPM)하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. MSD 플레이트를 다시 세척한 후에 PBS 중 1% BSA에서의 2 $\mu$ g/ml의 스트렙타비딘 설포-TAG (50 $\mu$ l/웰, MSD R32AD-1)를 첨가하고 진탕(750 RPM)하면서 실온에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. MSD Sector Imager 6000에서 전기화학발광을 측정하기 전에, MSD 플레이트를 세척하고 150 $\mu$ l/웰의 2x Read 완충제 T (MSD R92TC-1)를 첨가하였다. GraphPad Prism을 이용하여 곡선 핏팅 및 EC50 계산을 수행하였다. VEGFR1 및 VEGFR2에 대한 VEGF 결합을 억제하는 DMS1529, DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)의 능력을 기재된 대로 측정하였다. EC50 값을 표 3A에 열거한다.

[0253] 항-VEGF 작용제 및 VEGF가 VEGF 수용체 코팅된 MSD 플레이트로의 첨가 전에 예비-인큐베이션되지 않은 두 번째 검정을 수행하였다. 이러한 검정은 오로지 DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)을 비교하기 위해 수행되었고 R&D Systems 출처의 VEGF만을 이용하였다 (293-VE/CF). VEGFR1 및 VEGFR2에 대한 VEGF 결합을 억제하는 DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)의 능력을 예비-인큐베이션 단계 없이 상기 기재된 대로 측정하였다. EC50 값을 표 3B에 열거한다.

[0254] 표 3A의 데이터로부터, DMS1529 및 DMS1576 둘 모두는 유사한 EC50 값을 갖는 것으로 보이고, 이러한 값은 VEGFR1 및 VEGFR2에 대한 둘 모두의 VEGF 결합에 대해 베바시주맵 (아바스틴)에 대한 EC50 값보다 거의 10배 더 낮았다 (즉, 더 큰 효능). 모든 항-VEGF 분자는 VEGFR1 및 VEGFR2 결합 검정 둘 모두에 대해 '내부' HEK293 생산된 VEGF에 비해 R&D Systems VEGF와의 결합에서 더 효능이 있었고 VEGF와의 예비-인큐베이션이 일어난 경우, 검정에서 더 효능이 있었다. DMS1576은 VEGF와의 예비-인큐베이션의 부재하에 VEGFR1 및 VEGFR2 둘 모두의 경우에 대해 베바시주맵 (아바스틴)에 대한 것에 비해 상대적인 EC50 값을 유지하였으므로, 이러한 단순화된 검정 유형은 새로운 분자의 분석을 위해 진보된 것이었다. 모든 RBA 검정에서, 비록 DMS1529 및 DMS1576 둘 모두가 베바시주맵 (아바스틴)보다 더 효능이 있다고 보여지나, 베바시주맵 (아바스틴)과 달리 DMS1529 또는 DMS1576 어떤 것도 이러한 검정에서 100% 억제에 완전히 도달한 것으로 보이지 않음을 주목하라 (데이터는 제시되지 않음).

[0255] 표 3 VEGFR RBA로부터의 EC50 값

[0256] (A) 항-VEGF & VEGF 시약의 예비-인큐베이션을 이용한 RBA

[0257] 내부 VEGF 및 R&D Systems 출처의 VEGF (배클로바이러스 생산됨)

| 수용체    | VEGF Source | EC50s (g/mL) |              |             | EC50s (nM) |              |             |
|--------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|
|        |             | 아바스틴         | DMS1529 Lead | DMS1576 NTY | 아바스틴       | DMS1529 Lead | DMS1576 NTY |
| VEGFR1 | R&D         | 1.12E-07     | 5.09E-09     | 7.01E-09    | 0.747      | 0.068        | 0.093       |
| VEGFR1 | GSK         | 3.07E-07     | 4.97E-08     | 5.91E-08    | 2.048      | 0.663        | 0.789       |
| VEGFR2 | R&D         | 1.06E-07     | 4.65E-09     | 5.70E-09    | 0.706      | 0.062        | 0.076       |
| VEGFR2 | GSK         | 2.35E-07     | 3.64E-08     | 4.38E-08    | 1.569      | 0.486        | 0.583       |

[0258]

[0259] (B) 변형된 RBA (항-VEGF 작용제와 예비-인큐베이션 없음)



[0260] R&D Systems 출처의 VEGF (배컬로마바이러스 생산됨)

|         | EC50 (nM) |       |
|---------|-----------|-------|
|         | 아바스틴      | 3.173 |
| VEGF R1 | DMS1576   | 0.389 |
| VEGF R2 | 아바스틴      | 5.607 |
|         | DMS1576   | 0.263 |

[0261]

[0262] **실시예 8 - 인간 뱀줄 내피 세포 (HUVEC) 증식 검정**

[0263] 베바시주맵 (아바스틴)에 비해 인간 뱀줄 정맥 내피 세포의 증식을 억제하는 능력에 대해 DMS1529 및 DMS1576을 검정하였다. 상기 검정은 규정된 VEGF<sub>165</sub>의 농도에 의해 유도되는 내피 세포 증식의 정도 및 이러한 효과를 차단하는 VEGF 길항제의 능력을 측정한다. 세포가 없는 외부 웰을 남기며, HUVEC를 96-웰 젤라틴-코팅된 플레이트에 웰 당 5000개 세포로 시딩하고, 부착을 허용하기 위해 수 시간 동안 인큐베이션하였다. 시험 분자를 2배 연속 희석된 등물 농도 (최대  $3.33 \times 10^{-08}$  M)로 검정하였고, 각각은 3중으로 수행되었다. VEGF<sub>165</sub>를 기본 배지에서 제조하여 75ng/ml의 최종 농도를 달성하였다. 세포 단층으로부터 배지를 수동으로 제거하고 50 $\mu$ l의 기본 배지를 첨가시켜 세포가 마르는 것을 방지하였다. 25 $\mu$ l의 VEGF<sub>165</sub>-함유 배지 및 25 $\mu$ l의 기본 배지 또는 시험 항체-함유 배지를 적절하게 첨가하였다. 세포를 72시간 동안 인큐베이션시킨 후, 세포의 총 수를 Cell Titre Glo를 이용하여 측정하였다. HUVEC를 VEGF<sub>165</sub>로 처리한 지 72시간 후, VEGF<sub>165</sub>-미처리된 세포에 비해 세포의 총 수에서의 예상되는 증가를 발생시켰다 (데이터는 제시되지 않음). 이러한 VEGF-매개된 증가는 HUVEC 증식 및 HUVEC 세포 사멸의 방지 둘 모두에 대한 VEGF의 누적 효과를 나타내는 것으로 해석된다. 시험 화합물은 개별적인 플레이트 상에서 비교측정 분자인 베바시주맵 (아바스틴)에 대해 독립적으로 평가되었다.

[0264] DMS1529는 2번의 별도의 검정으로 평가되었다. 데이터는, DMS1529가 HUVEC 증식을 베바시주맵 (아바스틴)에 대한 ~100%에 비해 단지 ~50%만큼 억제할 수 있음을 제안하고, 최적화 곡선은 DMS1529가 이러한 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)보다 높은 IC50 (즉, 덜 효능임)을 지님을 시사한다. DMS1576은 HUVEC 검정에서 여러 번 평가되었다. 한 샘플 데이터 세트에서, 데이터는, DMS1529와 유사하게, DMS1576이 HUVEC 증식을 베바시주맵 (아바스틴)에 대한 ~100%에 비해 단지 ~50%만큼 억제할 수 있음을 제안하고; 최적의 곡선은 DMS1576이 이러한 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)보다 높은 IC50 (즉, 덜 효능임)을 지님을 시사한다. 그러나, 2개의 다른 데이터 세트는 베바시주맵 (아바스틴)에 비해 DMS1576의 최대 억제 및 IC50에서의 보다 적은 감소분을 제안한다 (데이터는 제시되지 않음).

[0265] **실시예 9 - VEGF 유도된 혈액-망막 봉괴에서의 성능: 토끼 망막 누출 모델**

[0266] DMS1529 및 DMS1576을 토끼 안구에서의 인간 VEGF<sub>165</sub> (R&D Systems) 유도된 혈액-망막 봉괴 (BRB) 모델에서 시험하고 베바시주맵 (아바스틴), 라니비주맵(Ranibizumab) (루센티스(Lucentis)), 및 케나코트(Kenacort) (트람시날론(Tramcinalone))와 비교하였다. 베바시주맵, 라니비주맵 및 케나코트의 모든 공급원은 앞서 기재한 대로 임상적 공급원으로부터 획득되었다 [Phillip Chapper & Co. Ltd, UK]. 상기 모델은 문헌에 다소 상세하게 기재되어 있고 'Edelman 모델'로도 알려져 있다 (Edelman JL, Lutz D, Castro MR, Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown, Exp Eye Res. 2005 Feb; 80(2):249-58).

[0267] 본 연구의 목적은 토끼에서의 재조합 인간VEGF165-유도된 혈액 망막 장벽 봉괴 모델에서 망막 혈관 누출을 감소 시키는데 있어서 두 용량: 높은 (H), 및 낮은 (L)의 DMS1529 및 DMS1576의 효능을 평가하는 것이었다. 높은 (H) 용량 및 낮은 (L) 용량은 라니비주맵 (루센티스)에 대한 등물 투여에 기반하였다. 낮은 용량 (L)은 높은 용량의 3분의 1이었다. 베바시주맵 (아바스틴)은 또한 안구 적응증에 대한 임상에서 이용되는 용량으로부터 감소된 용량으로 투여되었다. 투여 및 주입 스케줄을 표 4A에 제시한다.

[0268] 간단히 말해, 모든 분자는 PD-10 탈염 컬럼 (GE Healthcare)을 이용하여 10mM 히스티딘 HCl, 10% α-α 트레할로스 탈수화물, 0.01% 폴리소르베이트 80, pH 5.5으로 완충제 교환되었고, 비바스핀(Vivaspin) 20, 분자량 컷오프 5000Da, 스피너 농도 (Sartorius Stedim Biotech)를 이용하여 요망되는 농도로 농축되었는데, 둘 모두는 제조사의 지시에 따라 이용되었다. 상기 언급된 실시예에서 기재된 이러한 공정 후에 안정성, 기능 활성 및 균질성을 확인하기 위한 시험 후에, 샘플을 -80℃에서 동결시키고, 드라이아이스 상에서 수송하였다 (데이터는 제시되



지 않음).

- [0269] 98마리의 GD79B 안료화된 토끼를 10마리 동물로 된 9개 그룹 및 8마리 동물로 된 한 그룹(케나코트 대조군을 위해 이용됨)으로 무작위로 나누었다. 각 그룹을 2개의 실험 세트에 상응하는 두 그룹으로 세분화하였다. 시험 품목, 참조 또는 대조 품목을 유리체내 주입 (IVT, 50  $\mu$ l)에 의해 오른쪽 눈에 -7일에 투여하였다. 왼쪽 눈은 처리되지 않은 채로 두어 음성 대조군으로서 활용하였다. 0일에, 500ng의 rhVEGF<sub>165</sub> (혈관 투과 유도물질)의 단일 유리체내 주입에 의해 오른쪽 눈에서 혈액 망막 장벽(BRB) 붕괴를 유도하였다. VEGF 켈린지 47h 후 (2일) 소독 플루오레세인을 모든 그룹에 정맥내 주입하였다. 추적자를 주입한 지 10분 이내에 오른쪽 눈에 대해 망막 혈관 조영술을 수행하였고 사진을 찍었다. 1h 후에 비침습성 스캐닝 안구 형광광도측정법을 이용하여 유리체망막 구획에서 안구 플루오레세인 함량을 측정하였다. 오른쪽 눈/왼쪽 눈 플루오레세인 함량 (AUC) Rt 비를 망막 투과성 평가를 위해 측정하였다. 평가 기간의 끝에 (2일), 동물을 안락사시키고 모든 동물의 오른쪽 눈을 적출하였다. 스폰서인 GSK로의 수송시까지 스냅-동결된 안구 및 안방수 샘플을 -80℃에서 저장하였다. 플루오레세인 혈관조영상을 정성적 평가를 위해 수집하였다. 화합물은 GSK의 요청에 의해 비공개인 채로 두었다. 이에 대한 투여 스케줄을 표 4A에서 요약한다.
- [0270] 유리체내 주입된 VEGF는 BRB의 붕괴를 유도하였으며, 이러한 붕괴는, 주입한 지 9일 후, E: 베바시주맵 (아바스틴), H: 라니비주맵 (루센티스, 고용량) 및 I: 라니비주맵 (루센티스, 저용량)으로 표지된 비공개 화합물로의 처리에 의해 시판 참조 (케나코트®)의 것과 유사한 효능으로 차단되었다. 오른쪽-유도된 눈과 왼쪽 눈 간에 유리체망막 플루오레세인 함량의 Rt 비의 낮은 수치가 관찰되었다 (화합물 E에 대해  $Rt = 1.39 \pm 0.77$  (n = 9), 화합물 H에 대해  $Rt = 1.05 \pm 0.52$  (n = 10) 및 화합물 I에 대해  $Rt = 1.81 \pm 1.76$  (n = 10)). 케나코트-처리된 그룹은 유도되지 않은 동물의 것에 가까운 평균 Rt 비 ( $Rt = 1.15 \pm 0.61$ )를 나타내었다.
- [0271] 비공개된 연구에서, 화합물 A: DMS1576 (고용량), B: DMS1576 (고용량), C: 비히클, 음성 대조군 D: DMS1576 (저용량), F: DMS1529 (저용량) 및 G: DMS1529 (고용량)로 처리한 후에 중요한 망막 혈관 누출이 오른쪽 유도된 눈에서 인지되었다. 화합물의 공개 및 비히클 대조군 화합물과의 비교 없이도, 화합물 A, B, C, D, F 및 G는 화합물 E, H 및 I보다 명백하게 덜 효과적이었다.
- [0272] VEGF 유도된 토끼 망막 누출의 억제를 입증하는 공개 데이터 및 통계 분석을 표 4B에 제시한다. 이러한 분석을 위해 동일한 분자 및 용량에 해당하는 비공개 데이터를 풀링시켰다. 표 4B에서의 데이터에 대해: P 값은 다중 비교 조정된 값 및 다중 비교 조정되지 않은 값으로 제시되고, 각각 'Dunnett' 및 '조정되지 않은' p 값으로 표시된다. 신뢰 구간은 조정되지 않은 p 값에 상응한다 (CI는  $p > 0.05$ 에서 1의 비를 포함한다). 표 4B에서의 데이터 분석으로부터: 고용량의 DMS1529 (46%) 및 DMS1576 (41%)만이 VEGF 유도된 망막 누출의 정도를 부분적으로 감소시켰고, 저용량에서 상기 감소는 한층 적었다: DMS1529 (19%) 및 DMS1576 (25%). 동일한 조건하에, 화합물 E: 베바시주맵 (아바스틴, 75%), H: 라니비주맵 (루센티스, 고용량, 82%) 및 I: 라니비주맵 (루센티스, 저용량, 78%)은 시판되는 코르티코이드 참조(케나코트® 지연, 85%)와 유사한 효과를 지니며, VEGF-유도된 망막 혈관 누출을 억제하였다.
- [0273] 표 4A: 베바시주맵 (아바스틴), 라니비주맵 (루센티스) 및 케나코트 (트리암시날론(Triamcinalone)에 비해 DMS1529, DMS1576에 의한 VEGF 유도된 토끼 망막 누출의 억제를 위한 투여 및 주입 스케줄

| 그룹 No. | 처리 / 투여된 화합물 (오른쪽 눈) | 용량         | 처리 프로토콜           | 동물의 수 |      | 유도                                                             | 측정                                                                                                                                         |
|--------|----------------------|------------|-------------------|-------|------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                      |            |                   | 세트 1  | 세트 2 |                                                                |                                                                                                                                            |
| 1      | 비히클                  | -          | 50-μL IVT Day - 7 | 5     | 5    | 0 일, 500ng/50 μL rhVEGF, (R&D Systems (유리체 내 주입에 의해 전달됨, IVT)) | 2 일차:<br>* 유리체/망막 세그먼트에서 플루오레세인 누출 정량 (Fluorotron <sup>®</sup> Master).<br>* Heidelberg 의 망막 혈관조영사진을 이용한 망막 혈관조영술 평가 * 안구 샘플링 (케나코트 그룹 제외) |
| 2      | 루센티스 고용량             | H          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 3      | 루센티스 저용량             | L          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 4      | 아바스틴                 | H          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 5      | DMS1529 고용량          | H          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 6      | DMS1529 저용량          | L          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 7      | DMS1576 고용량          | H          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 8      | DMS1576 저용량          | H          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 9      | DMS1576 고용량          | H          |                   | 5     | 5    |                                                                |                                                                                                                                            |
| 10     | 케나코트 <sup>®</sup> 지연 | 2 000 μg/눈 |                   | 4     | 4    |                                                                |                                                                                                                                            |

표 4B: 베바시주맵 (아바스틴), 라니비주맵, (루센티스) 및 케나코트 (트리암시날론)에 비해 DMS1529, DMS1576에 의한 VEGF 유도된 토끼 망막 누출의 억제

| % 감소 vs 비히클 |          | 비히클 예   |           | 조정되지      |        |             |
|-------------|----------|---------|-----------|-----------|--------|-------------|
| 비히클         | 처리       | 대한 비율   | 95% CI 하한 | 95% CI 상한 | 값은 p 값 | Dunnett p 값 |
| 46%         | DMS1529H | 0.54021 | 0.29596   | 0.98606   | 0.0450 | 0.2234      |
| 19%         | DMS1529L | 0.80759 | 0.44463   | 1.46685   | 0.4786 | 0.9788      |
| 41%         | DMS1576H | 0.58638 | 0.34873   | 0.98597   | 0.0442 | 0.2201      |
| 25%         | DMS1576L | 0.75355 | 0.41376   | 1.37237   | 0.3508 | 0.9103      |
| 75%         | 아바스틴     | 0.25446 | 0.13782   | 0.46984   | <.0001 | 0.0002      |
| 85%         | 케나코트     | 0.14853 | 0.07769   | 0.28395   | <.0001 | <.0001      |
| 82%         | 루센티스 H   | 0.18258 | 0.10048   | 0.33175   | <.0001 | <.0001      |
| 78%         | 루센티스 L   | 0.21876 | 0.12005   | 0.39865   | <.0001 | <.0001      |

#### 실시예 10 - 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 클로닝

dAb 서열 (SEQ ID NO:97-101, 105-109)을 포유동물 발현 벡터에서 인간 IgG1 아이소형의 제네릭 Fc의 N- 또는 C-말단 상에 클로닝시켰다. dAb는 링커 서열을 이용하여 Fc에 연결되었다: N-말단 링커는 AAAS (SEQ ID NO:57 & 76), 또는 TVAAPS (SEQ ID NO:59 & 78)이었고 C-말단 링커는 ((GS(TVAAPSGS)x3) (SEQ ID NO:66 & 85), 또는 알부민 도메인 3 (SEQ ID NO:71 & 90)이었다.

#### 실시예 11 - 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 발현

관련된 Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자 (SEQ ID NO:3-9, 16-24, 31-37 & 44-52에 나열됨, 표 19)를 엔코딩하는 발현 플라스미드를 HEK293 6E 세포로 일시적으로 트랜스펙션시키고 500ml 규모로 발현시켜 항체 단편 분자를 생산하였다. 500μg의 플라스미드 DNA를 18ml의 OptiMEM (Invitrogen)에 첨가하고, 별도로 666μl의 293펙틴을 18ml의 OptiMEM에 첨가시켰다. 두 개의 튜브 모두를 실온에서 5분 동안 인큐베이션시켰다. DNA/OptiMEM 용액을 가볍게 빙빙 돌리면서 293펙틴/OptiMEM 튜브에 천천히 첨가시켰다. 그 후 실온에서 25분 동안 DNA/293펙틴 트랜스펙션 복합체가 형성되게 하였다. HEK293E 현탁 세포 배양물을 회석시켜 1ml 당 0.5x 10<sup>6</sup>개 세포를 수득하고 상기 트랜스펙션 복합체를, 배양 플라스크를 가볍게 빙빙 돌리면서, 500ml의 회석된 세포 배양물에 천천히

히 첨가시켰다. 그 후 플라스크를 135rpm으로 진탕시키면서 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 인큐베이터로 돌려보냈다. 트랜스펙션한 지 24hrs 후에 12.5ml의 20% w/v 카세인-트립톤을 세포 배양물에 첨가시키고, 상기대로 계속 인큐베이션시켰다. 트랜스펙션한 지 6일 후에, 배양물을 5,500xg에서 20분 동안 원심분리시켜 세포를 펠렛화하였다; 상청액을 여과시키고 (0.22μm) 분비된 단백질 발현에 대해 분석하였다. 통상적으로 50-100mg/L 상청액의 발현 수준이 달성되었다.

[0281] **실시예 12 - Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 정제**

[0282] Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자를 상청액으로부터 친화성 정제시켰다 (실시예 11을 참조하라). 소듐 포스페이트 완충제 (50:50 슬러리)에서 20ml의 현탁된 친화성 수지를 500ml의 여과된 상청액에 첨가하였다; 상청액/친화성 수지 혼합물을 +4℃에서 밤새, ~3h 동안 실온에서, 천천히 회전시켜 결합이 일어나게 하였다. 그 후에, 수지를 가라앉히고 상청액을 조심스럽게 따라 내었다. 상기 수지를 남아 있는 상청액에 재현탁시키고 비어 있는 드립(drip) 컬럼에 부었다. 상청액이 컬럼 밖으로 통과하게 한 다음, 수지를 3 x 10 컬럼 부피 세척액의 PBS에 이어서 4 x 컬럼 세척액의 Tris 완충제로 세척하였다. 4 x 컬럼 부피의 저 pH 완충제를 이용하여 용리를 수행하였고, 용리물을 1 x 컬럼 부피의 1M Tris pH 8.0를 함유하는 튜브로 수집하여 용리된 단백질을 중화시켰다.

[0283] **실시예 13 - SDS-PAGE 및 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 분사 분석**

[0284] 실시예 12에 기재된 대로 정제된 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 분자 보존, 균질성 및 % 순도를 실시예 3에 따라서 SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 겔은 단량체 사슬 당 예상되는 글리칸 사슬의 존재를 허용하면서 무손상 성숙 단백질의 예상되는 분자량에 일치하는 밴드 크기를 나타내었다 (dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자에 대해 각각 ~76kDa 내지 ~85kDa). 단백질은 생물학 검정에서의 추가 분석 전에 >95% 순수한 표적 단백질임이 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인되었다. dAb-Fc 또는 Fc-dAb 분자가 <95% 순수한 경우, 추가 SEC 정제를 수행하였다 (실시예 14를 참조하라).

[0285] **실시예 14 - 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 정제**

[0286] 필요한 경우, HiLoad 16/600 Superdex 200 컬럼 (GE Healthcare)을 이용하여 분취용 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)를 Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자에 대해 수행하였다. 이용된 이동상은 0.5ml/분의 유속의 포스페이트 완충된 염수였고 0.5-2ml의 분획이 수집되었다. 컬럼 유출물의 UV 흡광도를 214 & 280nm에서 모니터하였다. dAb-Fc 또는 Fc-dAb 분자의 용리에 해당하는 피크에 대해 수집된 분획을 풀링시켰다. 분자 보존, 균질성 및 % 순도를 실시예 13에 기재된 대로 SDS-PAGE 및 분석적 SEC에 의해 다시 분석하였다. 단백질은 생물학 검정에서의 추가 분석 전에 >95% 순수한 표적 단백질임이 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인되었다.

[0287] **실시예 15 - Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 VEGF 결합 ELISA**

[0288] VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 능력을 ELISA에 의해 측정하였다. 이것은 실시예 4와 유사한 방식으로 수행되었다. 시험된 모든 항-VEGF 화합물은 VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다 (데이터는 제시되지 않음).

[0289] **실시예 16 - Biacore 상에서 VEGF에 대한 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 결합**

[0290] VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 결합 친화성을 실시예 6과 유사하나 약간 변형된 방식으로 Biacore T100을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정하였다. 단백질 A를 일차 아민 커플링에 의해 C1 칩 상에 고정시킨 다음, 상기 표면을 이용하여 항-VEGF 작제물을 포획하였다. 인간 재조합 VEGF<sub>165</sub> (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)를 64nM, 16nM, 4nM, 2nM, 1nM, 0.5nM 및 0.25nM의 분석물로써 이용하였다. 모든 결합 곡선은 완충제 주입 (즉, 0nM)과 이중 참조되었고, 데이터를 T100 고유의 1:1 모델에 피팅시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 재생을 수행하였다. 진행 완충제로서 HBS-EP를 이용하여 37℃에서 진행을 수행하였다.

[0291] Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자를 DMS1576 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하였다. Biacore에 의해 측정시, 데이터는 Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000, DMS30001, DMS30002, DMS30003 및 DMS30004)가 VEGF와의 결합에 관해 DMS1576 및 Vk dAb-Fc에 비해 모두 향상됨을 나타낸다 (표 5를 참조하라).

[0292] 표 5: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자 및 베바시주맙 (아바스틴)의 결합

| 샘플              | Temp (°C) | ka                                                   | kd       | KD (nM) |
|-----------------|-----------|------------------------------------------------------|----------|---------|
| 베바시주맙<br>(아바스틴) | 37        | 데이터 피팅 불가능<br>동역학 상수 kd 가 기계에 의해 측정될 수 있는 한계를<br>벗어남 |          |         |
| DMS1576         | 37        | 1:1 모델에 불충분하게 피팅됨                                    |          |         |
| DMS30005        | 37        | 1:1 모델에 불충분하게 피팅됨                                    |          |         |
| DMS30006        | 37        | 1:1 모델에 불충분하게 피팅됨                                    |          |         |
| DMS30000        | 37        | 1.44E+07                                             | 3.34E-05 | 0.002   |
| DMS30001        | 37        | 1.62E+07                                             | 3.63E-05 | 0.002   |
| DMS30002        | 37        | 1.25E+07                                             | 3.63E-05 | 0.003   |
| DMS30003        | 37        | 1.27E+07                                             | 3.84E-05 | 0.003   |
| DMS30004        | 37        | 1.28E+07                                             | 4.54E-05 | 0.004   |

[0293]

[0294] 실시예 17 - 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 VEGF R1 & R2 수용체 결합 검정

[0295] 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 효능을 VEGF 수용체 (R1 및 R2) 결합 검정에서 실시예 7에 기재된 변형된 방법, 즉 예비-인큐베이션이 없는 방법을 이용하여 분석하고, Vh dAb-Fc, DMS1576 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하였다. Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000, DMS30003 및 DMS30004)는 VEGFR1 및 VEGFR2 둘 모두에 대해 DMS1576 및 베바시주맙 (아바스틴)보다 더욱 효능(즉, 보다 낮은 EC<sub>50</sub> 값, 표 6A & 6B를 참조하라)이 있는 반면, Vk dAb-Fc 분자 (DMS30005)는 VEGFR1에 대해 DMS1576보다 덜 효능이고 베바시주맙 (아바스틴)과 유사하게 효능이 있으며 VEGFR2에 대해 베바시주맙 (아바스틴)보다 더욱 효능이 있는 것으로 나타났다. VEGFR1에 대해, 상기 데이터는 Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000, DMS30003 및 DMS30004)에 의해 달성된 억제가 둘 모두 ≥90%인 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576) 및 베바시주맙 (아바스틴)에 비해 87-89%로 다소 감소함을 나타낸다. Vk dAb-Fc 분자 (DMS30005)는 82%로 추가로 감소된다. VEGFR2에 대해, 상기 데이터는 Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000, DMS30003 및 DMS30004)에 의해 달성된 억제가 모두 ≥90%인 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576) 및 베바시주맙 (아바스틴)의 것에 필적함을 나타낸다. Vk dAb-Fc 분자 (DMS30005)는 86%로 다소 감소된다.

[0296] 표 6A: VEGFR1 수용체 결합 검정에서 베바시주맙 (아바스틴)에 비해 항-VEGF 화합물의 EC<sub>50</sub> 값

[0297] 곡선 피팅 및 EC<sub>50</sub> 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGFR1   | 최대<br>억제 % | EC <sub>50</sub><br>(g/mL) | EC <sub>50</sub><br>(pM) |
|----------|------------|----------------------------|--------------------------|
| 아바스틴     | 91.9       | 3.24E-07                   | 2,158                    |
| DMS1576  | 93.8       | 1.51E-08                   | 201                      |
| DMS30000 | 86.7       | 3.51E-09                   | 47                       |
| DMS30003 | 89.1       | 4.42E-09                   | 59                       |
| DMS30004 | 87.1       | 3.80E-09                   | 51                       |
| DMS30005 | 82.2       | 2.07E-07                   | 2,763                    |

[0298]

[0299] 표 6B: VEGFR2 수용체 결합 검정에서 베바시주맙 (아바스틴)에 비해 항-VEGF 화합물의 EC<sub>50</sub> 값



[0300] 곡선 피팅 및 EC<sub>50</sub> 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGFR2   | 최대 억제 % | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|----------|---------|----------------|--------------|
| 아바스틴     | 94.6    | 6.29E-07       | 4,192        |
| DMS1576  | 92.9    | 1.80E-08       | 240          |
| DMS30000 | 94.5    | 2.98E-09       | 40           |
| DMS30003 | 97.9    | 2.96E-09       | 40           |
| DMS30004 | 91.0    | 3.12E-09       | 42           |
| DMS30005 | 85.8    | 9.55E-08       | 1,273        |

[0301]

[0302] **실시예 18 - 인간 태줄 내피 세포 (HUVEC) 증식 검정: 항-VEGF dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자로의 억제**

[0303] 인간 태줄 정맥 내피 세포의 VEGF 유도된 증식을 억제하는 Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 능력을 실시예 8에 기재된 바와 같은 Vh dAb-Fc (DMS1576) 및 베바시주맙 (아바스틴)으로부터의 이러한 검정의 억제 능력과 비교하였다. Vk dAb-Fc 분자 (DMS30005 및 DMS30006)를 단일 검정으로 분석하였다 (데이터는 제시되지 않음). 데이터는 이러한 분자가 덜 효능이었고 (보다 낮은 IC<sub>50</sub>) DMS30005의 경우 베바시주맙 (아바스틴)에 대한 ~100%에 비해 ~70-80%로 증식을 충분히 억제할 수 없음을 나타내었다. 앞서 실시예 8에 나타난 바와 같이, 데이터는 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576)가 베바시주맙 (아바스틴)보다 높은 IC<sub>50</sub> (즉, 덜 효능임)을 지님을 시사한다. Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000, DMS30003 & DMS30004)를 여러 번 검정하였다. 데이터 세트는 Vk Fc-dAb 분자로 처리하여 달성된 억제가 베바시주맙 (아바스틴)으로 달성된 억제, 즉 ~100%에 필적하는 VEGF-매개 억제의 수준을 제공하였음을 나타낸다. 사실상, 모든 Vk Fc-dAb 분자는 중첩되거나 유사한 베바시주맙 (아바스틴) 곡선의 좌측으로 다소 이동한 최적 곡선을 생산하였으므로 이러한 검정에서 잠재적으로 더욱 효능이 있는 분자였다 (데이터는 제시되지 않음).

[0304] **실시예 19 - 인간 VEGF에 대한 항-VEGF Vh dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자의 결합의 차이 및 비간섭의 입증**

[0305] Vk 기반 Fc-dAb 분자로 이미 미리-포화된 VEGF에 결합하는 Vh 기반 dAbFc 분자의 능력 및, 역으로, Vh 기반 dAbFc 분자로 이미 미리-포화된 VEGF에 결합하는 Vk 기반 Fc-dAb 분자의 능력을 Vk 기반 Fc-dAb 분자로서 DMS30000을 이용하고 Vh 기반 dAb-Fc 분자로서 DMS1576을 이용하여 변형된 MSD 검정에서 입증하였다.

[0306] **19.A - Vk Fc-dAb DMS30000로 미리-포화된 후의 VEGF에 대한 Vh dAb-Fc DMS1576의 결합**

[0307] MSD 고 결합 96 웰 플레이트 (MSD L11XB-3)를 PBS (25 $\mu$ L/웰) 중 3 $\mu$ g/mL의 rhVEGF<sub>165</sub> (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)로 코팅하고, 플레이트 실러로 덮고, 4°C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 다음 날, MSD 플레이트를 Tris 세척 완충제를 이용하여 3x 300 $\mu$ L/웰로 세척하고, 웰로부터 과도한 세척 완충제를 제거하기 위해 조직의 패드 상에 블롯팅시켰다. 그 후 MSD 플레이트를 PBS(250 $\mu$ L/웰) 중 3% BSA로 차단하고, 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. MSD 플레이트의 세척 후에, 포화시키는 DMS30000 농도 ( $\geq 3\mu$ g/ml)를 첨가하고 (25 $\mu$ L/웰) 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. MSD 플레이트를 다시 세척한 다음 DMS1576 (25 $\mu$ L/웰, 0-100ng/ml)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. DMS30000 및 DMS1576을 PBS 중 0.1% BSA에서 제조하였다. MSD 플레이트를 다시 세척한 후에 PBS 중 1% BSA에서의 1 $\mu$ g/ml의 DMS1576에 함유된 Vh dAb에 특이적인 검출 시약(25 $\mu$ L/웰, 내부 설포-TAG 표지된 항-Vh mAb)을 첨가하고 진탕(750 RPM)하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. MSD Sector Imager 6000에서 전기화학발광을 측정하기 전에, MSD 플레이트를 세척하고 150 $\mu$ L/웰의 2x Read 완충제 T (MSD R92TC-1)를 첨가하였다.

[0308] 도 2A의 데이터는 Vh 기반 dAb-Fc 분자 DMS1576이 Vk 기반 Fc-dAb 분자 DMS30000로 미리-포화된 VEGF<sub>165</sub>에 결합할 수 있음을 나타낸다.

[0309] **19.B - Vh dAb-Fc DMS1576으로 미리-포화된 후의 VEGF에 대한 Vk Fc-dAb DMS30000의 결합**

[0310] MSD 고 결합 96 웰 플레이트 (MSD L11XB-3)를 PBS (25 $\mu$ L/웰) 중 3 $\mu$ g/mL의 VEGF (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)로 코팅하고, 플레이트 실러로 덮고, 4°C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 다음 날, MSD 플레이트를 Tris 세척 완충제를 이용하여 3x 300 $\mu$ L/웰로 세척하고, 웰로부터 과도한 세척 완충제를 제거하



기 위해 조직의 패드 상에 블롯팅시켰다. 그 후 MSD 플레이트를 PBS(250 $\mu$ l/웰) 중 3% BSA로 차단하고, 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. MSD 플레이트의 세척 후에, 포화시키는 DMS1576 농도( $\geq 3\mu$ g/ml)를 첨가하고 (25 $\mu$ l/웰) 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. MSD 플레이트를 다시 세척한 다음 DMS30000 (25 $\mu$ l/웰, 0-100ng/ml)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 진탕(750 RPM)하면서 인큐베이션시켰다. DMS30000 및 DMS1576을 PBS 중 0.1% BSA에서 제조하였다. MSD 플레이트를 다시 세척한 후에 PBS 중 1% BSA에서의 1 $\mu$ g/ml의 DMS30000에 함유된 Vk dAb 에 특이적인 검출 시약(25 $\mu$ l/웰, 내부 설폰-TAG 표지된 항-Vh mAb)을 첨가하고 진탕(750 RPM)하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. MSD Sector Imager 6000에서 전기화학발광을 측정하기 전에, MSD 플레이트를 세척하고 150 $\mu$ l/웰의 2x Read 완충제 T (MSD R92TC-1)를 첨가하였다.

[0311] 도 2B의 데이터는 Vk 기반 Fc-dAb 분자 DMS30000이 Vh 기반 dAb-Fc 분자 DMS1576로 미리-포화된 VEGF<sub>165</sub>에 결합할 수 있음을 나타낸다.

[0312] 실시예 19의 데이터 세트 둘 모두는 Vk Fc-dAb (DMS30000) 및 Vh dAb-Fc (DMS1576) 둘 모두가 상대 분자의 존재하에 VEGF<sub>165</sub>에 결합할 수 있음을 나타낸다. 실시예 19에 기재된 실험은 Vk 및 Vh 유래된 dAb의 두 계통이 VEGF 동종이합체 상의 상이한 에피토프에 결합할 수 있음을 시사한다.

### [0313] 실시예 20 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 클로닝

[0314] Vh-Vk dAb-Fc-dAb (SEQ ID NO: 10-11, 25, 38-39 & 53)는 포유동물 발현 벡터에서 Vh dAb-Fc (DMS1576, SEQ ID NO:2 & 30)의 C-말단으로 Vk dAb 서열 (DT02-K-044-085 (SEQ ID NO: 97 & 105) 또는 DT02-K-044-251 (SEQ ID NO: 100 & 108))을 클로닝시킴에 의해 공학처리되었다. C-말단 dAb는 ((GS(TVAAPSGS)x3) (SEQ ID NO:66 & 85) 또는 알부민 도메인 3 (SEQ ID NO:71 & 90) 링커 서열을 이용하여 Fc의 C-말단에 연결되었다. Vk-Vk dAb-Fc-dAb (SEQ ID NO:12-15, 26-28, 40-43 & 54-56)는 포유동물 발현 벡터에서 상응하는 Vk dAb-Fc (즉, DMS30000 (SEQ ID NO:3 & 31) 또는 DMS30003 (SEQ ID NO:6 & 34) 또는 DMS30013 (SEQ ID NO:16 & 44))의 C-말단으로 Vk dAb 서열 (DT02-K-044-085 (SEQ ID NO: 97 & 105) 또는 DT02-K-044-251 (SEQ ID NO:100 & 108))을 클로닝시킴에 의해 공학처리되었다. N-말단 dAb는 AS (SEQ ID NO:58 & 77) 또는 힌지 IgG1 (SEQ ID NO:60 & 79)을 이용하여 Fc의 N-말단에 연결되었다. SEQ ID NO: 27 및 28을 각각 생성하기 위해 하기 변화, 예를 들어 His 2 Ala 또는 Thr 3 Pro를 이용하여 Fc 영역 내에서 부위 지정 돌연변이유발을 수행하였다.

### [0315] 실시예 21 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 발현

[0316] 관련된 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자 (SEQ ID NO:10-15, 25-28, 38-43 & 53-56에 나열됨)를 엔코딩하는 발현 플라스미드를 HEK293 6E 세포로 일시적으로 트랜스펙션시키고 500ml 규모로 발현시켜 실시예 11에 기재된 방법을 이용하여 항체 단편 분자를 생산하였다. 통상적으로 50-100mg/L 상청액의 발현 수준이 달성되었다.

### [0317] 실시예 22 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 정제

[0318] dAb-Fc-dAb 분자를 상청액으로부터 친화성 정제시켰다 (실시예 21). 포스페이트 완충된 염수(50:50 슬러리) 중 2ml의 현탁된 친화성 수지를 500ml의 여과된 상청액에 첨가하였다; 상청액/친화성 수지 혼합물을 +4℃에서 밤새 천천히 회전시켜 결합이 일어나게 하였다. 그 후에, 수지를 가라앉히고 상청액을 조심스럽게 따라 내었다. 상기 수지를 남아 있는 상청액에 재현탁시키고, 비어 있는 드립 컬럼에 붓고, 상청액이 컬럼 밖으로 통과하게 하였다. 결합된 생성물을 pH 중성 수성 완충제의 조합물을 이용하여 세척시켜, 특이적으로 결합되지 않은 불순물을 제거하고, 저 pH 용리시켰다. 90%가 넘는 결합된 생성물이 회수되었고, 그 후 용리 푸울의 pH를 30분 동안 pH 3.5로 조정하여 바이러스 중화를 달성한 후, pH를 pH4.5로 조정하였다.

### [0319] 실시예 23 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 분자 분석

[0320] 실시예 22에 기재된 대로 정제된 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 분자 보전, 균질성 및 % 순도를 실시예 3에 기재된 대로 SDS-PAGE 및 분석적 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 분석하였다. 단백질은 생물학 점검에서의 추가 분석 전에 >95% 순수한 표적 단백질임이 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인되었다.

### [0321] 실시예 24 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 VEGF 결합 ELISA

[0322] VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 능력을 실시예 4 & 15에 기재된 대로 ELISA에 의해 측정하였다. 시험된 모든 항-VEGF dAb-Fc-dAb는 VEGF<sub>165</sub>에 특이적으로 결합하는 것으로 나타났다 (데이터는 제

시되지 않음).

[0323] **실시예 25 - Biacore 상에서 VEGF에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 결합**

[0324] VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 결합 친화성을 실시예 6과 유사하나 약간 변형된 방식으로 Biacore T100을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정하였다. 단백질 A를 일차 아민 커플링에 의해 C1 칩 상에 고정시킨 다음, 상기 표면을 이용하여 항-VEGF 작제물을 포획하였다. 인간 재조합 VEGF<sub>165</sub> (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)를 75nM, 15nM, 3nM 및 0.6nM의 분석물로서 이용하였다. 모든 결합 곡선은 완충제 주입 (즉, 0nM)과 이중 참조되었고, 데이터를 T100 고유의 1:1 모델에 피팅시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 재생을 수행하였다. 진행 완충제로서 HBS-EP를 이용하여 37℃에서 진행을 수행하였다.

[0325] dAb-Fc-dAb 분자를 이들의 상응하는 Vk Fc-dAb 및 Vh dAb-Fc 분자와 비교하였다. 이러한 검정 포맷의 데이터는 dAb-Fc-dAb 분자가 상응하는 Vk Fc-dAb보다 양호한 것 같지 않음을 제안할 수 있다. Vk Fc-dAb는 상응하는 dAb-Fc-dAb에 비해 우수한 오프-레이트(off-rate)를 지니는 것으로 보인다. 그러나, dAb-Fc-dAb "친화성"은 VEGF에 대한 두 상이한 결합 사건의 혼합, 즉 N-말단 dAb 및 C-말단 Vk dAb의 결합이므로, 그 자취(데이터는 제시되지 않음)가 충분한 내력을 말하는 것은 아닐지도 모른다. dAb-Fc-dAb에서, 즉 C-말단 Vk Fc-dAb에서와 동일한 배향에서, Vk dAb는 동일한 친화성을 지닐 것으로 예상되고, 이러한 데이터는 실시예 16에서 앞서 기재된 바를 확인시켜 준다. Fc의 N-말단에 Vh 또는 Vk dAb의 정위는 더 부족한 친화성을 초래하므로 (실시예 16을 참조하라), 조합된 분자의 전체적인 친화성을 악화시킬 것으로 보인다. 겉보기 친화성 (표 7을 참조하라)은 Biacore 상에서 이러한 분자에 대해 다음과 같은 효능을 나타낸다: Vh-Vk dAb-Fc-dAb (DMS30007 및 DMS30008)는 가장 좋지 않은 친화성을 지니고, Vk-Vk dAb-Fc-dAb (DMS30009, DMS30010, DMS30011 및 DMS30012)는 최상의 dAb-Fc-dAb 친화성을 지니며 서로 매우 유사할 것으로 보인다.

[0326] **표 7: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자 및 상응하는 dAb-Fc- 및 Fc-dAb 분자의 결합**

| 작제물      | 모델     | ka       | kd       | KD(pM) |
|----------|--------|----------|----------|--------|
| DMS1576  | 1:1 결합 | 3.04E+06 | 4.24E-04 | 139.5  |
| DMS30000 | 1:1 결합 | 2.28E+07 | 1.60E-05 | 0.7    |
| DMS30007 | 1:1 결합 | 2.82E+06 | 1.22E-04 | 43.3   |
| DMS30009 | 1:1 결합 | 2.96E+07 | 6.92E-05 | 2.3    |
| DMS30010 | 1:1 결합 | 2.64E+07 | 8.08E-05 | 3.1    |
| DMS30003 | 1:1 결합 | 1.81E+07 | 1.37E-05 | 0.8    |
| DMS30008 | 1:1 결합 | 2.56E+06 | 1.15E-04 | 44.9   |
| DMS30011 | 1:1 결합 | 1.77E+07 | 8.07E-05 | 4.6    |
| DMS30012 | 1:1 결합 | 1.61E+07 | 7.39E-05 | 4.6    |

[0327]

[0328] **실시예 26 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 VEGF R1 & R2 수용체 결합 검정**

[0329] 항-VEGF Vh-Vk 및 Vk-Vk dAb-Fc-dAb 분자의 효능을 VEGF 수용체, R1 및 R2, 결합 검정에서 분석하였다. dAb-Fc-dAb의 VEGFR1 및 VEGFR2 둘 모두에 대한 효능 (EC50)은 Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000)의 것에 필적하는 것으로 나타났고 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576) 및 베바시주맵 (아바스틴) 둘 모두에 비해 더욱 효능이 있는 (즉, 더 낮은 EC50 값) 것으로 나타났다. 표 8A 및 8B를 참조하라. VEGFR1에 대해, 상기 데이터는 Vh-Vk dAb-Fc-dAb (DMS30007 및 DMS30008) 및 Vk-Vk dAb-Fc-dAb (DMS30009) 둘 모두에 의해 달성된 억제제가 모두 ≥90%인 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576), Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000) 및 베바시주맵 (아바스틴)에 의해 달성된 것에 필적함을 나타낸다 (표 8A). VEGFR2에 대해, 상기 데이터는 Vh-Vk (DMS30022) dAb-Fc-dAb에 의해 달성된 억제제가 모두 ≥90%로 달성된 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576), Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000 및 DMS30003) 및 베바시주맵 (아바스틴)에 의해 달성된 것에 필적하는 반면; Vh-Vk dAb-Fc-dAb (DMS30007 및 DMS30008) 및 Vk-Vk dAb-Fc-dAb 분자 (DMS30009, DMS30023 및 DMS30025)에 의해 달성된 억제는 ~75-87%로 보다 낮았음을 나타낸다 (표 8B).

[0330] 표 8A: VEGFR1 수용체 결합 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)에 비해 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 EC50 값

[0331] 곡선 피팅 및 EC<sub>50</sub> 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGFR1   | 최대 억제% | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|----------|--------|----------------|--------------|
| 아바스틴     | 92.0   | 3.45E-07       | 2,297        |
| DMS1576  | 95.8   | 2.15E-08       | 287          |
| DMS30000 | 89.5   | 5.09E-09       | 68           |
| DMS30003 | 92.0   | 5.94E-09       | 79           |
| DMS30007 | 92.8   | 5.90E-09       | 59           |
| DMS30008 | 92.0   | 6.00E-09       | 60           |
| DMS30009 | 92.6   | 4.17E-09       | 42           |

[0332]

[0333] 표 8B: VEGFR2 수용체 결합 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)에 비해 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 EC50 값

[0334] (i) 곡선 피팅 및 EC<sub>50</sub> 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGFR2   | 최대 억제% | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|----------|--------|----------------|--------------|
| 아바스틴     | 94.3   | 5.52E-07       | 3,679        |
| DMS1576  | 96.7   | 3.30E-08       | 439          |
| DMS30000 | 93.6   | 5.01E-09       | 67           |
| DMS30003 | 98.3   | 4.56E-09       | 61           |
| DMS30007 | 81.3   | 8.02E-09       | 80           |
| DMS30008 | 83.0   | 7.20E-09       | 72           |
| DMS30009 | 86.6   | 5.52E-09       | 55           |

[0335]

[0336] (ii)

| VEGFR2 RBA         | 최대 억제% | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|--------------------|--------|----------------|--------------|
| 아바스틴               | 93.6   | 4.67E-07       | 3113         |
| DMS1576            | 95.9   | 6.72E-08       | 896          |
| DMS30000 (Batch 1) | 89.8   | 4.22E-09       | 56           |
| DMS30000 (Batch 2) | 97.7   | 3.30E-09       | 44           |
| DMS30022           | 95.0   | 8.17E-09       | 82           |
| DMS30023           | 74.7   | 5.20E-09       | 52           |
| DMS30025           | 82.4   | 4.86E-09       | 49           |

[0337]

[0338] 실시예 27 - 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 인간 태줄 내피 세포 (HUEVC) 증식 검정

[0339] 인간 태줄 정맥 내피 세포의 증식을 억제하는 Vh-Vk (DMS30022) 및 Vk-Vk (DMS30023 및 DMS30025) dAb-Fc-dAb 분자의 능력을 다음 변경을 갖는 실시예 8 & 18에 기재된 방법을 이용하여 Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576), Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000) 및 베바시주맵 (아바스틴)과 비교하였다: (i) 세포가 없는 외부 웰을 남기기보다, 전체 96 웰 플레이트를 이용하였고, (ii) 데이터는 비선형 회귀에 비해 Sigmodial 곡선 피팅, 가변적인 기울기를 이용하여 GraphPad Prism을 이용해 분석되었다 (가변적인 기울기). 데이터는, 실시예 8 및 18에서 앞서 관찰된 대로, Vh dAb-Fc 분자 (DMS1576)가 베바시주맵 (아바스틴)보다 높은 EC50 (즉, 덜 효능임)을 지님을 시사한다; 대체로, Vk Fc-dAb 분자 (DMS30000)는 EC50에 관해 베바시주맵 (아바스틴)과 유사한 것으로 나타난 반면; 모든 Vh-Vk 및 Vk-Vk dAb-Fc-dAb 분자 (DMS300022, DMS300023, DMS300024 및 DMS300025)는 EC50에 관해 베바시주맵 (아바스틴)보다 모두 향상된 것으로 나타났다.

[0340] **실시예 28 - 등은 열량측정법(ITC)에 의해 용해된 상태로 측정된 VEGF 결합 검정에서의 dAb-Fc-dAb 및 dAb-Fc 및 Fc-dAb 포맷의 성능**

[0341] VEGF<sub>165</sub>에 결합하는 항-VEGF dAb-Fc-dAb, dAb-Fc 및 Fc-dAb의 용해 평형 결합 친화성 ( $K_D$ ), 화학양론 (N) 및 열역학 ( $\Delta H$ , 엔탈피 및  $\Delta S$ , 엔트로피)을 Microcal VP-ITC를 이용하여 등은 적정 열량측정법(ITC)에 의해 측정하고 모노클로날 항체 베바시주맙 (아바스틴)의 것과 비교하였다. 본 실험의 주요 목적은 상이한 분자 포맷의 VEGF에 대한 결합의 상대적인 화학양론을 비교하는 것이었다. 3배가 넘는 VEGF<sub>165</sub>의 농도 초과량이 존재하고 포화가 달성될 때까지 VEGF<sub>165</sub>를 25℃에서 항체 용액으로 적정하였다. 모든 적정은 일관성을 확보하기 위해 VEGF<sub>165</sub>의 동일한 배치를 이용하였다. 통합된 결합 등온선을 표준 1:1 결합 모델을 이용하여 Origin software (Microcal version) 내에서 피팅시켰는데, 그 이유는 다면적 거동의 조짐이 없었기 때문이다. 그 결과를 표 10에 요약한다.

[0342] **표 10: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자, dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 결합**

| 작제물                   | N<br>(VEGF165(단량체)/항체) | $K_A M^{-1}$ | $\Delta H$<br>(cal/mol) | $\Delta S$<br>(cal/mol/deg) |
|-----------------------|------------------------|--------------|-------------------------|-----------------------------|
| 아바스틴                  | 1.5                    | 4.96E+07     | -1.59E+04               | -18.1                       |
| DMS30000 (Fc-dAb)     | 1.2                    | 8.00E+07     | -1.95E+04               | -29.3                       |
| DMS30023 (dAb-Fc-dAb) | 2.1                    | 3.78E+07     | -1.93E+04               | -29.9                       |
| DMS30022 (dAb-Fc-dAb) | 1.9                    | 1.08E+08     | -2.20E+04               | -37.0                       |
| DMS30028 (dAb-Fc)     | 1.3                    | 1.45E+07     | -1.73E+04               | -25.4                       |
| DMS51576 (dAb-Fc)     | 0.95                   | 1.18E+08     | -2.08E+04               | -32.9                       |
| 아바스틴                  | 1.5                    | 5.36E+07     | -1.82E+04               | -25.6                       |

[0343]

[0344] 모든 항체는 25℃에서 엔탈피적으로 유리하고 엔트로피적으로 불리한 결합을 지닌다. 이중 dAb 포맷의 경우에 더 큰 용량을 지니며, dAb-Fc, Fc-dAb 및 dAb-Fc-dAb dAb 포맷간에 화학양론에 있어서 뚜렷한 차이가 있다. dAb-Fc-dAb 포맷은 또한 VEGF<sub>165</sub>가 과도하게 존재하는 경우 아바스틴 보다 높은 용량을 나타낸다. 측정된 친화성들은 동일한 순위에 있으며 다른 방법에 의해 측정된 것과 일치한다.

[0345] **실시예 29 - 다양한 링커 변형을 지닌 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자의 클로닝**

[0346] dAb 서열 (SEQ ID NO: 96-97, 104-105, 표 19를 참조하라)은 포유동물 발현 벡터에서 인간 IgG1 아이소형의 제네릭 Fc의 N- 또는 C-말단 상에 클로닝되었다. dAb는 다양한 링커 서열을 이용하여 Fc에 연결되었고 (표 19를 참조하라, SEQ ID Nos 57-75 & 76-94): Vh dAb-Fc의 경우 dAb는 DOM15-26-597이었고; N-말단 링커는 AS (SEQ ID NO:58 & 77), 또는 TVAAPS (SEQ ID NO:59 & 78), 또는 힌지 IgG1 링커 (SEQ ID NO:60 & 79), 또는 힌지 IgG3 링커 (SEQ ID NO:61 & 80) 또는 피브로넥틴 x3 링커 (SEQ ID NO:62 & 81) 또는 피브로넥틴 x4 링커 (SEQ ID NO:63 & 82)였고; Vk dAb-Fc의 경우 dAb는 DT02-K-044-085이었고; N-말단 링커는 H2A IgG1Fc 점 돌연변이를 지닌 AS (SEQ ID NO:64 & 83), T3P IgG1Fc 점 돌연변이를 지닌 AS (SEQ ID NO:65 & 84), 또는 TVAAPS (SEQ ID NO:59 & 78), 또는 힌지 IgG1 링커 (SEQ ID NO:60 & 79), 또는 힌지 IgG3 링커 (SEQ ID NO:61 & 80) 또는 피브로넥틴 x3 링커 (SEQ ID NO:62 & 81) 또는 피브로넥틴 x4 링커 (SEQ ID NO:63 & 82)였고; Vk Fc-dAb는 DT02-K-044-085이었고; C-말단 링커는 (GS(TVAAPSGS)x3 (SEQ ID NO:66 & 85), 또는 피브로넥틴 x3 링커 (SEQ ID NO:67 & 86) 또는 피브로넥틴 x4 링커 (SEQ ID NO:68 & 87) 또는 알부민 도메인 1 (SEQ ID NO:69 & 88), 알부민 도메인 2 (SEQ ID NO:70 & 89), 트렁케이션된 알부민 도메인 3 링커 (A1b Dom 3-TFHAD, SEQ ID NO:72 & 91) 또는 Gly4Ser 3x 링커 (SEQ ID NO:73 & 92), Gly4Ser 4x 링커 (SEQ ID NO:74 & 93) 또는 나선형 링커 (SEQ ID NO:75 & 94)였다.

[0347] **실시예 30 - 다양한 링커 변형을 지닌 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자의 발현**

[0348] 관련된 Vh 항-VEGF dAb-Fc, Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Vk 항-VEGF Fc-dAb 분자 (실시예 29 SEQ ID NO: 132-134 및 155-176에 기재됨, 표 19)를 엔코딩하는 발현 플라스미드를 HEK293 6E 세포로 일시적으로 트랜스펙션시키고



500ml의 규모로 발현시켜 실시예 11에 기재된 대로 항체 단편 분자를 생산하였다.

[0349] 실시예 31 - 다양한 링커 변형을 지닌 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자의 정제

[0350] 실시예 30에 기재된 Vh 항-VEGF dAb-Fc, Vk 항-VEGF dAb-Fc 및 Vk 항-VEGF Fc-dAb 분자를 상청액으로부터 친화성 정제시켰다 (실시예 12를 참조하라).

[0351] 실시예 32 - 다양한 링커 변형을 지닌 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 SDS-PAGE 및 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 분자 분석

[0352] 실시예 31에 기재된 대로 정제된 항-VEGF Vh dAb-Fc, 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 항-VEGF Vk Fc-dAb 분자의 분자 보전, 균질성 및 % 순도를 실시예 3에 기재된 대로 SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 겔은 단량체 사슬 당 예상되는 글리칸 사슬의 존재를 허용하면서 무손상 성숙 단백질의 예상되는 분자량에 일치하는 밴드 크기를 나타내었다 (dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자에 대해 ~76kDa 내지 ~85kDa). 단백질은 생물학 검정에서의 추가 분석 전에 >95% 순수한 표적 단백질임이 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인되었다. dAb-Fc 또는 Fc-dAb 분자가 <95% 순수한 경우, 추가 SEC 정제를 수행하였다 (실시예 14 & 33을 참조하라).

[0353] 실시예 33 - 다양한 링커 변형을 지닌 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자의 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 정제

[0354] 필요한 경우, 분취용 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)를 Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자에 대해 수행하였다.

[0355] 실시예 34 - Biacore 상에서 VEGF에 대한 다양한 링커 변형을 지닌 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 결합

[0356] VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 결합 친화성을 실시예 16과 유사하나 약간 변형된 방식으로 Biacore T100을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정하였다. 단백질 A를 일차 아민 커플링에 의해 C1 칩 상에 고정시킨 다음, 상기 표면을 이용하여 항-VEGF 작제물을 포획하였다. 인간 재조합 VEGF<sub>165</sub> (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)를 하기 상세된 일련의 다양한 희석 범위에 걸친 분석물로서 이용하였다. 모든 결합 곡선은 완충제 주입 (즉, 0nM)과 이중 참조되었고, 테이터를 T100 고유의 1:1 모델에 피팅시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 재생을 수행하였다. 진행 완충제로서 HBS-EP를 이용하여 37°C에서 진행을 수행하였다.

[0357] Vk Fc-dAb 분자를 16nM, 4nM, 2nM, 1nM, 0.5nM 및 0.25nM의 농도 범위에 걸쳐 DMS30000 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하였다. 이러한 테이터로부터, C-말단 링커 알부민 도메인 2 및 피브로넥틴 x4에 의해 IgG1Fc에 연결된 DT02-K-085 dAb를 지닌 Vk Fc-dAb 분자는 Biacore에서 DMS30000과 유사하게 거동하였다고 결론내렸다 (표 11A). 알부민 2 링커의 이용은 생물물리적 연구에서 바람직하지 않았으므로 (테이터는 제시되지 않음), 피브로넥틴 4 (fib4)가 DMS3000에서 (GS(TVAAPSGS)x3 링커를 대신하기에 바람직한 C-말단 링커였고, (GS(TVAAPSGS)x3 링커는 분자 발생에 문제되는 다수의 글리코실화된 아이소형을 제공한다 (테이터는 제시되지 않음). 추가 항-VEGF VkFc-dAb 테이터 세트가 4배 연속 희석물에서 128nM 내지 0.03125nM의 농도 범위에 걸쳐 유사한 Biacore 실험에 의해 생성되었고, 이것은 표 11B에 제시된다. 테이터는 DT02-K-085 dAb를 IgG1Fc에 부착시키기 위한 C-말단으로서 fib4 링커 (DMS30026)를 나선형 링커 (DMS30027)와 비교한다. fib4 링커가 바람직하다.

[0358] 표 11A: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb 분자의 결합 및 DMS1576, DMS30000, 항-VEGF dAb-Fc-dAb 및 베바시주맙 (아바스틴)과의 비교



| 샘플            | Ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | Kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   | fit                              |
|---------------|---------------------------------------|-----------------------|----------|----------------------------------|
| C085 Alb DOM1 | 4.15E+06                              | 1.12E-04              | 2.70E-11 | ok                               |
| C085 Alb DOM2 | 7.52E+06                              | 매우 엄격                 | na       | ok                               |
| C085 Alb DOM3 | 6.17E+06                              | 8.12E-05              | 1.32E-11 | ok                               |
| C085 Fibrx4   | 7.72E+06                              | 측정의<br>한계에서           | na       | ok                               |
| C085 G4Sx3    | 6.19E+06                              | 1.80E-04              | 2.91E-11 | ok                               |
| C085 G4Sx4    | 6.11E+06                              | 1.41E-04              | 2.31E-11 | ok                               |
| DMS1576       | 3.48E+06                              | 3.05E-04              | 8.77E-11 | 이상적이지 않음/1:1<br>상호작용으로 보이지<br>않음 |
| DMS30000      | 8.96E+06                              | 매우 엄격                 | na       | ok                               |
| DMS30013      | 8.74E+06                              | 매우 엄격                 | na       | ok                               |
| DMS30014      | 8.68E+06                              | 측정의<br>한계에서           | na       | ok                               |
| N085 Fibrx4   | 6.76E+06                              | 4.83E-05              | 7.15E-12 | 이상적이지 않음/1:1<br>상호작용으로 보이지<br>않음 |
| N085 TVAAPS   | 8.07E+06                              | 매우 엄격                 | na       | 이상적이지 않음/1:1<br>상호작용으로 보이지<br>않음 |
| C085 Alb DOM1 | 4.15E+06                              | 1.12E-04              | 2.70E-11 | ok                               |
| 아바스틴          | 진행                                    | 실패                    | na       | 나쁨                               |

[0359]

[0360]

표 11B: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb 분자의 결합 및 DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)과의 비교

| 샘플         | Ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | Kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   | 주석                                              |
|------------|---------------------------------------|-----------------------|----------|-------------------------------------------------|
| 아바스틴       | 3.18E+05                              | na                    | na       | 범위 밖의 오프-레이트 값<br>따라서 보고하지 않음                   |
| C085 나선형   | 1.00E+07                              | 6.23E-05              | 6.21E-12 | 1:1 결합 모델에 양호한 핏                                |
| N085 extg1 | 1.03E+07                              | 6.60E-05              | 6.43E-12 | 2상 곡선                                           |
| C085 Fibr4 | 8.12E+06                              | 1.29E-05              | 1.59E-12 | 1:1 결합 모델에 양호한 핏<br>측정 제한에 근접한<br>오프-레이트 값: 주의! |
| N597 Fibr3 | 1.88E+06                              | 1.31E-05              | 6.96E-12 | 측정 제한에 근접한<br>오프-레이트 값: 주의!                     |
| N085 T2P   | 9.40E+06                              | 7.57E-05              | 8.06E-12 | 2상 곡선                                           |
| DMS1576    | 1.60E+06                              | 2.09E-04              | 1.30E-10 | 2상 곡선                                           |

[0361]

[0362]

Vk dAb-Fc 분자를 16nM, 4nM, 2nM, 1nM, 0.5nM 및 0.25nM의 농도 범위에 걸쳐 DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)과 비교하였고, 이 때 N-말단 링커 N085 피브로넥틴 4 및 1xTVAAPS에 의해 IgG1Fc에 연결된 DT02-K-085 dAb를 지닌 Vk dAbFc 분자가 비교되었다. 데이터는 1xTVAPPs가 DT02-K-085 dAb를 IgG1Fc의 N-말단에 부착시키기 위해 바람직한 2개의 링커임을 제안한다. Vk dAb-Fc 분자의 추가 예가 표 11B 및 11C에 제시되어 있다. 데이터는 4배 연속 희석물에서 128nM 내지 0.03125nM의 농도 범위에 걸쳐 생성되었고 N085 T113P (T2P) 또는 ASTHP 링커 (DMS30029), N085 extg1 또는 IgG1 힌지 링커 (DMS30028)에 의해 IgG1Fc의 N-말단에 부착된 DT02-K-085 dAb를 지닌 Vk dAb-Fc 단백질을 DMS1576과 비교하였다. 표 11B의 데이터로부터, IgG1 힌지 링커 (N085extg1)는 IgG1Fc의 N-말단으로의 DT02-K-085 dAb 부착을 위한, 1x TVAAPS를 능가하는 바람직한 링커로서 선택되었다.

[0363]

Vh dAb-Fc 분자를 4배 연속 희석물에서 128nM 내지 0.03125nM의 농도 범위에 걸쳐 DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)과 비교하였다. 표 11B로부터의 데이터는 dAb-Fc의 N-말단으로의 15-26-597 Vh dAb의 부착을 위한 바람직한 링커가 피브로넥틴 반복체의 3 카피에 기반한 것임을 제안한다. 표 11C에 제시된 추가 데이터는, 그 밖의 링커가 Fc로의 15-26-597 dAb의 N-말단에 의한 부착에 이용되는 경우, 그 결과로서 생성된 dAb-Fc 단백질이 항 VEGF Biacore에서 2상 특성을 지님을 제안한다. Biacore 곡선의 형상으로부터, N597extg1 (IgG1 힌지) 링커는 이러한 데이터 세트로부터 차선으로 취해졌다.

[0364]

표 11C: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF VhdAb-Fc, Vk dAb-Fc 분자의 결합 및 DMS1576 및 베바시주맵 (아바스틴)과의 비교

| 샘플          | Ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | Kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   | 주석                                                          |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------|----------|-------------------------------------------------------------|
| 아바스틴        | 3.24E+05                              | na                    | na       | Kd가 범위 밖에 있음 (60ul/분으로 진행)                                  |
| 새로운 아바스틴    | 2.85E+05                              | 1.92E-05              | 6.74E-11 | Kd가 검출 한계에 근접함, 주의!                                         |
| 새로운 아바스틴    | 3.14E+05                              | na                    | na       | Kd가 범위 밖에 있음 (60ul/분으로 진행)                                  |
| DMS1576     | 7.57E+05                              | 2.10E-04              | 2.77E-10 | 2상 곡선, 1:1 결합으로 보이지 않음                                      |
| N085 TVAAPS | 1.16E+07                              | 9.08E-05              | 7.86E-12 | 2상 곡선, 1:1 결합으로 보이지 않음<br>주로 양호한 온-레이트로 인해 DMS1576보다 양호한 분자 |
| N597 extg1  | 1.22E+06                              | 1.79E-04              | 1.47E-10 | 2상 곡선, 1:1 결합으로 보이지 않음<br>DMS1576과 상당히 유사한 분자               |
| N597 extg3  | 1.33E+06                              | 1.70E-04              | 1.28E-10 | 2상 곡선, 1:1 결합으로 보이지 않음<br>DMS1576과 상당히 유사한 분자               |

[0365]

[0366] Fc로의 15-26-597 dAb의 N-말단 커플링을 위해 링커 Fib3 또는 Fib4를 함유하는 Vh dAb-Fc 분자의 항-VEGF Biacore에서의 거동을 4배 연속 희석물에서 32nM 내지 0.03125nM의 VEGF의 농도 범위에 걸쳐 DMS1576과 비교하였다. 데이터를 표 11D에 제시한다. 데이터는 Fib3 링커에 비해 Fib4 링커를 사용하는 것에 이익은 없으나 Fib3 또는 Fib4 링커의 서열을 이용한 Fc로의 15-26-597 dAb의 N-말단 부착을 위해 링커가 DMS1576에 존재하는 'AS'로부터 길어지는 경우, Vh dAb-Fc는 항 VEGF Biacore에 의한 더욱 최적의 결합 동역학을 나타냄을 제안한다.

[0367] 전체적인 데이터 세트는 신규한 링커를 이용하여 가장 최적의 항-VEGF dAb-Fc-dAb를 만드는 것이 효능을 개선시킬 뿐 아니라 추후 하기를 위해 글리코실화된 아이소형의 수를 감소시킴을 제안하였다:

[0368] (i) Fc에 DT-02-K44-085 Vk dAb의 C-말단 첨가; 피브로넥틴 x4 및 나선형 링커가 바람직하였다;

[0369] (ii) Fc에 DT-02-K44-085 Vk dAb의 N-말단 첨가; IgG1 힌지, ASTHP 및 1xTVAAPs 링커가 바람직하였다;

[0370] (iii) Fc에 15-26-597 Vh dAb의 N-말단 첨가; 피브로넥틴 3 링커가 바람직하였으나, IgG1 힌지 및 AS 링커가 추가로 뒤따랐다.

[0371] 표 11D: VEGF<sub>165</sub>에 대한 Fibr4 및 Fibr3 N-말단 링커를 지닌 항-VEGF VhdAb-Fc 분자의 결합 및 DMS1576과의 비교

| 리간드        | Ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | Kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   | 주석    |
|------------|---------------------------------------|-----------------------|----------|-------|
| N597 Fibr4 | 2.20E+06                              | 7.03E-05              | 3.19E-11 | 양호한 핏 |
| N597 Fibr3 | 2.13E+06                              | 7.83E-05              | 3.67E-11 | 양호한 핏 |
| DMS1576    | 1.87E+06                              | 1.77E-04              | 9.43E-11 | 알맞은 핏 |

[0372]

[0373] 실시예 35 - 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 클로닝

[0374] Vk-Vk dAb-Fc-dAb: DMS30034 및 DMS30035 (SEQ ID NO: 135-136, 177-178, 표 19) 및 Vh-Vk dAb-Fc-dAb: DMS30036-DMS30041 (SEQ ID NO: 137-142, 179-184, 표 19)는 Fc IgG1 서열 (SEQ ID: 102 & 110)의 N-말단 또는 C-말단 상에서 Vh-dAb-Fc 융합 벡터 (DMS1576, SEQ ID NO: 2 & 30)로부터 Vk dAb 서열 (DT02-K-044-085 (SEQ ID NO: 97 & 105) 또는 Vh dAb 서열, DOM15-26-597 (SEQ ID: 96 & 104)을 클로닝시킴에 의해 공학처리되었다. Fc IgG1을 포유동물 발현 벡터에서 피브로넥틴 x4 링커 (SEQ ID: 63 & 82, 표 19를 참조하라)에 의해 C-말단에서 Vk dAb (DT02-K-044-085 (SEQ ID NO: 97 & 105))의 N-말단으로 연결시켰다. N-말단 Vh dAb를 AS (SEQ ID NO: 58 & 77, 표 19): DMS30038 (SEQ ID NO: 139, 181, 표 19), 또는 힌지 IgG1 (SEQ ID NO: 60 & 79, 표 19): DMS30037 (SEQ ID NO: 138, 180, 표 19) 또는 피브로넥틴 3 (SEQ ID NO: 67 & 86, 표 19): DMS30036

(SEQ ID NO:137, 179, 표 19) 및 DMS30040 (SEQ ID NO:141, 183, 표 19) 또는 피브로넥틴 4 (SEQ ID NO:60 & 79, 표 19): DMS30039 (SEQ ID NO:140, 182, 표 19) 및 DMS30041 (SEQ ID NO:142, 184, 표 19)를 이용하여 Fc의 N-말단에 연결시켰다. N-말단 Vk dAb를 힌지 IgG1 (SEQ ID NO:60 & 79, 표 19): DMS30034 (SEQ ID NO:135, 177, 표 19) 또는 ASTHP (H2A IgG1Fc, SEQ ID NO: 58 & 65; 77 & 84, 표 19): DMS30035 (SEQ ID NO:136, 178, 표 19) 또는 힌지 IgG1 (SEQ ID NO:60 & 79, 표 19): DMS30043 (SEQ ID NO: 143, 177, 표 19)을 이용하여 Fc의 N-말단에 연결시켰다. 서열 DMS 30035, 30040 및 30041 (각각 SEQ ID 136 & 178; 141 & 183; 및 142 & 148)에서, Fc는 Fc의 위치 3에 트레오닌 대신 프롤린을 함유하였다.

[0375] 포유동물 세포에서의 안정한 발현을 위해, 피브로넥틴 x 4 링커 서열 및 C-말단 Vk dAb를 코돈 최적화시켜 전반적인 dAb-Fc-dAb 코돈 적응 지수 (인간)를 >0.95로 상승시켰다. 이러한 단편은 올리고뉴클레오타이드 어셈블리에 의해 생성되었고 각각 DMS30034 (SEQ ID 135 & 177), DMS30036 (SEQ ID 137 & 179), DMS30037, (SEQ ID 138 & 180) 및 DMS30038 (SEQ ID 139 & 181)로 클로닝되어 DMS30043 (SEQ ID 143 & 177), DMS30044 (SEQ ID 144 & 179), DMS30045 (SEQ ID 145 & 180) 및 DMS30046 (SEQ ID 146 & 181)을 생성하였다. 정화를 위해, DNA 서열만을 변경시키고 단백질 아미노산 서열은 동일하게 남아 있었다.

[0376] **실시예 36 - 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 발현**

[0377] 관련된 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자 (SEQ ID NO:135, 137-139 및 177, 179-181에 열거됨)를 엔코딩하는 발현 플라스미드를 HEK293 6E 세포로 일시적으로 트랜스펙션시키고 500ml 규모에서 발현시켜 실시예 10 및 21에 기재된 방법을 이용하여 항체 단편 분자를 생산하였다. 통상적으로 >30mg/L 상청액의 발현 수준이 달성되었다.

[0378] **실시예 37 - 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 정제**

[0379] dAb-Fc-dAb 분자를 상청액으로부터 친화성 정제시켰다 (실시예 36). 포스페이트 완충된 염수(50:50 슬러리) 중 2ml의 현탁된 친화성 수지를 500ml의 여과된 상청액에 첨가하였다; 상청액/친화성 수지 혼합물을 +4℃에서 밤새 천천히 회전시켜 결합이 일어나게 하였다. 그 후에, 수지를 가라앉히고 상청액을 조심스럽게 따라 내었다. 상기 수지를 남아 있는 상청액에 재현탁시키고, 비어 있는 드립 컬럼에 붓고, 상청액이 컬럼 밖으로 통과하게 하였다. 결합된 생성물을 pH 중성 수성 완충제의 조합물을 이용하여 세척시켜, 특이적으로 결합되지 않은 불순물을 제거하고, 저 pH 용리시켰다. 90%가 넘는 결합된 생성물이 회수되었고, 그 후 용리 푸울의 pH를 30분 동안 pH 3.5로 조정하여 바이러스 중화를 달성한 후, pH를 pH4.5로 조정하였다.

[0380] **실시예 38 - 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 분자 분석**

[0381] 실시예 38에 기재된 대로 정제된 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 분자 보전, 균질성 및 % 순도를 실시예 3, 13 & 24에 기재된 대로 SDS-PAGE 및 분석적 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 분석하였다. 단백질은 생물학 검정에서의 추가 분석 전에 >95% 순수한 표적 단백질임이 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인되었다.

[0382] **실시예 39 - 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 VEGF에 대한 결합 및 Biacore 상에서 Vh 및 Vk dAb-Fc 및 Vk Fc-dAb와의 비교**

[0383] VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 결합 친화성을 실시예 25 & 34와 유사하나 약간 변형된 방식으로 Biacore T100을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정하였다. 단백질 A를 일차 아민 커플링에 의해 C1 칩 상에 고정시킨 다음, 상기 표면을 이용하여 항-VEGF 작제물을 포획하였다. 인간 재조합 VEGF<sub>165</sub> (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)를 4배 연속 희석물에서 32nM 내지 0.03125nM의 분석물로서 이용하였다. 모든 결합 곡선은 완충제 주입 (즉, 0nM)과 이중 참조되었고, 데이터를 T100 고유의 1:1 모델에 피팅시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 재생을 수행하였다. 진행 완충제로서 HBS-EP를 이용하여 37℃에서 진행을 수행하였다.

[0384] dAb-Fc-dAb 분자를 이들의 상응하는 Vk Fc-dAb 및 Vk dAb-Fc 및 Vh dAb-Fc 분자와 비교하였고, 그 데이터를 표 12A에 제시한다. 이러한 Vh/Vk dAb-Fc-dAb 중 일부: DMS30037 및 DMS30022 (표 12A를 참조하라)는 예상외로 Biacore에서 잘 수행되었고 양호한 온 레이트 및 오프 레이트를 지녔는데, 이는 매우 효능 있는 분자를 제안하는 것이다.

[0385] 표 12A: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자 및 상응하는 dAb-Fc- 및 Fc-dAb 분자의 결합

| 리간드         | Ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | Kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------|----------|
| DMS30036    | 4.01E+06                              | 1.49E-05              | 3.70E-12 |
| 아바스틴        | 5.40E+05                              | 범위 밖                  | 범위 밖     |
| DMS30030    | 2.45E+06                              | 범위 밖                  | 범위 밖     |
| DMS30037    | 4.35E+06                              | 1.57E-05              | 3.61E-12 |
| DMS30034    | 1.18E+07                              | 8.11E-05              | 6.90E-12 |
| DMS30026    | 8.49E+06                              | 범위 밖                  | 범위 밖     |
| DMS30000ITC | 1.31E+07                              | 2.29E-05              | 1.74E-12 |
| DMS30028ITC | 1.04E+07                              | 1.07E-04              | 1.03E-11 |
| DMS30022ITC | 6.93E+06                              | 1.27E-05              | 1.83E-12 |
| DMS30023ITC | 1.33E+07                              | 9.13E-05              | 6.85E-12 |
| DMS1576ITC  | 2.70E+06                              | 1.96E-04              | 7.24E-11 |
| 아바스틴 ITC    | 4.60E+05                              | 범위 밖                  | 범위 밖     |

[0386]

[0387] 가장 효능 있는 것으로 보이는 dAb-Fc-dAb를 DMS1576 및 아바스틴과 비교한 추가 Biacore 데이터 세트를 획득하였고 이의 예는 표 12B에 제시된다. 데이터 세트는, Vh/Vk dAb-Fc-dAb: DMS30022, DMS30036, DMS30037 및 DMS30038이 효능에 있어서 아바스틴과 유사해 보이고 Vk/Vk dAb-Fc-dAb DMS30034가 전반적인 KD에 있어서 DMS1576에 비해 개선되지 했지만(표 12B를 참조하라), 전체적으로 덜 효능임 (오프-레이트에 관해 Kd s<sup>-1</sup> 1.04E-04, 표 12B를 참조하라) 재확인시켜 준다.

[0388] 실시예 25와 대조적으로, 이러한 결과에서 보여진 VEGF에 대한 dAb-Fc-dAb 분자의 결합 데이터는, 둘 모두의 VEGF 결합 부위가 유사한 효능을 지닐 때 (예컨대, DMS30036, DMS30037 및 DMS30038) Biacore가 이가 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자를 분석하는데 매우 유익한 검정 포맷일 수 있고, 하나의 효능 결합 부위 및 하나의 덜 효능인 결합 부위를 갖는 분자, 예컨대 DMS30034를 구별하는데 이용될 수 있음을 제안한다.

[0389] 표 12B: VEGF<sub>165</sub>에 대한 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 결합 및 DMS1576 및 아바스틴과의 비교

| 리간드          | Ka (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | Kd (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   |
|--------------|---------------------------------------|-----------------------|----------|
| DMS30022     | 1.01E+07                              | 5.10E-05              | 5.06E-12 |
| 아바스틴         | 5.61E+05                              | 범위 밖                  | 범위 밖     |
| DMS30034 HEK | 2.57E+07                              | 1.04E-04              | 4.06E-12 |
| DMS30037 HEK | 8.01E+06                              | 4.98E-05              | 6.22E-12 |
| DMS1576      | 3.62E+06                              | 2.97E-04              | 8.21E-11 |
| DMS30036 HEK | 6.66E+06                              | 4.85E-05              | 7.28E-12 |
| DMS30038 HEK | 7.11E+06                              | 4.74E-05              | 6.67E-12 |

[0390]

[0391] 실시예 40 - 가장 효능인 Vh dAb-Fc 및 아바스틴에 비해 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 VEGF R2 수용체 결합 검정

[0392] 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자 중 일부의 효능을 VEGF 수용체 2 (R2) 결합 검정에서 실시예 7, 17 & 26에 기재된 변형된 방법, 즉 예비-인큐베이션이 없는 방법을 이용하여 분석하고, Vh dAb-Fc, DMS30030 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하였다. 데이터는 표 13A 및 13B에 제시된다. 표 13A의 데이터로부터, 시험된 모든 dAb-Fc-dAb 분자: DMS30022, DMS30023, DMS30034, DMS30036 및 DMS30037은 DMS30030에 비해 낮은 EC50 값에 의해 더욱 효능이 있고 베바시주맙 (아바스틴)보다 현저하게 더욱 효능이 있는 것으로 나타났다. 그러나, >94% 최대 억제율 달성한 아바스틴, DMS30022 및 DMS30030 그리고 78-84% 최대 억제율 달성한 DMS30023, DMS30034, DMS30036 및 DMS30037을 이용한 검정에서 분자에 의한 달성된 최대 억제율에 약간의 가변성이 존재하였다 (데이터는 제시되지 않음).

[0393] dAb-Fc-dAb: DMS30022 및 DMS30038을 Vh dAb-Fc, DMS30030 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교한 추가 데이터가 생성되었고, 이를 표 13B에 제시한다.

[0394] 요약해 보면, DMS30022 및 DMS30038은 비슷하며 DMS30030에 비해 낮은 EC50 값에 의해 더욱 효능이 있고 베바시주맙 (아바스틴)보다 현저하게 더욱 효능이 있는 것으로 나타났다, 표 13B. 역시, >95% 최대 억제를 달성한 아



바스틴, DMS30022 및 DMS30030 그리고 91% 최대 억제를 달성한 DMS30038을 이용한 검정에서 분자에 의한 달성된 최대 억제율에 약간의 가변성이 존재하였다 (데이터는 제시되지 않음).

[0395] 표 13A: VEGFR2 수용체 결합 검정에서 DMS30030 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교한 항-VEGF dAb-Fc-dAb의 EC<sub>50</sub> 값

[0396] 곡선 피팅 및 EC<sub>50</sub> 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGFR2 RBA          | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|---------------------|----------------|--------------|
| 아바스틴                | 2.92E-07       | 1944         |
| DMS30034 (LT111020) | 4.93E-09       | 47           |
| DMS30036 (LT111027) | 3.78E-09       | 36           |
| DMS30037 (LT111020) | 3.86E-09       | 37           |
| DMS30022 (CR290911) | 4.04E-09       | 38           |
| DMS30023 (CR290911) | 3.23E-09       | 31           |
| DMS30030 (MH171011) | 4.93E-09       | 62           |

[0397]

[0398] 표 13B: VEGFR2 수용체 결합 검정에서 DMS30030 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교한 항-VEGF dAb-Fc-dAb: DMS30022 및 DMS30038의 EC<sub>50</sub> 값

[0399] 곡선 피팅 및 EC<sub>50</sub> 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGF R2 RBA         | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|---------------------|----------------|--------------|
| 아바스틴                | 2.9E-07        | 1933         |
| DMS30022 (CR290911) | 4.67E-09       | 44           |
| DMS30038 (CR291111) | 4.12E-09       | 39           |
| DMS30030 (MH171011) | 1.17E-08       | 146          |

[0400]

[0401] 실시예 41 - 인간 태줄 정맥 내피 세포 (HUVEC) 증식 검정: 변형된 링커를 함유하는 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자를 이용한 억제

[0402] 인간 태줄 정맥 내피 세포의 증식을 억제하는 변형된 링커를 지닌 dAb-Fc-dAb 분자: Vh-Vk (DMS30022, DMS30036, DMS30037) 및 Vk-Vk (DMS30023, DMS30034)의 능력을 다음 변형을 갖는 실시예 8 & 18 & 27에 기재된 방법을 이용하여 Vh dAb-Fc 분자 (DMS30030), Vk Fc-dAb 분자 (DMS30026) 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하였다: (i) 세포가 없는 외부 웰을 남기기보다, 전체 96 웰 플레이트를 이용하였고, (ii) 데이터는 비선형 회귀에 비해 Sigmodial 곡선 피팅, 가변적인 기울기를 이용하여 GraphPad Prism을 이용해 분석되었다 (가변적인 기울기). 시험 화합물은 비교증정 분자인 베바시주맙 (아바스틴)에 대해 개별적인 플레이트 상에서 독립적으로 평가되었다; 상기 검정은 베바시주맙 (아바스틴): 20; DMS30030: 8; DMS30036: 8; DMS30022: 4; DMS30037: 8; DMS30026: 4; DMS30023: 4; DMS30034: 4 (데이터는 제시되지 않음)의 분자 당 총 데이터 세트를 이용하여, 적어도 4번의 별도의 경우에 대해 수행되었다. 검정에서 베바시주맙 (아바스틴)에 비해 특정 분자에 의해 생성된 상대 EC<sub>50</sub> 값 및 최대 억제 정도 둘 모두를 분석하는데 중점을 두었다.

[0403] 데이터는 비선형 회귀에 비해 Sigmodial 곡선 피팅, 가변적인 기울기를 이용하여 GraphPad Prism을 이용해 분석되었다 (가변적인 기울기). 개개의 곡선 피팅을 각 분자 및 각각의 날에 피팅시켰다. 다소의 불충분한 피팅으로 인해, 플레토가 낮은 농도에서 관찰되지 않은 곡선에 대해 제약(constraint)을 도입시키기로 결정하였다. 이러한 제약은 가장 낮은 농도에서의 점수의 평균과 같을 것이다. 데이터는 최소값이 제약되었는지 아닌지에 관해 수동으로 선택되었고, 곡선 피팅 및 파라미터는 이러한 기준 선택에 기반하여 자동으로 업데이트되었다. 곡선 최대값 및 표준 오차의 추정치를 가중치로서  $1/(\text{표준 오차})^2$ ,  $[SE]^2$ 를 이용하여, 분산의 가중 혼합 모델 분석을 이용하여 분석하였다. 분석은 임의 효과 조건(random effects terms)을 이용하여 플레이트 및 일(day)간 가변성에 대해 조정되었다. 이러한 분석으로부터, 예측 평균을 추정하였고, 아바스틴 (대조군)과 다시 비교하였다 (표 14A를 참조하라). 그 후 동일한 분석을 IC<sub>50</sub>에 대해 log10 규모로 수행하였고, 그 결과를 다시 변환시켰다. 이로부터, 기하 평균의 추정치가 생성되었고, 아바스틴 (대조군)에 대한 비율의 형태로 아바스틴과 다시 비교하였으며, 즉, 0.5의 비율은 아바스틴으로부터 50% 하락을 나타낼 것이다, (표 14B).



[0404] 표 14A: HUVEC 검정에서 DMS30026, DMS30030 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하여 95% 신뢰 구간 (CI)을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb의 최대 억제율의 예측된 기하 평균

| 최대 억제 %에 대한 예측된 평균 |         |              |              |
|--------------------|---------|--------------|--------------|
| mAb                | 추정치     | 95% CI<br>하한 | 95% CI<br>상한 |
| 아바스틴               | 73.5423 | 68.5130      | 78.5717      |
| DMS30022           | 80.3745 | 70.6202      | 90.1287      |
| DMS30023           | 69.7258 | 60.3045      | 79.1471      |
| DMS30026           | 70.5232 | 59.1251      | 81.9213      |
| DMS30030           | 64.7441 | 57.5772      | 71.9110      |
| DMS30034           | 85.1436 | 73.9429      | 96.3444      |
| DMS30036           | 79.0377 | 73.2432      | 84.8323      |
| DMS30037           | 77.8069 | 72.1446      | 83.4691      |

[0405]

[0406] 이러한 분석으로부터 분자 DMS30022, DMS30034, DMS30036 및 DMS30037은 HUVEC 검정에서 가장 최대한의 억제를 유도한 것으로 보이며, 비록 이들이 아바스틴 그룹을 명백하게 능가하더라도, 신뢰 구간이 기준 영점과 중첩되어, 아바스틴으로부터 통계적으로 유의한 차이는 없었다, 데이터는 제시되지 않음 (표 14A).

[0407] 표 14B: HUVEC 검정에서 DMS30026, DMS30030 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하여 95% 신뢰 구간 (CI)을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb에 대한 IC50의 기하 평균

| IC50에 대한 예측된 평균 |          |              |              |
|-----------------|----------|--------------|--------------|
| mAb             | 추정치      | 95% CI<br>하한 | 95% CI<br>상한 |
| 아바스틴            | 1.773E-9 | 1.504E-9     | 2.09E-9      |
| DMS30022        | 9.03E-10 | 6.53E-10     | 1.25E-9      |
| DMS30023        | 5.98E-10 | 4.27E-10     | 8.36E-10     |
| DMS30026        | 1.675E-9 | 1.201E-9     | 2.336E-9     |
| DMS30030        | 2.405E-9 | 1.82E-9      | 3.18E-9      |
| DMS30034        | 1.216E-9 | 7.77E-10     | 1.902E-9     |
| DMS30036        | 1.052E-9 | 8.4E-10      | 1.316E-9     |
| DMS30037        | 8.04E-10 | 6.42E-10     | 1.007E-9     |

[0408]

[0409] 95% 신뢰 구간 (CI)을 지닌 IC50 값의 기하 평균의 유사한 분석은 분자 DMS30022, DMS30023, DMS30036 및 DMS30037이 아바스틴보다 통계적으로 현저하게 낮은 IC50 값을 지녔음을 나타내었다, 데이터는 도시되지 않음 (표 14B).

[0410] 분리된 데이터 세트를 상이한 오퍼레이터로부터 유사한 포맷으로 HUVEC 검정으로부터 생성하였다. 데이터는 HUVEC 검정에서 2개의 dAb-Fc-dAb: DMS30022 및 DMS30037의 거동을 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하는 것에 초점을 맞추었고 4중으로 수행되었다. 상기 데이터는, 둘 모두의 dAb-Fc-dAb가 HUVEC 검정에서 매우 유사한 IC50 값 및 최대 억제 수준을 지니고, 비록 이러한 특수한 데이터 세트에서 통계학적으로 그렇진 않으나, 베바시주맙 (아바스틴)보다 큰 효능이 있는 것으로 보임을 제안한다 (데이터는 제시되지 않음).

[0411] 실시예 42 - VEGF 유도된 혈액-망막 봉피에서 변형된 링커를 지닌 항-VEGF Vh/Vk & Vk/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 성능: 토끼 망막 누출 모델

[0412] DMS30022, DMS30030, DMS30034, DMS30036 및 DMS30037을 토끼 안구에서의 인간 VEGF165 (R&D Systems) 유도된 혈액-망막 봉피 (BRB) 모델에서 시험하였고, 실시예 9에 기재된 대로 베바시주맙 (아바스틴), 및 케나코트 (트람시날론)에 대해 비교하였다.

[0413] 본 연구 및 방법의 목적은 상기 실시예 9에 개요된 것과 유사하였다. 투여 및 주입 스케줄이 표 15A에 제시된다.

[0414] 모든 분자는 상기 실시예 9의 방법에 따라서 50mM 소듐 아세테이트 완충제 pH5.5, 104mM NaCl, 0.02mM EDTA로 완충제 교환되었다.

[0415] 140마리의 HY79B 안료화된 토끼를 12마리 동물로 된 11개 그룹 및 8마리 동물로 된 한 그룹으로 무작위로 나누었고, 각 그룹은 케나코트 처리 그룹을 제외하고, 3마리 동물로 된 4 실험 세트로 세분되었다 (표 15A를 참조하라).

[0416] 투여된 분자 중 일부 (DMS30036, DMS30037 및 DMS30022)의 평균 유리체내 수준을 MSD (MesoScale Discovery) 기반 기능성 VEGF 결합 검정에 의해 측정하였다 (데이터는 제시되지 않음). 측정된 분자의 경우, 수준들은 주입된 수준에서 예측된 것과 유사하였고 토끼 유리체에서의 분자에 대해 있음직한 반감기 범위였다 (데이터는 제시되지 않음). 플루오레세인 혈관조영상을 정성적 평가를 위해 수집하였다.

[0417] 표 15A: 베바시주맵 (아바스틴) 및 케나코트 (트리암시날론)에 비해 DMS30022, DMS30030, DMS30034, DMS30036 및 DMS30037에 의한 VEGF 유도된 토끼 망막 누출의 억제를 위한 투여 및 주입 스케줄

| 처리<br>(오른쪽 눈) | 용량<br>눈       | 처리<br>프로토콜                | 동물의 수 |      |      |      | 유도                                       | 측정                                                                                                                                       |
|---------------|---------------|---------------------------|-------|------|------|------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |               |                           | 세트 1  | 세트 2 | 세트 3 | 세트 4 |                                          |                                                                                                                                          |
| 비히클           | -             | 50- $\mu$ L IVT<br>Day -7 | 3     | 3    | 3    | 3    | 0 일<br>500 ng/50 $\mu$ L<br>rhVEGF (IVT) | 2 일/차<br>*Heidelberg의 망막<br>혈관조영사진을 이용한 망막<br>혈관조영술 평가<br>*유리체/망막 세그먼트에서<br>플루오레세인 누출 정량<br>(Fluorotron® Master)<br>*안구 샘플링 (케나코트 그룹 제외) |
| 아바스틴          | H             |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| 아바스틴          | L             |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| 아바스틴          | L/3           |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30030      | L             |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30030      | L/3           |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30034      | L/3           |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30036      | L/3           |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30037      | L             |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30037      | L/3           |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| DMS30022      | L/3           |                           | 3     | 3    | 3    | 3    |                                          |                                                                                                                                          |
| 케나코트®지연       | 2 000<br>ug/눈 |                           | 2     | 2    | 2    | 2    |                                          |                                                                                                                                          |

[0418]

[0419] 유리체내 주입된 VEGF는 BRB의 붕괴를 유도하였으며, 이러한 붕괴는, 주입한 지 9일 후, 공개된 하기 화합물: 3개 모두의 용량의 베바시주맵 (아바스틴); DMS30030 (L 및 L/3 용량); DMS30022 (L/3 용량), DMS30034 (L/3 용량), DMS30036 (L 용량), 및 DMS30037 (L 및 L/3 용량)로의 처리에 의해 시판 참조 (케나코트®)의 것과 유사한 효능으로 차단되었다. 비공개 연구에서, 비록 단일의 현저한 외형(outling) 데이터 점수의 존재가 분류에 영향을 주긴 했으나, 중요한 망막 혈관 누출이 비히클, 음성 대조군, 및 L/3 용량의 DMS30036으로 처리한 후에 오른쪽 유도된 눈에서 인지되었다 (데이터는 제시되지 않음). 형광성에 대한 이상 기록으로 인해 하나의 데이터 점수(토끼 134)가 DMS30037 L/3 투여된 그룹에서 추가 분석으로부터 제외되었음을 주목하라.

[0420] 미가공 데이터를 추가로 통계 분석하였다: 동일한 분자 및 용량에 해당하는 비공개 그룹을 푸어링시켰고, 기하 평균 값을 95% 신뢰 구간(CI)으로 측정하였다. 기하 평균 데이터를 표 15B (i)에 제시하고, 비히클 값에 대한 비율 및 95% CI를 지닌 분산을 표 15B (ii)에 제시한다. 표 15B (i) 및 (ii)에서의 데이터 분석으로부터, 시판되는 코르티코이드 참조 (케나코트® 지연)는 VEGF 유도된 망막 누출의 정도를 80%만큼 감소시켰고, 3가지 상이한 용량의 베바시주맵 (아바스틴)은 용량 반응의 증거 없이 71.4-76.4%만큼 효과적이었고, DMS30022 (L/3)는 74.6%만큼 효과적이었고, DMS30037 (L)은 74.2%만큼 그리고 (L/3)은 67.4%만큼; DMS30036 L/3은 63.7%만큼; DMS30034 L/3은 59.5%만큼 및 DMS 30030 (L)은 65.5%만큼 그리고 L/3은 70.5%만큼 효과적이었다. DMS30022 및 DMS30037과 같은 Vh/Vk dAb-Fc-dAb가 이러한 모델에서 가장 효능 있는 포맷이었다고 결론 내렸다.

[0421] 표 15B: 베바시주맵 (아바스틴) 및 케나코트 (트리암시날론)에 비해 DMS30022, DMS30030, DMS30034, DMS30036 및 DMS30037에 의한 VEGF 유도된 토끼 망막 누출의 억제

[0422] log10 왼쪽 눈 값 (LE)에 대해 조정된 log10 오른쪽 값 (RE)의 분석, (그룹 5에서 토끼 134 불투명 수정체 제외: DMS30037 L/3)

[0423] (i) 기하 평균

| 기하    |              |          |          |          |
|-------|--------------|----------|----------|----------|
| grpno | 그룹           | 평균       | 하한       | 상한       |
| 1     | DMS30030 L/3 | 15070.42 | 10613.18 | 21399.57 |
| 2     | 아바스틴 L/3     | 14592.62 | 10277.06 | 20720.37 |
| 3     | 아바스틴 H       | 12332.94 | 8673.32  | 17536.69 |
| 4     | DMS30036 L/3 | 18539.81 | 13041.82 | 26355.55 |
| 5     | DMS30037 L/3 | 16602.99 | 11620.75 | 23721.32 |
| 6     | 비히클          | 51006.20 | 35920.69 | 72427.12 |
| 7     | DMS30022 L/3 | 12975.83 | 9135.26  | 18431.04 |
| 8     | DMS30037 L   | 13159.70 | 9257.22  | 18707.31 |
| 9     | 아바스틴 L       | 12037.98 | 8470.04  | 17108.87 |
| 10    | DMS30030 L   | 17586.48 | 12379.27 | 24984.06 |
| 11    | DMS30034 L/3 | 20632.66 | 14441.37 | 29478.27 |
| 12    | 케나코트         | 10205.21 | 6929.09  | 15030.31 |

[0424]

[0425] (ii) 비히클에 대한 비율 및 감소율

| grpno | 그룹           | 비율      | 하한      | 상한      | P 값    | % 감소    |
|-------|--------------|---------|---------|---------|--------|---------|
| 1     | DMS30030 L/3 | 0.29546 | 0.20895 | 0.41779 | <.0001 | 70.4537 |
| 2     | 아바스틴 L/3     | 0.28609 | 0.20235 | 0.40449 | <.0001 | 71.3905 |
| 3     | 아바스틴 H       | 0.24179 | 0.17060 | 0.34269 | <.0001 | 75.8207 |
| 4     | DMS30036 L/3 | 0.36348 | 0.25683 | 0.51442 | <.0001 | 63.6519 |
| 5     | DMS30037 L/3 | 0.32551 | 0.22839 | 0.46394 | <.0001 | 67.4491 |
| 7     | DMS30022 L/3 | 0.25440 | 0.17990 | 0.35973 | <.0001 | 74.5603 |
| 8     | DMS30037 L   | 0.25800 | 0.18230 | 0.36514 | <.0001 | 74.1998 |
| 9     | 아바스틴 L       | 0.23601 | 0.16665 | 0.33424 | <.0001 | 76.3990 |
| 10    | DMS30030 L   | 0.34479 | 0.24379 | 0.48763 | <.0001 | 65.5209 |
| 11    | DMS30034 L/3 | 0.40451 | 0.28368 | 0.57680 | <.0001 | 59.5487 |
| 12    | 케나코트         | 0.20008 | 0.13518 | 0.29612 | <.0001 | 79.9922 |

[0426]

[0427] 실시예 43 - 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포로부터 Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 대규모 정제

[0428]

예를 들어, DMS30037은 친화성 크로마토그래피 및 자동 FPLC 정제 시스템을 이용하여 정화된 세포 배양 상청액 으로부터 포획되었다. 일단 로딩되면, 결합된 생성물을 pH 중성 수성 완충제의 조합물을 이용하여 세척하여 특 이적으로 결합되지 않은 불순물을 제거한 후 저 pH 용리시키고, 이로부터 90%가 넘는 결합된 생성물을 회수하였 다. -40℃에서 저장한 후에, 용리 푸울을 해동시킨 다음, pH를 30분 동안 pH 3.6으로 조정함으로써 바이러스 중화를 달성하였고, 그 후 pH를 pH 6.0으로 조정하였다. 생성물이 불순물의 제거 공정을 촉진하는 생성물 비결 합 조건하에 로딩되도록 pH 조정된 푸울을 두 번째 컬럼 상에서 추가 정제시켰다. 그 후 정제된 DMS30037을 푸 울로서 수집한 후 0.2μm 여과 및 저장하였다. 추가로, DMS30037 친화성 컬럼 용리물을 저염 완충제에서 pH 7.5 로 조정하고, 여과한 다음 농축시키고, 접선 유동 여과 시스템을 이용하여 적합한 제형 완충제로 정용여과시켰 다. 회수된 생성물을 0.2μm 멸균 여과시키고 저장하였다.

[0429]

[0430] 실시예 44 - 변형된 C-말단을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 클로닝

[0431]

Vk dAb의 C-말단에 변형을 지닌 Vh-Vk dAb-Fc-dAb: DMS30047-30054 (SEQ ID NO:147-154 & 185-192, 표 19)를, 변이체 Vk dAb 서열을 PCR에 의해 생성한 다음 DMS30045 및 DMS30046으로 각각 재클로닝시켜 변형된 포유동물 발현 벡터를 생성함에 의해 공학처리하였다. DMS30045로부터: (i) C-말단 아르기닌 잔기를 제거시켜 DMS30047 (DMS30037-R)을 생성하였고, (ii) C-말단 알라닌을 첨가시켜 DMS30048 (DMS30037+A)을 생성하였고, (iii) 3개 의 C-말단 알라닌을 첨가시켜 DMS30049 (DMS30037+AAA)를 생성하였고 C-말단 트레오닌을 첨가시켜 DMS30050 (DMS30037+T)을 생성하였다. DMS30046으로부터: (i) C-말단 아르기닌 잔기를 제거시켜 DMS30051 (DMS30038-R)을 생성하였고, (ii) C-말단 알라닌을 첨가시켜 DMS30052 (DMS30038+A)를 생성하였고, (iii) 3개의 C-말단 알라닌을 첨가시켜 DMS30053 (DMS30038+AAA)을 생성하였고 C-말단 트레오닌을 첨가시켜 DMS30054 (DMS30038+T)를 생성하였다.

[0432]

[0433] 실시예 45 - 변형된 C-말단을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자 (DMS30047-30054)의 발현

[0434]

관련된 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자 (SEQ ID NO:147-154 및 185-192에 열거됨, 표 19)를 엔코딩하는 발현 플라스 미드를 HEK293 6E 세포로 일시적으로 트랜스펙션시키고 500ml 규모로 발현시켜 실시예 10, 21 및 36에 기재된 방법을 이용하여 항체 단편 분자를 생산하였다. 통상적으로 >30mg/L 상청액의 발현 수준이 달성되었다.

[0435]

[0436] 실시예 46 - 변형된 C-말단을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 정제

[0434] dAb-Fc-dAb 분자를 상기 실시예 37에 기재된 대로 상청액 (실시예 45)으로부터 친화성 정제시켰다.

[0435] **실시예 47 - 변형된 C-말단을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의한 분자 분석**

[0436] 실시예 46에 기재된 대로 정제된 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자의 분자 보전, 균질성 및 % 순도를 실시예 3 & 13에 기재된 대로 SDS-PAGE 및 분석적 크기-배제 크로마토그래피 (SEC)에 의해 분석하였다. 단백질은 생물학 검정에서의 추가 분석 전에 >95% 순수한 표적 단백질임이 SDS-PAGE 및 SEC에 의해 확인되었다.

[0437] **실시예 48 - Biacore 상에서 VEGF에 대한 변형된 C-말단을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 결합**

[0438] VEGF<sub>165</sub>에 대한 특정 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자 (약간의 C-말단 변형을 지님)의 결합 친화성을 실시예 34 & 40과 유사하나 약간 변형된 방식으로 Biacore T100을 이용하여 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정하였다. 단백질 A를 일차 아민 커플링에 의해 C1 칩 상에 고정시킨 다음, 상기 표면을 이용하여 항-VEGF 작제물을 포획하였다. 인간 재조합 VEGF<sub>165</sub> (HEK293 세포의 일시적 트랜스펙션으로부터 '내부' 공급됨)를 4배 연속 희석물에서 32nM 내지 0.03125nM의 분석물로서 이용하였다. 모든 결합 곡선은 완충제 주입 (즉, 0nM)과 이중 참조되었고, 데이터를 T100 고유의 1:1 모델에 피팅시켰다. 50mM NaOH를 이용하여 재생을 수행하였다. 진행 완충제로서 HBS-EP를 이용하여 37°C에서 진행을 수행하였다. 수득된 데이터는 표 16A, 16B & 16C에 제시된다. 표 16A의 데이터로부터, DMS30037 및 C-말단에서 변형된 여러 변이체: DMS30037+A (DMS30048), DMS30037+AAA (DMS30049), 및 DMS30037+T (DMS30050)의 거동은 Biacore 상에서 유사한 것으로 보이고 C-말단 변형은 부모에 비해 효능이 감소하지 않은 것으로 보인다.

[0439] 추가 데이터 세트가 표 16B에 제시되며, 여기서 DMS30037 및 DMS30038 둘 모두의 성능을 C-말단에서 변형된 변이체: DMS30037-R (+R (DMS30047)로서 표지됨), DMS30037+T (DMS30050) 및 DMS30038-R (+R (DMS30051)로서 표지됨) 및 베바시주맙 (아바스틴)과 Biacore에서 비교하였다. 이러한 데이터 세트에서, 역시 모든 분자의 거동은 Biacore 상에서 유사한 것으로 보이고, C-말단 변형은 부모에 비해 효능이 감소되지 않은 것으로 보인다. 아바스틴에 대한 곡선을 보여주는 것 외에 의미있는 데이터는 획득될 수 없었다. 추가 데이터 세트는 표 16C에 표시되며, 여기서 분자 DMS30037 및 DMS30038을 C-말단에서 변형된 변이체: DMS30037-R (DMS30047), DMS30037+T (DMS30050), DMS30038-R, (DMS30051) 및 DMS30038+T (DMS30054) 및 베바시주맙 (아바스틴)과 비교하였다. 역시 모든 dAb-Fc-dAb 분자의 거동은 Biacore 상에서 유사한 것으로 보이고, C-말단 변형은 부모에 비해 효능이 감소되지 않은 것으로 보인다. 이러한 데이터 세트에서, 표 16C를 참조하면, 베바시주맙 (아바스틴) 데이터는 오프-레이프가 지나치게 엄격하기 때문에 적당하게 측정될 수 없었다.

[0440] **표 16A: VEGF<sub>165</sub>에 대한 C-말단 변형을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자: DMS30037의 결합 및 DMS30037과의 비교**

| 리간드          | K <sub>a</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | K <sub>d</sub> (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| DMS30037     | 8.18E+06                                          | 4.34E-05                          | 5.30E-12 |
| DMS30037+A   | 8.25E+06                                          | 5.21E-05                          | 6.32E-12 |
| DMS30037+AAA | 7.74E+06                                          | 5.37E-05                          | 6.94E-12 |
| DMS30037+T   | 8.03E+06                                          | 4.21E-05                          | 5.24E-12 |

[0441]

[0442] **표 16B: VEGF<sub>165</sub>에 대한 C-말단 변형을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자: DMS30037 및 DMS30038의 결합 및 부모 dAb-Fc-dAb 및 베바시주맙(아바스틴)과의 비교**

| 리간드        | K <sub>a</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | K <sub>d</sub> (s <sup>-1</sup> ) | KD (M)   |
|------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| DMS30037   | 1.04E+07                                          | 4.39E-05                          | 4.22E-12 |
| DMS30037+R | 1.07E+07                                          | 4.22E-05                          | 3.94E-12 |
| DMS30037+T | 1.10E+07                                          | 4.27E-05                          | 3.90E-12 |
| DMS30038   | 1.03E+07                                          | 4.79E-05                          | 4.64E-12 |
| DMS30038+R | 1.23E+07                                          | 5.31E-05                          | 4.31E-12 |
| 아바스틴       | 8.39E+05                                          | 범위 밖                              | 범위 밖     |

[0443]

[0444] **표 16C: VEGF<sub>165</sub>에 대한 C-말단 변형을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb 분자: DMS30037 및 DMS30038의 결합 및 부모 dAb-Fc-dAb 및 베바시주맙(아바스틴)과의 비교**



| 리간드          | ka       | kd       | KD       |
|--------------|----------|----------|----------|
| DMS30037     | 5.60E+06 | 1.46E-04 | 2.61E-11 |
| DMS30037 + T | 5.38E+06 | 1.42E-04 | 2.64E-11 |
| DMS30037 -R  | 6.97E+06 | 1.55E-04 | 2.22E-11 |
| DMS30038     | 5.69E+06 | 1.55E-04 | 2.73E-11 |
| DMS30038 -R  | 5.90E+06 | 1.58E-04 | 2.68E-11 |
| DMS30038 + T | 8.28E+06 | 1.22E-04 | 1.47E-11 |
| 아바스틴         | 1.24E+06 | 범위 밖     | 범위 밖     |

**실시예 49 - 변형된 C-말단을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 VEGF R2 수용체 결합 검정**

DMS30037 및 DMS30038에 기반하나 C-말단 변형을 지닌 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 효능을 VEGF 수용체 2 (R2) 결합 검정에서 실시예 7, 17 & 26 & 40에 기재된 변형된 방법, 즉 예비-인큐베이션이 없는 방법을 이용하여 야생형 분자 및 베바시주맵 (아바스틴) 둘 모두와 비교하였다. 데이터는 표 17A에 제시되며, 시험된 모든 dAb-Fc-dAb 분자: DMS30037, DMS30037+T (DMS30050), DMS30037-R (DMS30047), DMS30038, DMS30038-R (DMS30051)는 유사한 효능을 지니고 베바시주맵 (아바스틴)보다 현저하게 더욱 효능이 있는 것으로 보인다, 표 17A. >93-98% 최대 억제를 달성한 모든 분자를 이용한 검정에서 분자에 의한 달성된 최대 억제율에 약간의 가변성이 존재하였다 (데이터는 제시되지 않음).

dAb-Fc-dAb: DMS30038, DMS30038+T (DMS30050) 및 DMS30038-R (DMS30051)을 베바시주맵 (아바스틴)과 비교한 추가 데이터가 동일한 검정 포맷으로 생성되었고, 이를 표 17B에 제시한다. 데이터로부터, DMS30038 및 이의 C-말단 변이체 (표 17B)는 RBA 검정에서 EC50 값에 의해 판단되는 유사한 효능을 지니며, 이러한 기준에 의해 베바시주맵 (아바스틴)보다 현저하게 더욱 효능이 있는 것으로 보인다. >94% 최대 억제를 달성한 모든 분자를 이용한 검정에서 분자에 의한 달성된 최대 억제율에 약간의 가변성이 존재하였다 (데이터는 제시되지 않음).

**표 17A: VEGFR2 수용체 결합 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)과 비교한 C-말단 변형을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb의 EC50 값**

곡선 피팅 및 EC50 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGFR2 RBA  | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|-------------|----------------|--------------|
| 아바스틴        | 1.21E-07       | 806          |
| DMS30037    | 2.99E-09       | 28           |
| DMS30037 +T | 2.98E-09       | 28           |
| DMS30037 -R | 2.66E-09       | 25           |
| DMS30038    | 3.37E-09       | 32           |
| DMS30038 -R | 3.84E-09       | 37           |

**표 17B: VEGFR2 수용체 결합 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)과 비교한 C-말단 변형을 지닌 항-VEGF dAb-Fc-dAb의 EC50 값**

곡선 피팅 및 EC50 계산은 GraphPad Prism을 이용하여 수행되었다.

| VEGF R2 RBA | EC50<br>(g/mL) | EC50<br>(pM) |
|-------------|----------------|--------------|
| 아바스틴        | 3.4E-07        | 2266         |
| DMS30038    | 5.28E-09       | 50           |
| DMS30038 +T | 4.31E-09       | 41           |
| DMS30038 -R | 4.53E-09       | 43           |

**실시예 49 - 인간 텃줄 정맥 내피 세포 (HUVEC) 증식 검정: C-말단 변형을 함유하는 항-VEGF Vh/Vk dAb-Fc-dAb 분자의 억제**



[0456] 인간 태줄 정맥 내피 세포의 증식을 억제하는 DMS30037 및 DMS30038에 기반하나 C-말단 변형을 지닌 dAb-Fc-dAb 분자: DMS30037-R (DMS30047) & DMS30037+T (DMS30050), DMS30038-R (DMS30051) & DMS30038+T (DMS30054)의 능력을 다음 변형을 갖는 실시예 8, 18, 27 & 41에 기재된 방법을 이용하여 베바시주맵 (아바스틴)과 비교하였다: (i) 세포가 없는 외부 웰을 남기기보다, 전체 96 웰 플레이트를 이용하였고, (ii) 데이터는 비선형 회귀에 비해 Sigmodial 곡선 핏, 가변적인 기울기를 이용하여 GraphPad Prism을 이용해 분석되었다 (가변적인 기울기). 시험 화합물은 비교측정 분자인 베바시주맵 (아바스틴)에 대해 개별적인 플레이트 상에서 독립적으로 평가되었다; 상기 검정은 베바시주맵 (아바스틴): 15; DMS30037: 7; DMS30038: 8; DMS30037-R (DMS30047): 3; DMS30037+T (DMS30050): 4; DMS30038-R (DMS30051): 4 & DMS30038+T (DMS30054): 4 (데이터는 제시되지 않음)의 분자 당 총 데이터 세트를 이용하여, 적어도 3번의 별도의 경우에 대해 수행되었다. 검정에서 베바시주맵 (아바스틴)에 비해 특정 분자에 의해 생성된 상대 EC50 값 및 최대 억제 정도 둘 모두를 분석하는데 중점을 두었다.

[0457] 데이터는 비선형 회귀에 비해 Sigmodial 곡선 핏, 가변적인 기울기를 이용하여 GraphPad Prism을 이용해 분석되었다 (가변적인 기울기). 개개의 곡선 핏을 각 분자 및 각각의 날에 핏팅시켰다. 다소의 불충분한 핏팅으로 인해, 플레토가 낮은 농도에서 관찰되지 않은 곡선에 대해 제약을 도입시키기로 결정하였다. 제약에도 불구하고 불충분한 곡선 핏팅으로 인해 한 플레이트가 분석에서 제외되었다. 이러한 제약은 가장 낮은 농도에서의 점수의 평균과 같을 것이다. 데이터는 최소값이 제약되었는지 아닌지에 관해 수동으로 선택되었고, 곡선 핏 및 파라미터는 이러한 기준 선택에 기반하여 자동으로 업데이트되었다. 곡선 최대값 및 표준 오차의 추정치를 가중치로서  $1/(\text{표준 오차})^2$ ,  $[SE]^2$ 를 이용하여, 분산의 가중 혼합 모델 분석을 이용하여 분석하였다. 분석은 임의 효과 조건을 이용하여 플레이트 및 일간 가변성에 대해 조정되었다. 이러한 분석으로부터, 예측 평균을 추정하였고, 베바시주맵 (아바스틴, 대조군)과 다시 비교하였다 (표 18A를 참조하라). 그 후 동일한 분석을 IC50에 대해 log10 규모로 수행하였고, 그 결과를 다시 변환시켰다. 이로부터, 기하 평균의 추정치가 생성되었고, 베바시주맵 (아바스틴 대조군)에 대한 비율의 형태로 베바시주맵 (아바스틴)과 다시 비교하였으며, 즉, 0.5의 비율은 베바시주맵으로부터 50% 하락을 나타낼 것이다, (아바스틴, 표 18B를 참조하라).

[0458] 표 18A: HUVEC 검정에서 부모 및 베바시주맵 (아바스틴)과 비교하여 95% 신뢰 구간 (CI)을 지닌 C-말단 변형된 항-VEGF dAb-Fc-dAb의 최대 억제율의 예측된 기하 평균

| 최대 억제 %에 대한 예측된 평균 |         |           |           |
|--------------------|---------|-----------|-----------|
| mAb                | 추정치     | 95% CI 하한 | 95% CI 상한 |
| 아바스틴               | 71.0316 | 61.6741   | 80.3891   |
| DMS30037           | 85.4759 | 74.9164   | 96.0354   |
| DMS30037+T         | 89.9852 | 78.2698   | 101.70    |
| DMS30037-R         | 82.2693 | 69.9929   | 94.5457   |
| DMS30038           | 73.5602 | 63.7180   | 83.4023   |
| DMS30038+T         | 79.0343 | 67.1904   | 90.8782   |
| DMS30038-R         | 77.6519 | 65.5487   | 89.7550   |

[0459]

[0460] 이러한 분석으로부터 분자 DMS30037, DMS30037+T 및 DMS30037-R은 HUVEC 검정에서 가장 최대한의 억제를 유도한 것으로 보이며, 이들은 아바스틴 그룹을 능가하며, 신뢰 구간은 기준 영점과 중첩되지 않았으므로, 데이터는 아바스틴으로부터 통계적으로 유의하였다, 데이터는 제시되지 않음 (표 18A).

[0461] 표 18B: HUVEC 검정에서 부모 및 베바시주맵 (아바스틴)과 비교하여 95% 신뢰 구간 (CI)을 지닌 C-말단 변형된 항-VEGF dAb-Fc-dAb에 대한 IC50의 기하 평균

| <i>IC50에 대한 기하 평균</i> |          |              |              |
|-----------------------|----------|--------------|--------------|
| mAb                   | 추정치      | 95% CI<br>하한 | 95% CI<br>상한 |
| 아바스틴                  | 3.829E-9 | 3.119E-9     | 4.7E-9       |
| DMS30037              | 1.903E-9 | 1.473E-9     | 2.46E-9      |
| DMS30037+T            | 2.332E-9 | 1.758E-9     | 3.092E-9     |
| DMS30037-R            | 7.365E-9 | 2.06E-10     | 2.639E-7     |
| DMS30038              | 2.163E-9 | 1.723E-9     | 2.715E-9     |
| DMS30038+T            | 2.649E-9 | 1.877E-9     | 3.738E-9     |
| DMS30038-R            | 2.234E-9 | 1.699E-9     | 2.936E-9     |

[0462]

[0463]

95% 신뢰 구간 (CI)을 지닌 IC50 값의 기하 평균의 유사한 분석은 거의 모든 dAb-Fc-dAb 분자인 DMS30037, DMS30037+T, DMS30038, DMS30038+T 및 DMS30038-R이 베바시주맵 (아바스틴)보다 통계적으로 현저하게 낮은 IC50 값을 지녔음을 나타내었다. 데이터는 도시되지 않음 (표 18B를 참조하라). DMS30037-R로부터의 데이터 세트는 낮은 n 수(3)를 지니며 매우 가변적이었다.

[0464]

전반적으로 데이터는 HUVEC 검정에서 둘 모두의 dAb-Fc-dAb: DMS30037 & DMS30038에 대한 C-말단 변형이 부모 분자와 매우 유사한 IC50 값 및 최대 억제 수준을 지니고, 최대 억제율 및 낮은 IC50 둘 모두에 관해 베바시주맵 (아바스틴)보다 더욱 효능이 있는 것으로 보임을 제안한다 (표 18A 및 18B를 참조하라).

[0465]

**실시예 50: 류린 VEGF<sub>164</sub>에 대한 Vh dAb-Fc (DMS1529) and Vk Fc-dAb (DMS30000)의 교차-반응성**

[0466]

MSD (MesoScale Discovery), 고 결합 96 웰 플레이트 (MSD L11XB-3)를 1 또는 2 $\mu$ g/mL의 mVEGF<sub>164</sub> (R&D 493-MV/CF) (25 $\mu$ L/웰)로 코팅하고, 밀봉시키고, 4°C에서 밤새 인큐베이션시켰다. 다음 날, MSD 플레이트를 Tris 세척 완충제를 이용하여 3x300 $\mu$ L/웰로 세척하고 PBS 중 3% BSA (250 $\mu$ L/웰)로 차단시키고 진탕(750 RPM)시키면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. MSD 플레이트를 다시 세척한 후 DMS1529, DMS30000 또는 mVEGF R2 Fc (R&D 443-KD/CF) 표준 곡선 (25 $\mu$ L/웰)을 첨가하고 진탕(750 RPM)시키면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 표준을 PBS 중 0.1% BSA를 이용하여 희석시켰다. MSD 플레이트를 다시 세척한 후에 PBS 중 1% BSA에서의 1 $\mu$ g/mL의 검출 시약 (25 $\mu$ L/웰, 내부 세포-TAG 표지된 염소 항-인간 IgG, Fc 특이적 - Sigma I2136)을 첨가하고 진탕(750 RPM)시키면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. MSD Sector Imager 6000에서 전기화학발광을 측정하기 전에, MSD 플레이트를 다시 세척하고 150 $\mu$ L/웰의 2x Read 완충제 T (MSD R92TC-1)를 첨가하였다. 데이터 분석 및 그래프 플롯팅에 엑셀을 이용하였다.

[0467]

실시예 데이터 세트를 도 4에 제시하며, 여기서 MSD 신호를 DMS1529, DMS30000 및 마우스 VEGF R2 Fc 대조군 단백질에 대한 항체 농도에 대해 플롯팅한다.

[0468]

3개 모두의 단백질은 농도 의존적인 방식으로 마우스 VEGF<sub>164</sub>에 확실하게 결합하는데, 이는 dAb가 마우스 VEGF<sub>164</sub>와 교차-반응함을 나타낸다.

[0469] 표 19 : DNA 및 아미노산 서열 ID 표

| 분자 ID                            | 분자 설명                                                     | DNA 서열<br>SEQ ID No.                       | 아미노산<br>서열<br>SEQ ID No.                               |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Vh dAb-Fc 서열</b>              |                                                           |                                            |                                                        |
| DMS1529                          | DOM15-26-593-Fc dAb-Fc                                    | 1<br>또한<br>WO2008/149150/<br>A2의 도 52C 참조. | 29<br>또한<br>WO2008/149150<br>/A2의 도 52A 참조.<br>SEQ ID1 |
| DMS1576                          | DOM15-26-597-Fc dAb-Fc                                    | 2                                          | 30                                                     |
| <b>Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb<br/>서열</b> |                                                           |                                            |                                                        |
| DMS30000                         | K-044-085 dAb (GS(TVAAPSGS)x3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합제 | 3                                          | 31                                                     |
| DMS30001                         | K-044-232 dAb (GS(TVAAPSGS)x3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합제 | 4                                          | 32                                                     |
| DMS30002                         | K-044-236 dAb (GS(TVAAPSGS)x3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합제 | 5                                          | 33                                                     |
| DMS30003                         | K-044-251 dAb (GS(TVAAPSGS)x3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합제 | 6                                          | 34                                                     |
| DMS30004                         | K-044-255 dAb (GS(TVAAPSGS)x3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합제 | 7                                          | 35                                                     |
| DMS30005                         | K-044-251 dAb (AAAS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합제          | 8                                          | 36                                                     |
| DMS30006                         | K-044-255 dAb (AAAS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합제          | 9                                          | 37                                                     |
| DMS30013                         | K -044-085 dAb (알부민 도메인 3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합제     | 16                                         | 44                                                     |
| DMS30014                         | K -044-085 dAb (알부민 도메인 3                                 | 17                                         | 45                                                     |

[0470]

|                                         |                                                                             |    |    |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----|----|
|                                         | 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체                                                    |    |    |
| DMS30015                                | K -044-251 dAb (알부민 도메인 3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체                       | 18 | 46 |
| DMS30016                                | K -044-251 dAb (알부민 도메인 3<br>링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체                       | 19 | 47 |
| DMS30017                                | K-044-085 dAb (TVAAPS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합체                          | 20 | 48 |
| DMS30018                                | K-044-232 dAb (TVAAPS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합체                          | 21 | 49 |
| DMS30019                                | K-044-236 dAb (TVAAPS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합체                          | 22 | 50 |
| DMS30020                                | K-044-251 dAb (TVAAPS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합체                          | 23 | 51 |
| DMS30021                                | K-044-255 dAb (TVAAPS 링커) dAb-<br>Fc 의 N-말단 Fc 융합체                          | 24 | 52 |
| <b>Vh-Vk 및 Vk-Vk DAb-Fc-<br/>dAb 서열</b> |                                                                             |    |    |
| DMS30007                                | DOM15-26-597-AS 링커-Fc-알부민<br>도메인 3 링커-DT02-K-044-085 Vh-<br>Vk DAb-Fc-dAb   | 10 | 38 |
| DMS30008                                | DOM15-26-597-AS 링커-Fc-알부민<br>도메인 3 링커-DT02-K-044-251 Vh-<br>Vk DAb-Fc-dAb   | 11 | 39 |
| DMS30009                                | DT02-K-044-085-AS 링커-Fc-알부민<br>도메인 3 링커-DT02-K-044-085 Vk-<br>Vk DAb-Fc-dAb | 12 | 40 |

[0471]

|             |                                                                                        |    |    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| DMS30010    | DT02-K-044-085-AAAS 링커-Fc-<br>알부민 도메인 3 링커-DT02-K-044-<br>085 Vk-Vk DAb-Fc-dAb         | 13 | 41 |
| DMS30011    | DT02-K-044-251-AS 링커-Fc-알부민<br>도메인 3 링커-DT02-K-044-251 Vk-<br>Vk DAb-Fc-dAb            | 14 | 42 |
| DMS30012    | DT02-K-044-251-AAAS 링커-Fc-<br>알부민 도메인 3 링커-DT02-K-044-<br>251 Vk-Vk DAb-Fc-dAb         | 15 | 43 |
| DMS30022    | DOM15-26-597-AS 링커-Fc-<br>GS(TVAAPSGS)x3 링커-DT02-K-044-<br>085 Vh-Vk DAb-Fc-dAb        | 25 | 53 |
| DMS30023    | DT02-K-044-085-인지 IgG1 링커-Fc-<br>GS(TVAAPSGS)x3 링커-DT02-K-044-<br>085 Vh-Vk DAb-Fc-dAb | 26 | 54 |
| DMS30024    | DT02-K-044-085-AS-Fc (H112A)-<br>GS(TVAAPSGS)x3 링커-DT02-K-044-<br>085 Vh-Vk DAb-Fc-dAb | 27 | 55 |
| DMS30025    | DT02-K-044-085-AS-Fc (T113P)-<br>GS(TVAAPSGS)x3 링커-DT02-K-044-<br>085 Vh-Vk DAb-Fc-dAb | 28 | 56 |
| 링커 서열       |                                                                                        |    |    |
| AAAS 링커     | N-말단 링커                                                                                | 57 | 76 |
| AS 링커       | N-말단 링커                                                                                | 58 | 77 |
| TVAAPS 링커   | N-말단 링커                                                                                | 59 | 78 |
| 인지 IgG1 링커  | N-말단 링커                                                                                | 60 | 79 |
| 인지 IgG3 링커  | N-말단 링커                                                                                | 61 | 80 |
| 피브로넥틴 x3 링커 | N-말단 링커                                                                                | 62 | 81 |

[0472]



|                                             |         |     |     |
|---------------------------------------------|---------|-----|-----|
| 피브로넥틴 x4 링커                                 | N-말단 링커 | 63  | 82  |
| ((GS(TVAAPSGS)x3)) 링커                       | C-말단 링커 | 66  | 85  |
| 피브로넥틴 x3 링커                                 | C-말단 링커 | 67  | 86  |
| 피브로넥틴 x4 링커                                 | C-말단 링커 | 68  | 87  |
| 알부민 도메인 1 링커                                | C-말단 링커 | 69  | 88  |
| 알부민 도메인 2 링커                                | C-말단 링커 | 70  | 89  |
| 알부민 도메인 3 링커                                | C-말단 링커 | 71  | 90  |
| 트랜스메이선된 알부민<br>도메인3 링커; Alb Dom 3<br>-TFHAD | C-말단 링커 | 72  | 91  |
| Gly4Ser 3x 링커                               | C-말단 링커 | 73  | 92  |
| Gly4Ser 4x 링커                               | C-말단 링커 | 74  | 93  |
| 나선형 링커                                      | C-말단 링커 | 75  | 94  |
| <b>dAb 서열</b>                               |         |     |     |
| DOM15-26-593                                |         | 95  | 103 |
| DOM15-26-597                                |         | 96  | 104 |
| DT02-K-044-085                              |         | 97  | 105 |
| DT02-K-044-232                              |         | 98  | 106 |
| DT02-K-044-236                              |         | 99  | 107 |
| DT02-K-044-251                              |         | 100 | 108 |
| DT02-K-044-255                              |         | 101 | 109 |
| <b>Fc 서열</b>                                |         |     |     |
| Fc IgG1                                     |         | 102 | 110 |
| H2A IgG1 Fc                                 |         | 64  | 83  |
| T3P IgG1 Fc                                 |         | 65  | 84  |
| <b>CDR 서열 (케이벡에<br/>따라)</b>                 |         |     |     |
| DOM15-26-593 CDR1                           |         |     | 111 |
| DOM15-26-593 CDR2                           |         |     | 112 |

|                     |  |  |     |
|---------------------|--|--|-----|
| DOM15-26-593 CDR3   |  |  | 113 |
| DOM15-26-597 CDR1   |  |  | 114 |
| DOM15-26-597 CDR2   |  |  | 115 |
| DOM15-26-597 CDR3   |  |  | 116 |
| DT02-K-044-085 CDR1 |  |  | 117 |
| DT02-K-044-085 CDR2 |  |  | 118 |
| DT02-K-044-085 CDR3 |  |  | 119 |
| DT02-K-044-232 CDR1 |  |  | 120 |
| DT02-K-044-232 CDR2 |  |  | 121 |
| DT02-K-044-232 CDR3 |  |  | 122 |
| DT02-K-044-236 CDR1 |  |  | 123 |
| DT02-K-044-236 CDR2 |  |  | 124 |
| DT02-K-044-236 CDR3 |  |  | 125 |
| DT02-K-044-251 CDR1 |  |  | 126 |
| DT02-K-044-251 CDR2 |  |  | 127 |
| DT02-K-044-251 CDR3 |  |  | 128 |
| DT02-K-044-255 CDR1 |  |  | 129 |
| DT02-K-044-255 CDR2 |  |  | 130 |
| DT02-K-044-255 CDR3 |  |  | 131 |

[0475] 표 19 계속: DNA 및 아미노산 서열 ID 표

| 분자 ID                            | 분자 설명                                                          | DNA 서열<br>SEQ ID No. | 아미노산 서열<br>SEQ ID No. |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Vh dAb-Fc 서열</b>              |                                                                |                      |                       |
| DMS30030                         | DOM15-26-597 dAb<br>((TGLDSP)x3)의 N-말단 Fc 융합체                  | 132                  | 155                   |
| DMS30031                         | DOM15-26-597 dAb<br>((TGLDSP)x4)의 N-말단 Fc 융합체                  |                      | 156                   |
| DMS30032                         | DOM15-26-597 dAb ((TGLDSP)x3<br>T113P 돌연변이 Fc)의 N-말단 Fc<br>융합체 | 133                  | 157                   |
| DMS30033                         | DOM15-26-597 dAb ((TGLDSP)x4<br>T113P 돌연변이 Fc)의 N-말단 Fc<br>융합체 | 134                  | 158                   |
| DMS30042                         | DOM15-26-597 dAb (IgG1 힌지)의<br>N-말단 Fc 융합체                     |                      | 159                   |
| N597 IgG3                        | DOM15-26-597 dAb (IgG3 힌지)의<br>N-말단 Fc 융합체                     |                      | 160                   |
| N597 TVAAPS                      | DOM15-26-597 dAb (TVAAPS)의<br>N-말단 Fc 융합체                      |                      | 161                   |
| <b>Vk dAb-Fc 및 Fc-dAb<br/>서열</b> |                                                                |                      |                       |
| DMS30026                         | K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)의 C-<br>말단 Fc 융합체                    |                      | 162                   |
| DMS30027                         | K-044-085 dAb (나선형 링커)의<br>C-말단 Fc 융합체                         |                      | 163                   |
| DMS30028                         | K-044-085 dAb (IgG1 힌지)의 N-                                    |                      | 164                   |

[0476]

|                    |                                               |  |     |
|--------------------|-----------------------------------------------|--|-----|
|                    | 말단 Fc 융합체                                     |  |     |
| DMS30029           | K-044-085 dAb (ASTHP 링커) 의 N-말단 Fc 융합체        |  | 165 |
| N085 fib x4        | K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) 의 N-말단 Fc 융합체      |  | 166 |
| N085 TVAAPS        | K-044-085 dAb (TVAAPS) 의 N-말단 Fc 융합체          |  | 167 |
| N085 fib x3        | K-044-085 dAb ((TGLDSP)x3) 의 N-말단 Fc 융합체      |  | 168 |
| N085 IgG3          | K-044-085 dAb (IgG3 힌지) 의 N-말단 Fc 융합체         |  | 169 |
| N085 H2A           | K-044-085-A5-Fc (H112A) 의 N-말단 Fc 융합체         |  | 170 |
| C085 fib x3        | K-044-085 dAb ((TGLDSP)x3) 의 C-말단 Fc 융합체      |  | 171 |
| C085 alb d 1       | K-044-085 dAb (알부민 도메인 1) 의 C-말단 Fc 융합체       |  | 172 |
| C085 alb d 2       | K-044-085 dAb (알부민 도메인 2) 의 C-말단 Fc 융합체       |  | 173 |
| C085 alb d 3-TFHAD | K-044-085 dAb (알부민 도메인 3-TFHAD) 의 C-말단 Fc 융합체 |  | 174 |
| C085 G4Sx3         | K-044-085 dAb ((Gly4Ser)x3) 의 C-말단 Fc 융합체     |  | 175 |
| C085 G4Sx4         | K-044-085 dAb ((Gly4Ser)x4) 의 C-말단 Fc 융합체     |  | 176 |

[0477]

|                             |                                                                                  |     |     |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
|                             | 말단 Fc 융합체                                                                        |     |     |
| Vh-Vk 및 Vk-Vk DAb-Fc-dAb 서열 |                                                                                  |     |     |
| DMS30034                    | K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 ((TGLDSP)x4)                                | 135 | 177 |
| DMS30035                    | K-044-085 dAb N-(ASTHP 링커) & C-말단 ((TGLDSP)x4)                                   | 136 | 178 |
| DMS30036                    | DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)                | 137 | 179 |
| DMS30037                    | DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)               | 138 | 180 |
| DMS30038                    | C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)를 지닌 DMS1576                                      | 139 | 181 |
| DMS30039                    | DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)                | 140 | 182 |
| DMS30040                    | DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) T113P 돌연변이 Fc) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) | 141 | 183 |
| DMS30041                    | DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4) T113P 돌연변이 Fc) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) | 142 | 184 |
| DMS30043                    | K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화                         | 143 | 177 |
| DMS30044                    | DOM15-26-597 dAb N-                                                              | 144 | 179 |

[0478]

|          |                                                                                         |     |     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
|          | ((TGLDSP)x3) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화                                   |     |     |
| DMS30045 | DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화               | 145 | 180 |
| DMS30046 | C-말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)를 지닌 DMS1576 코돈 최적화                                      | 146 | 181 |
| DMS30047 | DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 K-044-085 dAb 마이너스 C-term R ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화 | 147 | 185 |
| DMS30048 | DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 K-044-085 dAb + A ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화           | 148 | 186 |
| DMS30049 | DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 K-044-085 dAb +AAA ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화          | 149 | 187 |
| DMS30050 | DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C-말단 K-044-085 dAb +T ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화            | 150 | 188 |
| DMS30051 | C-말단 K-044-085 dAb 마이너스 C-term R ((TGLDSP)x4)를 지닌 DMS1576 코돈 최적화                        | 151 | 189 |
| DMS30052 | C-말단 K-044-085 dAb +A ((TGLDSP)x4)를 지닌                                                  | 152 | 190 |

|          |                                                         |     |     |
|----------|---------------------------------------------------------|-----|-----|
|          | DMS1576 코돈 최적화                                          |     |     |
| DMS30053 | C-말단 K-044-085 dAb +AAA ((TGLDSP)x4)를 지닌 DMS1576 코돈 최적화 | 153 | 191 |
| DMS30054 | C-말단 K-044-085 dAb +T ((TGLDSP)x4)를 지닌 DMS1576 코돈 최적화   | 154 | 192 |



서열목록

SEQ ID NO:1 DMS1529 (DOM15-26-593-Fc dAb-Fc)

GAGGTGCAGCTGTTGGTGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCCTGTGCAGCCTCCGGA  
TTCACCTTTAAGGCTTATCCGATGATGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTTTCAGAGATTTCG  
CCTTCGGGTTCTTATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCGCGACAATTCCAAGAACACGC  
TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATCCTCGAAGTTAGACT  
ACTGGGGTCAGGGAACCTGGTCAACGCTCTCGAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCT  
GGGCGGACCTAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTG  
CGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACG  
CCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGCACAGGATT  
GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAG  
GCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC  
CTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA  
CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAG  
ATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCAGCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGA  
GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO:2 DMS1576 (DOM15-26-597-Fc dAb-Fc)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCG  
GCTTCACCTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGAGATCA  
GCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC  
ACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCCGGAAGCTG  
GACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCTGAG  
CTGTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGACCCCGAGGTG  
ACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC  
ACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAC  
CAGGACTGGCTGAACGGCAAGAATAACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATC  
AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCA  
GGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCG  
AGAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA  
AGAGCCGGTGGCAGCAGGCAACGTGTTCACTGCAGCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG  
AGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAG

[0481]

SEQ ID NO:3 DMS30000 ( K-044-085 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

CAGGCTAGCTCTGACAAGACCCACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGT  
TCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG  
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA  
GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA  
AGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAG  
CCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC  
TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTG  
CTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGT  
CAGCTGTCCGTGATGCAGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATC  
TACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTGGATCCGACATC  
CAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGA  
TTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCA  
AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA  
GATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCTCTACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC  
GT

SEQ ID NO:4 DMS30001 ( K-044-232 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

CAGGCTAGCTCTGACAAGACCCACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGT  
TCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG  
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA  
GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA  
AGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAG  
CCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC  
TTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTGTG  
CTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGT  
CAGCTGTCCGTGATGCAGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATC  
TACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTGGATCCGACATC  
CAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGA  
TTGGTCTGAGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCA  
AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA

[0482]

GATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAAC  
GT

SEQ ID NO:5 DMS30002 ( K-044-236 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체 )

CAGGCTAGCTCTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT  
TCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG  
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGA  
GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA  
AGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAG  
CCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC  
TTCTACCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCAACCCCCCTGTG  
CTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT  
CAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGGATC  
TACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGTGCTCCTTCTGGATCCGACATC  
CAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGA  
TTGGTCTGAGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCA  
AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA  
GATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAAC  
GT

SEQ ID NO:6 DMS30003 ( K-044-251 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체 )

CAGGCTAGCTCTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT  
TCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG  
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGA  
GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA  
AGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAG  
CCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGC  
TTCTACCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCAACCCCCCTGTG  
CTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT  
CAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGGATC  
TACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGTGCTCCTTCTGGATCCGACATC  
CAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGA

[0483]

TTGGTCCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCA  
AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA  
GATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC  
GT

SEQ ID NO:7 DMS30004 (K-044-255 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

CAGGCTAGCTCTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGT  
TCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTAGCCACG  
AGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA  
GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGCAAGGAGTACA  
AGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAG  
CCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCCTGGTGAAGGGC  
TTCTACCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCAACCCCCCTGTG  
CTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT  
CAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATC  
TACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATC  
CAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGA  
TTGGTCCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCA  
AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA  
GATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC  
GT

SEQ ID NO:8 DMS30005 (K-044-251 dAb (AAAS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GAGTCGACGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCC  
GGGCAAGTCAGTGGATTGCTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATC  
ATGGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG  
CAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACC  
AAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCT  
AGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG  
GATGTGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA  
GCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG  
GCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC  
CAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCCTCCCTCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC  
TGGTGAAGGGCTTCTACCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACC

[0484]

ACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG  
GGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCT  
GGCAAG

SEQ ID NO:9 DMS30006 ( K-044-255 dAb (AAAS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GAGTCGACGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCC  
GGGCAAGTCAGTGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGTCTGATCTATC  
ATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAG  
CAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTGCGCCAAGGGACC  
AAGGTGGAAATCAAACGGGCGGCCGTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCT  
AGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTG  
GATGTGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAA  
GCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACG  
GCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC  
CAGCTAGAGAGCCCCAGGTCTACCCCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTC  
TGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACC  
ACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG  
GGCAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCT  
GGCAAG

SEQ ID NO:10 DMS30007 (DOM15-26-597-AS 링커 -Fc- 일부인 도메인 3 링커 -DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

GAGGTGACGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCG  
GCTTCACCTTCAAGGCCTACCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGAGATCA  
GCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC  
ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCCGGAAGCTG  
GACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAG  
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTG  
ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCA  
CAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACC  
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCA  
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACCCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG  
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA  
GAACAACCTACAAGACCACCCCTGTGCTGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA  
GAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA

[0485]



GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGAGGTGGACGAGACCTACGTGCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACCTTCC  
ACGCCGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCG  
GGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCA  
TGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGC  
AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACTCGGCCAAGGGACCAA  
GGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:11                      DMS30008 (DOM15-26-597-AS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-  
251 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCG  
GCTTCACCTTCAAGGCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGAGATCA  
GCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC  
ACCTGTACTGTCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTACTACTGCGCCAAGGACCCCGGAAGCTG  
GACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCGGAG  
CTGTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCTGTTCCCTCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTG  
ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA  
CAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACC  
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCA  
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGGCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG  
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA  
GAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA  
GAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA  
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGAGGTGGACGAGACCTACGTGCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACCTTCC  
ACGCCGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCG  
GGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCA  
TGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGC  
AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCA  
AGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:12                      DMS30009 (DT02-K-044-085-AS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-  
085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

[0486]

ATCAAACGTGCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTGTTC  
 CCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAG  
 GACCTGAGGTGAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGC  
 AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG  
 TGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCC  
 CAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC  
 TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACACCCCCCTGTGCT  
 GGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA  
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGAGGTGG  
 ACGAGACCTACGTGCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACTTCCACGCCGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCC  
 ATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAG  
 TGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC  
 GTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTA  
 CTGTCAACAGTATATGTATTATCTCATACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:13                      DMS30010 (DT02-K-044-085-AAAS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-  
 044-085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
 AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
 TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
 ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCTCATACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
 ATCAAACGTGCCGTGCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTC  
 TGTTCCTCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCC  
 ACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGA  
 GGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGT  
 ACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGA  
 GAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAG  
 GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCT  
 GTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGT  
 GTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGA  
 GGTGGACGAGACCTACGTGCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACTTCCACGCCGACGACATCCAGATGACCCA  
 GTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAG  
 TTAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCC  
 CATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC  
 GTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCTCATACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

[0487]

SEQ ID NO:14 DMS30011 (DT02-K-044-251-AS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-251 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGTGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCAAGCGTGTCTCTGTTCC  
CCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAG  
GACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGC  
AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG  
TGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCC  
CAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC  
TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGCT  
GGACAGCGATGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA  
GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGAGGTGG  
ACGAGACCTACGTGCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTACCTTCCACGCCGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCC  
ATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAG  
TGGTACCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAC  
GTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGTACGTACTA  
CTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:15 DMS30012 (DT02-K-044-251-AAAS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-251 Vk-Vk d-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGTGCCGCTGCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCAAGCGTGTTC  
TGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCC  
ACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGA  
GGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGT  
ACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAG  
GAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAG  
GGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCT  
GTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGT

[0488]

GTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGA  
GGTGGACGAGACCTACGTGCCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTACCTTCCACGCCGACGACATCCAGATGACCCA  
GTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAG  
TTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCC  
CATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTAC  
GTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:16                      DMS30013 (K-044-085 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

GCTAGCACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCGGAGCTGCTGGGAGGCCCAAGCTGTTCTGTTCCCCCAAGC  
CTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAG  
GTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACA  
GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG  
TCCAACAAGGCCCTGCCCTATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC  
ACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCAGC  
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA  
TGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGT  
GATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGAGGTGGACGAGACCT  
ACGTGCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTACCTTCCACGCCGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCATCCTCCCT  
GTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCA  
GCAGAAACCAGGGAAGCCCCTAAGCTCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAGTTTCAGT  
GGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAAC  
AGTATATGTATTATCCTCATACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:17                      DMS30014 (K-044-085 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

ACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCGGAGCTGCTGGGAGGCCCAAGCTGTTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGG  
ACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAG  
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA  
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACA  
AGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGC  
CCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCCAGCGACATCG  
CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGC  
TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCAC  
GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGAGGTGGACGAGACCTACGTGCC

[0489]

AAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTACCTTCCACGCCGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATC  
TGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACC  
AGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGA  
TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTA  
TTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:18 DMS30015 (K-044-251 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

GCTAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGC  
CTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAG  
GTGAAGTTCAACTGCTACGTGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACA  
GCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG  
TCCAACAAGGCCCTGCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC  
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCTGCTGGAAGGGCTTCTACCCAGC  
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA  
TGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGT  
GATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGAGGTGGACGAGACCT  
ACGTGCCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACTTCCAGCGGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCT  
GTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCA  
GCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGT  
GGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCTACGTACTACTGTCAAC  
AGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:19 DMS30016 (K-044-251 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

ACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGG  
ACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAG  
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA  
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACA  
AGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGC  
CCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCG  
CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGC  
TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCAC  
GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGAGGTGGACGAGACCTACGTGCCC  
AAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACTTCCAGCGGACGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATC

[0490]



TGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACC  
AGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGA  
TCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTA  
TTATCCTGAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:20 DMS30017 ( K-044-085 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGTACCGTCGCCGCTCCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCTAGCG  
TGTTCTGTGTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATG  
TGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGGCC  
AGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAA  
GGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC  
CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT  
GAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACACCC  
CCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
ACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCTGGCA  
AG

SEQ ID NO:21 DMS30018 ( K-044-232 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCCTGAGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCAT  
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAA  
CCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAA  
TCAAACGTACCGTCGCCGCTCCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCTAGCGT  
GTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGT  
GAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCA  
GAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAA  
GAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC  
TAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTG  
AAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCAACCC

[0491]

CCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA  
CGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCCTGGCAA  
G

SEQ ID NO:22 DMS30019 ( K-044-236 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCAT  
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAA  
CCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAAA  
TCAAACGTACCGTCGCGCTCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCTAGCGT  
GTTCTGTTCCTCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGT  
GAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCA  
GAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAG  
GAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC  
TAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT  
AAGGGCTTCTACCCACGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCAACCC  
CCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAA  
CGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCCTGGCAA  
G

SEQ ID NO:23 DMS30020 ( K-044-251 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGTACCGTCGCGCTCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGCGGACCTAGCG  
TGTTCTGTTCCTCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATG  
TGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCC  
AGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGACCAAGGATTGGCTGAACGGCAA  
GGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC  
CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT  
GAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCAACCC  
CCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA

[0492]

ACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCTGGCA  
AG

SEQ ID NO:24 DMS30021 ( K-044-255 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGTACCGTCGCCGCTCCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCGAGCTGCTGGGCGGACCTAGCG  
TGTTCTGTTCCTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATG  
TGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC  
AGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGTCACCAAGGATTGGCTGAACGGCAA  
GGAGTACAAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC  
CTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT  
GAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCC  
CCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
ACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCTGGCA  
AG

SEQ ID NO:25 DMS30022 (DOM15-26-597-AS 링커 -Fc-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-  
085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCG  
GCTTCACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGAGATCA  
GCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCAACATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC  
ACCCTGTACTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCCGGAAGCTG  
GACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAG  
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTTCCTGTTCCTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTG  
ACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCA  
CAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACC  
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCA  
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG  
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA  
GAACAACTACAAGACCACCCCTGTGCTGTGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA  
GAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA

[0493]

GCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAA  
CAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTC  
ACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG  
CTCCTGATCTATCATGGTTCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCA  
CTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTCTG  
GCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:26                      DMS30023 (DT02-K-044-085- 현재 IgG1 링커 -Fc-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-  
K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGTgtggagcctaagtcttctgacaagACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGC  
GTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT  
GTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC  
CAGGGAGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCA  
AGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG  
CCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG  
GTGAAGGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACAAGACCAC  
CCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG  
GCAACGTGTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTG  
GCAAGGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTG  
GATCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGC  
AAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGG  
TTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGT  
CTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGT  
GGAATCAAACGT

SEQ ID NO:27                      DMS30024 (DT02-K-044-085-AS-Fc (H112A)-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-  
085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA

[0494]

ATCAAACGTGCTAGCACCGCCACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCC  
 CCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAG  
 GACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGC  
 AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG  
 TGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCC  
 CAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC  
 TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCT  
 GGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA  
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGGATCTA  
 CCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATCCA  
 GATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATT  
 GGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAA  
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA  
 TTTTGCTACGTAATAAGTATATGATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:28                      DMS30025 (DT02-K-044-085-AS-Fc (T113P)-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-  
 085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
 AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCA  
 TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAGTTTTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
 ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
 ATCAAACGTGCTAGCACCCACCTTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCC  
 CCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAG  
 GACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGC  
 AGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG  
 TGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCC  
 CAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTC  
 TACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCT  
 GGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA  
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGGGATCTA  
 CCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATCCA  
 GATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATT  
 GGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAA  
 GTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA  
 TTTTGCTACGTAATAAGTATATGATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

[0495]



SEQ ID NO:29 DMS1529 (DOM15-26-593-Fc dAb-Fc)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSYTYADSVKGRFTISRDNKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVTVSSASTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:30 DMS1576 (DOM15-26-597-Fc dAb-Fc)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVTVSSASTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME  
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:31 DMS30000 ( K-044-085 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc -dAb의 C-말단 Fc 융합체)

QASSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSGSTVAAPSGSTVAAP  
SGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQWIGPELWYQQKPKGAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFT  
LTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:32 DMS30001 ( K-044-232 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc -dAb의 C-말단 Fc 융합체)

QASSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKSGSTVAAPSGSTVAAP  
SGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQWIGPELSWYQQKPKGAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFT  
LTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:33 DMS30002 ( K-044-236 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc -dAb의 C-말단 Fc 융합체)

[0496]

QASSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAP  
SGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFT  
LTISSLQPEDFATYYCQYMYYPKTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:34 DMS30003 ( K-044-251 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc -dAb의 C-말단 Fc 융합체)

QASSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAP  
SGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFT  
LTISSLQPEDFATYYCQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:35 DMS30004 ( K-044-255 dAb (GS(TVAAPSGS)x3 링커) Fc -dAb의 C-말단 Fc 융합체)

QASSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAP  
SGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFT  
LTISSLQPEDFATYYCQYMYYPKTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:36 DMS30005 ( K-044-251 dAb (AAAS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

ESTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE  
DFATYYCQYMYYPETFGQGTKVEIKRAAASTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK  
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVSMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:37 DMS30006 ( K-044-255 dAb (AAAS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

ESTDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE  
DFATYYCQYMYYPKTFGQGTKVEIKRAAASTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK

FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:38 DMS30007 (DOM15-26-597-AS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-  
085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDPRKLDYWGQGLTVTVSSASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADDIQTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAP  
KLLIYHGSILQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:39 DMS30008 (DOM15-26-597-AS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-  
251 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDPRKLDYWGQGLTVTVSSASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADDIQTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAP  
KLLIYHGSILQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:40 DMS30009 (DT02-K-044-085-AS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-  
085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL  
SLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADDIQTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQ  
SGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:41 DMS30010 (DT02-K-044-085-AAAS 링커 -Fc- 알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-  
044-085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

[0498]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA  
 TYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKRAAASHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQ  
 KSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADDIQTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSIL  
 QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:42                      DMS30011 (DT02-K-044-251-AS 링커 -Fc-알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-044-  
 251 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA  
 TYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKRASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
 VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL  
 SLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADDIQTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQS  
 GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:43                      DMS30012 (DT02-K-044-251-AAAS 링커 -Fc-알부민 도메인 3 링커 -DT02-K-  
 044-251 Vk-Vk dAb-Fc-dAb)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA  
 TYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKRAAASHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQ  
 KSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADDIQTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSIL  
 QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:44                      DMS30013 (K-044-085 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

ASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
 QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHA  
 DDQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF  
 ATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

[0499]

SEQ ID NO:45 DMS30014 ( K-044-085 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADD  
IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT  
YYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:46 DMS30015 ( K-044-251 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

ASTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHA  
DDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF  
ATYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:47 DMS30016 ( K-044-251 dAb (알부민 도메인 3 링커) Fc-dAb 의 C-말단 Fc 융합체)

THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEVDETYVPKEFNAETFTFHADD  
IQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT  
YYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:48 DMS30017 ( K-044-085 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYT  
QKSLSLSPGK

[0500]



SEQ ID NO:49 DMS30018 ( K-044-232 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
 TYYCQYMYYPETFGQGTKVEIKRTVAAPSTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK

SEQ ID NO:50 DMS30019 ( K-044-236 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
 TYYCQYMYYPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK

SEQ ID NO:51 DMS30020 ( K-044-251 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
 TYYCQYMYYPETFGQGTKVEIKRTVAAPSTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK

SEQ ID NO:52 DMS30021 ( K-044-255 dAb (TVAAPS 링커) dAb-Fc 의 N-말단 Fc 융합체)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
 TYYCQYMYYPKTFGQGTKVEIKRTVAAPSTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF  
 NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD  
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT  
 QKSLSLSPGK

[0501]

SEQ ID NO:53                      DMS30022 (DOM15-26-597-AS 링커 -Fc-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDRPKLDYWGQGLTVTVSSASTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV  
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHE  
ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQK  
PGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:54                      DMS30023 (DT02-K-044-085- 현재 IgG1 링커 -Fc-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRVEPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV  
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR  
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHY  
TQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPK  
LLIYHGSILQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:55                      DMS30024 (DT02-K-044-085-AS-Fc (H112A)-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRSTATCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSL  
SLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYH  
GSILQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:56                      DMS30025 (DT02-K-044-085-AS-Fc (T113P)-GS(TVAAPSGS)x3 링커 -DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRSTHCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSL

[0502]

SLSPGKGVTAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYH  
GSILQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:57 AAAS 링커 (N- 말단 링커)

GCGGCCGCTAGC

SEQ ID NO:58 AS 링커 (N- 말단 링커)

GCTAGC

SEQ ID NO:59 TVAAPS 링커 (N- 말단 링커)

ACCGTCGCGCTCCTAGC

SEQ ID NO:60 힌지 IgG1 링커 (N- 말단 링커)

GTGGAGCCTAAGTCTTCTGACAAG

SEQ ID NO:61 힌지 IgG3 링커 (N- 말단 링커)

GAGCTCAAAACCCCACTTGGTGACACA

SEQ ID NO:62 피브로넥틴 x3 링커 (N- 말단 링커)

ACCGGATTAGACAGTCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCCA

SEQ ID NO:63 피브로넥틴 x4 링커 (N- 말단 링커)

ACCGGATTAGACAGTCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCCAACCGGCCTGGACAGCCCC

SEQ ID NO:64 H2A IgG1 Fc

ACCGCCACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGG  
ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAG  
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA  
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACA

[0503]

AGGCCCTGCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGC  
 CCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCG  
 CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGC  
 TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCAC  
 GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAG

SEQ ID NO:65 T3P IgG1 Fc

ACCCACCTTGCCCCCTGCCCTGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGG  
 ACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAG  
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA  
 CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTCTGCACCGATTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACA  
 AGGCCCTGCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGC  
 CCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCG  
 CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGC  
 TTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCAC  
 GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAG

SEQ ID NO:66 ((GS(TVAAPSGS)x3)) 링커 (C- 말단 링커)

GGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCC

SEQ ID NO:67 피브로넥틴 x3 링커 (C- 말단 링커)

ACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCCA

SEQ ID NO:68 피브로넥틴 x4 링커 (C- 말단 링커)

ACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCCAACCGGCTGGACAGCCCC

SEQ ID NO:69 알부민 도메인 1 링커 (C- 말단 링커)

CACAAGGACGACAACCCCAACCTGCCAGGCTGGTGAAGGCCGAGGTGGACGTGATG

SEQ ID NO:70 알부민 도메인 2 링커 (C- 말단 링커)

GAGAACGACGAGATGCCCGCCGACCTGCCAGCCTGGCCGCCGACTTCGTGGAGAGCAAGGAC

[0504]

SEQ ID NO:71 알부민 도메인 3 링커 (C- 말단 링커)

GAGGTGGACGAGACCTACGTGCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTCACCTTCCACGCCGAC

SEQ ID NO:72 트렁케이션된 알부민 도메인3 링커 ; Alb Dom 3 -TFHAD (C- 말단 링커)

GAGGTGGACGAGACCTACGTGCCCAAGGAGTTCAACGCCGAGACCTTC

SEQ ID NO:73 Gly4Ser 3x 링커 (C- 말단 링커)

GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGTCG

SEQ ID NO:74 Gly4Ser 4x 링커 (C- 말단 링커)

GGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGTCGGGTGGAGGCGGTTCA

SEQ ID NO:75 나선형 링커 (C- 말단 링커)

AAAGAAGCGGCGGCGAAAGAAGCGGCGGCGAAAGAAGCGGCGGCGCAAGGAGCTGGCCGCCAAGGAGGCCGCGCC  
AAGGAGGCCGCGCGCAAGGAGGCCGCGCGCAAGAATTGGCCGCA

SEQ ID NO:76 AAAS 링커 (N- 말단 링커)

AAAS

SEQ ID NO:77 AS 링커 (N- 말단 링커)

AS

SEQ ID NO:78 TVAAPS 링커 (N- 말단 링커)

TVAAPS

SEQ ID NO:79 힌지 IgG1 링커 (N- 말단 링커)

VEPKSSDK

SEQ ID NO:80                      힌지 IgG3 링커 (N- 말단 링커)

ELKTPLGDT

SEQ ID NO:81                      피브로넥틴 x3 링커 (N- 말단 링커)

TGLDSPTGLDSPTGLDSP

SEQ ID NO:82                      피브로넥틴 x4 링커 (N- 말단 링커)

TGLDSPTGLDSPTGLDSPTGLDSP

SEQ ID NO:83                      H2A IgG1 Fc

TATCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:84                      T3P IgG1 Fc

THPCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:85                      ((GS(TVAAPSGS)x3)) 링커 (C- 말단 링커)

GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

SEQ ID NO:86                      피브로넥틴 x3 링커 (C- 말단 링커)

TGLDSPTGLDSPTGLDSP

SEQ ID NO:87                      피브로넥틴 x4 링커 (C- 말단 링커)

TGLDSPTGLDSPTGLDSPTGLDSP

[0506]



SEQ ID NO:88 알부민 도메인 1 링커 (C- 말단 링커)

HKDDNPNLRLVRPEVDVM

SEQ ID NO:89 알부민 도메인 2 링커 (C- 말단 링커)

ENDEMPADLPSLAADFVESKD

SEQ ID NO:90 알부민 도메인 3 링커 (C- 말단 링커)

EVDETYVPKEFNAETFTFHAD

SEQ ID NO:91 트렁케이션된 알부민 도메인 3 링커 ; Alb Dom 3 -TFHAD (C- 말단 링커)

EVDETYVPKEFNAETF

SEQ ID NO:92 Gly4Ser 3x 링커 (C- 말단 링커)

GGGGSGGGSGGGGS

SEQ ID NO:93 Gly4Ser 4x 링커 (C- 말단 링커)

GGGGSGGGSGGGSGGGGS

SEQ ID NO:94 나선형 링커 (C- 말단 링커)

KEAAAKEAAAKEAAKELAAKEAAAKEAAAKEAAKELAA

SEQ ID NO:95 DOM15-26-593 dAb

GAGGTGCAGCTGTTGGTGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTCTCTGTGCAGCCTCCGGA  
TTCACCTTTAAGGCTTATCCGATGATGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTTTCAGAGATTTCG  
CCTTCGGGTTCTTATACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGC  
TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGATCCTCGGAAGTTAGACT  
ACTGGGGTCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCGAGC

SEQ ID NO:96 DOM15-26-597 dAb

[0507]

GAGGTGCAGTGTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCG  
GCTTCACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGAGATCA  
GCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC  
ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCCGGAAGCTG  
GACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO:97 DT02-K-044-085 dAb

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGT

SEQ ID NO:98 DT02-K-044-232 dAb

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCAT  
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAA  
CCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA  
TCAAACGT

SEQ ID NO:99 DT02-K-044-236 dAb

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCAT  
TTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAA  
CCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA  
TCAAACGT

SEQ ID NO:100 DT02-K-044-251 dAb

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA

[0508]

ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTGAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGT

SEQ ID NO:101 DT02-K-044-255 dAb

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTC  
AGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCA  
TTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCA  
ACCTGAAGATTTTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTAAGACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA  
ATCAAACGT

SEQ ID NO:102 Fc IgG1

ACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCACGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGG  
ACACCTTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAG  
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA  
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACA  
AGGCCCTGCCTGCCCTATCAGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGC  
CCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCG  
CCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGC  
TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGATGCAC  
GAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID NO:103 DOM15-26-593 dAb

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSYTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDPRKLDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:104 DOM15-26-597 dAb

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL  
QMNSLRAEDTAVYYCAKDPRKLDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:105 DT02-K-044-085 dAb

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQWIGPELKWYQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQQYMYPHTFGQGTKVEIKR

[0509]

SEQ ID NO:106 DT02-K-044-232 dAb

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:107 DT02-K-044-236 dAb

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELSWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQQYMYYPKTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:108 DT02-K-044-251 dAb

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQQYMYYPETFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:109 DT02-K-044-255 dAb

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
TYYCQQYMYYPKTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:110 Fc IgG1 dAb

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:111 DOM15-26-593 CDR1

AYPMM

SEQ ID NO:112 DOM15-26-593 CDR2

EISPSGSYTYADSVKG

SEQ ID NO:113 DOM15-26-593 CDR3

[0510]

DPRKLDY

SEQ ID NO:114 DOM15-26-597 CDR1

AYPMM

SEQ ID NO:115 DOM15-26-597 CDR2

EISPSGSNTYYADSVKG

SEQ ID NO:116 DOM15-26-597 CDR3

DPRKLDY

SEQ ID NO:117 DT02-K-044-085 CDR1

RASQWIGPELK

SEQ ID NO:118 DT02-K-044-085 CDR2

HGSILQS

SEQ ID NO:119 DT02-K-044-085 CDR3

QQYMYYPHT

SEQ ID NO:120 DT02-K-044-232 CDR1

RASQWIGPELS

SEQ ID NO:121 DT02-K-044-232 CDR2

HGSILQS

SEQ ID NO:122 DT02-K-044-232 CDR3

QQYMYYPET

[0511]

SEQ ID NO:123 DT02-K-044-236 CDR1

RASQWIGPELS

SEQ ID NO:124 DT02-K-044-236 CDR2

HGSILQS

SEQ ID NO:125 DT02-K-044-236 CDR3

QQYMYYPKT

SEQ ID NO:126 DT02-K-044-251 CDR1

RASQWIGPELK

SEQ ID NO:127 DT02-K-044-251 CDR2

HGSILQS

SEQ ID NO:128 DT02-K-044-251 CDR3

QQYMYYPET

SEQ ID NO:129 DT02-K-044-255 CDR1

RASQWIGPELK

SEQ ID NO:130 DT02-K-044-255 CDR2

HGSILQS

SEQ ID NO:131 DT02-K-044-255 CDR3

QQYMYYPKT

[0512]



SEQ ID NO:132 DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x3).

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTCACCTTCAAGGCCTACCTATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGTAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGCGCCAAGGAC  
CCACGGAAGCTGGACTACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACCGGATTAGACAGTCCCACAGG  
TCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCCAACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGAC  
CTAGCGTGTTCTGTTCCACCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGT  
GGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCA  
AGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACAGGAT  
TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGC  
AAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAAATGAGCTGACCAAGAACCA  
GGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGC  
CCGAGAACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGT  
GGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGTCTCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACA  
CCGAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGCAAG

SEQ ID NO:133 DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 (TGLDSP)x3 T113P 돌연변이 Fc).

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTCACCTTCAAGGCCTACCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGT  
TTAGATTACCTACGGGCTTGACTCCCCAACCCACCTTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCC  
CCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTACCTGCGTGGT  
GGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAACGCCA  
AGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGCTGCACAGGATT  
GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGC  
AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG  
GTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCC  
GAGAACAATAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCAAGCTGACCGTGG  
ACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGTGCAGCGTATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC  
CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAG

[0513]

SEQ ID NO:134 DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x4 T113P 돌연변이 Fc).

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGT  
TTAGATTACCTACGGGCTTGACTCCCCAACCGCTTAGATAGCCGACCCACCTTGCCCCCTGCCCTGCCCC  
CGAGCTGCTGGGAGGCCCGACGCTGTTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCC  
CGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG  
TGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCTGGTGTCTGTGCTG  
ACCGTGCTGCACCGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCCTGCCCC  
TATCAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGA  
TGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTG  
GGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCT  
GTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGG  
CCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGCAAG

SEQ ID NO:135: K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C- 말단 ((TGLDSP)x4)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCTCTGTGGGAGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGGC  
CAGCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCA  
CGGCAGCATCTGCAGTCCGGCGTGCCTAGCAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTACCCCTACCAT  
CAGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTATATGTACTACCCCAACCTTCGGCCAG  
GGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGGGTGGAGCCTAAGTCTTCTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCC  
CCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTCTGTTCCACCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACC  
CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG  
CGTGAGAGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC  
TGACCGTGTGCACCGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCC  
CTATCAGAAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGA  
GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG  
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTC  
CTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCTCCGTGATGCACGA  
GGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGGATTAGACAGTCCCACAGG

[0514]

TCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCCAACCGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT  
CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCCTGAGTTAAAGTG  
GTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA  
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGT  
ACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:136: K-044-085 dAb N-(ASTHP 링커 ) & C- 말단 ((TGLDSP)x4)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCTCTGTGGGAGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGGC  
CAGCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCA  
CGGCAGCATCTGCAGTCCGGCGTGCCTAGCAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTACCCTCACCAT  
CAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTATATGTACTACCCACACCTTCGGCCAG  
GGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGGGCTAGCACCCACCTTGCCCCCTGCCCTGCCCGAGCTGCTGGGAGGC  
CCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGG  
TGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACAGCC  
AAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGCAACAGGA  
TTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCA  
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC  
AGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTACCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAG  
CCCGAGAACAATAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCG  
TGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCAGAGGCCCTGCACAATCACTAC  
ACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCT  
TAGACTCTCCAACCGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA  
GACCGTGTCAACATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGG  
AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAT  
CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATG  
TATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:137: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAGCGG  
CTTCACTTCAAGGCCTACCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGAGATCAG  
CCCCAGCGGCAGCAACACTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACAC  
CCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACCCCGGAAGCTGGA  
CTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGTTTAGATTACCTACGGG

[0515]

CTTGACTCCCCAACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCC  
CAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCC  
TGAGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACA  
ACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGG  
TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGT  
ACACCTGCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAG  
CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCTGTGCTGGACAGCGA  
CGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCAGCGT  
GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCGGCAAGACCGGATTAGACAGTCCC  
ACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCAACCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATC  
CTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGG  
TACCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTGCAAAGTGGGGTCCATCACGTTT  
CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTC  
AACAGTATATGTATTACCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:138: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCTTATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGTAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGCGCCAAGGAC  
CCACGGAAGCTGGACTACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGTGGAGCCTAAGTCTTCTGACAA  
GACCCACACCTGCCCCACCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTCTGTTCCACCCAAGCCT  
AAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA  
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTAC  
AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  
TAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCC  
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG  
CTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCCC  
TGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
ACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGG  
CAAGACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCAACCGGCCTGGACAGCCCC  
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAA  
GTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATG  
GTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAG

[0516]

CAGTCTGCAACCTGAAGATTTTCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGA  
CCAAGGTGGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:139: C-말단 K-044-085 dAb 를 지닌 DMS1576(TGLDSP)x4)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCT  
GCCCTGCCCTGAGCTGTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCTGTTCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCT  
CCGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACG  
TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGT  
GTCCGTGTGACCGTGTGCACCAAGGACTGGTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT  
GCCTGCCCTCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCTC  
CAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA  
GCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGGATTAGACAGTC  
CCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCAACCGGCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTC  
TCCATCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAG  
TTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGGTTCCATTTTGCAAAGTGGG  
GTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATT  
TTGTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACG  
T

SEQ ID NO:140: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGT  
TTAGATTACCTACGGGCTTGGACTCCCCAACCGGCTTAGATAGCCCGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCCCT  
TGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCT  
TGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCTGTTCCCT

[0517]

GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT  
 GGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA  
 CCGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATAACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCA  
 TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGGGAC  
 GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG  
 GAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCCTG  
 TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTATGCACGAGGC  
 CCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCTC  
 GATTACCTACTGGCTTAGACTCTCAACCCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTCCCT  
 GTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTA  
 CCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAGT  
 TTCAGTGGCAGTGGATCTGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACT  
 ACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGT

SEQ ID NO:141: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3 T113P 돌연변이 Fc) & C- 말단 K-044-085 dAb  
 ((TGLDSP)x4)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
 CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
 GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
 GCAAGAACACCTGTACCTGAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
 CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGT  
 TTAGATTCACCTACGGGCTTGACTCCCCAACCCACCTTGCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGTGGGAGGCC  
 CCAGCGTGTCTGTTCCTCCCCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGT  
 GGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGACAACGCCA  
 AGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTGACCGTGTGCACAGGATT  
 GGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGC  
 AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCTCCCTCCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG  
 GTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCC  
 GAGAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGG  
 ACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGTGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACC  
 CAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCTCGATTACCTACTGGCTTAG  
 ACTCTCAACCGGCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGA  
 CCGTGTACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACAGGGAA  
 AGCCCCAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCT

[0518]



GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGTA  
TTATCCTCATACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:142: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4 T113P 돌연변이Fc) & C- 말단 K-044-085 dAb  
((TGLDSP)x4)

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTCACCTTCAAGGCCCTACCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCCGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGT  
TTAGATTACCTACGGGCTTGGACTCCCCAACCGGCTTAGATAGCCCGACCCACCTTGCCCCCTGCCCTGCCCC  
CGAGCTGCTGGGAGGCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCC  
CGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAGCCTGAAGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG  
TGGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGCGTGGTGTCTGTGCTG  
ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGAGCAACAAGGCCCTGCCTGCCCC  
TATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCAGGTCTACACCTGCCTCCCTCCAGAGA  
TGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG  
GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGACAGCGATGGCAGCTTCTTCT  
GTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTATGCACGAGG  
CCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGTCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGATTAGACAGTCCCACAGGTCT  
CGATTACCTACTGGCTTAGACTCTCAACCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCC  
TGCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTACCATCACTGCCGGCAAGTCAGTGGATTGGTCTGAGTTAAAGTGGT  
ACCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGTTCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACG  
TTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCTACGTAC  
TACTGTCAACAGTATATGTATTATCCTCATACGTTGCGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT

SEQ ID NO:143: K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK 링커) & C- 말단 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCTCTGTGGGAGACAGGGTGAATACCTGCAGGGC  
CAGCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCA  
CGGCAGCATCCTGCAGTCCGGCGTGCCTAGCAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCCTACCAT  
CAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTATATGTACTACCCCCACACCTTCGGCCAG  
GGCACCAGGTGGAGATCAAGAGGGTGGAGCCTAAGTCTTCTGACAAGACCCACACCTGCCCCCTGCCCTGCC  
CCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCACCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC

[0519]

CCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG  
CGTGAGAGGTGCAACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC  
TGACCGTGCTGCACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC  
CTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGA  
GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAG  
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTC  
CTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA  
GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCCCCACTGG  
CCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAG  
CAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGGCCTCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGA  
AGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACCACGGCAGCATCCTGAGAGCGGCGTG  
CCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCAGGACTTC  
GCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCAACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGG

SEQ ID NO:144: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTACTACTGCGCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCACGGGTCTGGACAGTCCGACTGGT  
TTAGATTACCTACGGGCTTGGACTCCCCAACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAGCTGCTGGGCGGAC  
CCAGCGTGTCTGTTCCTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGT  
GGTGGACGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCA  
AGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC  
TGGCTGAACGGCAAAGAATAAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGC  
AAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCA  
GGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC  
CCGAGAACAATAAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGT  
GGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACA  
CCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCCCCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGAC  
TGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGG  
GGGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGGCCTCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCC  
GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACCACGGCAGCATCCTGCAGAGCGGCGTGCCTCAAGGTTCTCAGGCAGC

[0520]

GGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACTACTACTGCCAGCAGT  
ACATGTACTACCCCCACACCTTCGCCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGG

SEQ ID NO:145: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTCACCTTCAAGGCCTACCTATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGTAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGCGCCAAGGAC  
CCACGGAAGCTGGACTACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGTGAGCCTAAGTCTTCTGACAA  
GACCCACACCTGCCACCCCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCACCCAAGCCT  
AAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCCTGA  
GGTGAAGTTCAACTGCTGAGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTAC  
AACAGCAGCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACCGTGCTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  
TAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCC  
CCAGGTGTACACCTGCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG  
CTTCTACCCACAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCCC  
TGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
ACGTGTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGG  
CAAGACCGGCCTCGACAGCCCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCC  
CGACATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTACTATCACCTGCAGGG  
CCTCCAGTGGATTGGCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAACCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACC  
ACGGCAGCATCTGCAGAGCGCGTGCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGAGCGGCACCGACTTCACCTGACCA  
TCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCAACACCTTCGGCCA  
GGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGG

SEQ ID NO:146: C-말단 K-044-085 dAb 를 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTCACCTTCAAGGCCTACCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACCTGCCCCCT  
GCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCAAGGACACCTGATGATCAG

[0521]

CCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACG  
TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGT  
GTCCGTGCTGACCGTGTGCACACGAGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCT  
GCCTGCCCCCATCGAGAAAACATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCC  
CAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA  
GCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGA  
TGCACGAGGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCC  
CCAATGGCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGA  
GCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACTGCAGGGCCTCCAGTGGATTGCCCC  
GAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCACGGCAGCATCTGCAGAG  
CGGCGTGCCCTCAAGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTACCCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCGA  
GGACTTCGCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC  
AAAAGG

SEQ ID NO:147: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb 마이너스 C-term R  
(TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGCCCTACCTATGATGTGGTGGCGGAGGCCCTGGTAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGCGCCAAGGAC  
CCACGGAAGCTGGACTACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGTGAGCCTAAGTCTTCTGACAA  
GACCCACACCTGCCCCACCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCACCCAAGCCT  
AAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGA  
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTAC  
AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  
TAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCC  
CCAGGTGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG  
CTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCC  
TGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
ACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG  
CAAGACCGGCTCGACAGCCCCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCC  
CGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACTGCAGGG  
CCTCCAGTGGATTGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACC

[0522]

ACGGCAGCATCTGCAGAGCGGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCTGACCA  
TCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCCACACCTTCGGCCA  
GGGCACCAAGGTGGAGATCAAA

SEQ ID NO:148: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 | K-044-085 dAb + A ((TGLDSP)x4)

코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCTATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGTAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTAATACTGCGCCAAGGAC  
CCACGGAAGCTGGACTACTGGGTGACGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGTGAGCCTAAGTCTTCTGACAA  
GACCACACCTGCCACCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCACCCAAGCCT  
AAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGA  
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTAC  
AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT  
TAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCC  
CCAGGTGTACACCTGCCCTTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG  
CTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCC  
TGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
ACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAGAAGCCTGAGCCTGTCCCTGG  
CAAGACCGGCCTCGACAGCCCCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGCCTGGACAGCCC  
CGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGG  
CCTCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACC  
ACGGCAGCATCCTGCAGAGCGGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGCACCGACTTCACCTGACCA  
TCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCCACACCTTCGGCCA  
GGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGGGCC

SEQ ID NO:149: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 | K-044-085 dAb +AAA ((TGLDSP)x4)

코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCTATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGTAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTAATACTGCGCCAAGGAC

[0523]

CCACGGAAGCTGGACTACTGGGGTCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGTGGAGCCTAAGTCTTCTGACAA  
 GACCCACACCTGCCACCCCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCACCCAAGCCT  
 AAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGA  
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTAC  
 AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  
 TAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCC  
 CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG  
 CTTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCC  
 TGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
 ACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG  
 CAAGACCGGCTCGACAGCCCCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCTGGACAGCCC  
 CGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGG  
 CCTCCAGTGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACC  
 ACGGCAGCATCTGCAGAGCGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCA  
 TCAGCAGCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCCACACCTTCGGCCA  
 GGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGGGCCGCCGCC

SEQ ID NO:150: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb +T ((TGLDSP)x4)

코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGGGACTGGTGACGCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
 CGGCTTCACCTTCAAGGCCTACCCTATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGTAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
 GATCAGCCCAAGCGGCAGCAACCTACTACGCAGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
 GCAAGAACACACTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCAGTGTACTACTGCGCCAAGGAC  
 CCACGGAAGCTGGACTACTGGGGTCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGTGGAGCCTAAGTCTTCTGACAA  
 GACCCACACCTGCCACCCCTGCCCTGCCCCAGAGCTGCTGGGAGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCACCCAAGCCT  
 AAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGA  
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTAC  
 AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  
 TAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCC  
 CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG  
 CTTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCACCCCCC  
 TGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCA  
 ACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG  
 CAAGACCGGCTCGACAGCCCCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCTGGACAGCCC  
 CGACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGG

[0524]



CCTCCCAGTGGATTGGCCCCGAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACC  
ACGGCAGCATCTGCAGAGCGGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCA  
TCAGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCCACACCTTCGGCCA  
GGGCACCAAGGTGGAGATCAAAAGGACC

SEQ ID NO:151: C-말단 K-044-085 dAb 마이너스 C-term R 을 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCCT  
GCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAG  
CCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACG  
TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGT  
GTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATAAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT  
GCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCCC  
CAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTACCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAATAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA  
GCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGCTGCAGCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCC  
CCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCCGACATCCAGATGACCCAGA  
GCCCCAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTGACTATCACCTGCAGGGCCTCCAGTGATTGGCCCC  
GAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCACGGCAGCATCCTGCAGAG  
CGGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA  
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCCCACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC  
AAA

SEQ ID NO:152: C-말단 K-044-085 dAb +A 을 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCCTACCCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCCT

[0525]

GCCCTGCCCTGAGCTGCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCAAGGACACCTGATGATCAG  
CCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACG  
TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGT  
GTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT  
GCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCC  
CAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA  
GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCC  
CCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGA  
GCCCCAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGGGACAGGGTGAATACCTGCAGGGCCTCCAGTGGATTGGCCCC  
GAGTGAAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCACGGCAGCATCCTGCAGAG  
CGGCGTGCCTCAAGTTCTCAGGCGAGCGGACGCGCACCAGTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCGGA  
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC  
AAAAGGGCC

SEQ ID NO:153: C-말단 K-044-085 dAb +AAA 을 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGTTACCTTCAAGCCTACCCATGATGTGGGTGCGGCAGGCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATAGCCCCAGCGCAGCAACCACTACTACGCCAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAAACA  
GCAAGAACACCTGTACTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAAGCGCTAGCACCCACACCTGCCCCCCT  
GCCCTGCCCCTGAAGTGTCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCAAGGACACCTGATGATCAG  
CCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACG  
TGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGT  
GTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT  
GCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCC  
CAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCCAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA  
GCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTAGCTGCAGCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCC  
CCACTGGCCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCCCGACATCCAGATGACCCAGA  
GCCCCAGCAGCTGAGCGCCAGCTGGGGGACAGGGTGAATACCTGCAGGGCCTCCAGTGGATTGGCCCC  
GAGTGAAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACCACGGCAGCATCCTGCAGAG

[0526]

CGGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGA  
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCACACCTTCGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC  
AAAAGGGCCGCCGCC

SEQ ID NO:154: C-말단 K-044-085 dAb +T 를 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

GAGGTGCAGCTGCTGGTGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCCAG  
CGGCTTACCTTCAAGGCTACCCCATGATGTGGTGCAGGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGA  
GATCAGCCCCAGCGGCAGCAACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACA  
GCAAGAACACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACC  
CCCGGAAGCTGGAAGTACTGGGGCCAGGGCACCTGTGTGACCGTGAAGCAGCGTAGCACCCACACCTGCCCCCT  
GCCCTGCCCCCTGAGCTGTGGGCGGACCCAGCGTGTCTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCAAGGACACCTGATGATCAG  
CCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAATTGGTACG  
TGGACGGCGTGGAGGTGACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGTGGT  
GTCCGTGTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGCCCT  
GCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGGGAACCCAGGTGTACACCTGCCCC  
CAGCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGC  
CGTGGAGTGGGAGAGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACACCCCCCTGTGTGACAGCGACGGCA  
GCTTCTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGTGCAGCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGGCCTCGACAGCC  
CCTGCGCTGGACAGCCCAACCGGACTGGATTCTCCACCGGCCTGGACAGCCCGACATCCAGATGACCCAGA  
GCCCCAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGGGGACAGGGTACTATCACCTGACGGCCTCCAGTGGATTGGCCCC  
GAGCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACACGGCAGCATCCTGCAGAG  
CGGCGTGCCCTCAAGGTTCTCAGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCGA  
GGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACATGTACTACCCACACCTTCGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC  
AAAAGGACC

SEQ ID NO:155: DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x3)

EVQLLVSGGLVLPQGSLRLSCAASGFTFKAYPMWVRQAPGKLEWVSEISPSGNTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDPRLDYWGQGLTVVSSTGLDPTGLDPTGLDPTHTCPPCPAPPELLGPPSVFLFPP  
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRNELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG  
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0527]

SEQ ID NO:156 : DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x4)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVTSSTGLDSPTGLDSPTGLDSPTGLDSPTHTCPPCPAPELLGGPS  
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
VLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:157: DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x3 T113P 돌연변이 Fc)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVTSSTGLDSPTGLDSPTGLDSPTGLDSPTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG  
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:158: DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x4 T113P 돌연변이 Fc)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVTSSTGLDSPTGLDSPTGLDSPTGLDSPTHTCPPCPAPELLGGPS  
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
VLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:159: DOM15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 (IgG1 힌지 )

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVTSVSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:160: 15-26-597 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 (IgG3 힌지 )

[0528]



PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:165: K-044-085 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 (ASTHP 링커)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRASTHPCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:166: K-044-085 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x4)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRTGLDSPTGLDSPTGLDSPTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL  
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSK  
LTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:167: K-044-085 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 (TVAAPS)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRTVAAPSTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ  
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:168: K-044-085 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x3)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRTGLDSPTGLDSPTGLDSPTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
EVTTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKS  
RWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0530]



SEQ ID NO:169: K-044-085 dAb 의 N-말단 Fc 융합체 (IgG3 힌지 )

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKRELKTPLGDTTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV  
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR  
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF  
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:170: K-044-085-AS-Fc 의 N-말단 Fc 융합체 (H112A)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKRASTATCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:171: K-044-085 dAb 의 C-말단 Fc 융합체 ((TGLDSP)x3)

THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSIVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSPTGLDSP  
TGLDSPDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT  
ISLQPEDFATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:172: K-044-085 dAb 의 C-말단 Fc 융합체 (알부민 도메인 1)

THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSIVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHKDDNPPLRLV  
RPEVDVMDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFT  
LTISLQPEDFATYYCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:173: K-044-085 dAb 의 C-말단 Fc 융합체 (알부민 도메인 2)

[0531]

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKENDEMPADLPSL  
AADFVESKDDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTD  
FTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:174: K-044-085 dAb 의 C-말단 Fc 융합체 ( 알부민 도메인 3-TFHAD)

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKEVDITYVPKEFN  
AETFDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
LQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:175: K-044-085 dAb 의 C-말단 Fc 융합체 ((Gly4Ser)x3)

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSG  
GGGSDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
SLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:176: K-044-085 dAb 의 C-말단 Fc 융합체 ((Gly4Ser)x4)

THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR  
VVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSG  
GGGSGGGGSDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGT  
DFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:177: K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 ((TGLDSP)x4)

DIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPE  
DFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS  
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSIVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE

[0532]

PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPEL  
KWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:178: K-044-085 dAb N-(ASTHP 링커 ) & C- 말단 ((TGLDSP)x4)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKRASTHPCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV  
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDPDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQ  
QKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:179: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSENTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPRLDYWGQGLTVVSTGLDSTGLDSTGLDSTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG  
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDPDIQMTQSPSS  
LSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQY  
MYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:180: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSENTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPRLDYWGQGLTVVSSVEPKSSDKTHCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV  
KSRWQQGNVFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDPDIQMTQSPSSLSASVGDRVT  
ITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQ  
GTKVEIKR

SEQ ID NO:181: C-말단 K-044-085 dAb 을 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4)

[0533]

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGT LVTVSASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
 KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
 QGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDIQTQSPSSLSASVGDRVITITCRAS  
 QWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEI  
 KR

SEQ ID NO:182: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4) & C- 말단 K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGT LVTVSSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTHTCPPCPAPELLGGPS  
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP  
 VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDIQT  
 MTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA  
 TYYCQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:183: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3 T113P 돌연변이 Fc) & C- 말단 K-044-085 dAb  
 ((TGLDSP)x4)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGT LVTVSSTGLDSTGLDSTGLDSTHPCPPCPAPELLGGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK  
 VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG  
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDIQTQSPSS  
 LSASVGDRVITITCRASQWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQY  
 MYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:184: DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4 T113P 돌연변이 Fc) & C- 말단 K-044-085 dAb  
 ((TGLDSP)x4)

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT  
 LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGT LVTVSSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTHPCPPCPAPELLGGPS

[0534]

VLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP  
VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLD  
MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGPELKWYQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA  
TYQCQQYMYYPHTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:185: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb 마이너스 C-term R  
((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKRLDYWGQGLTVTVSSVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLD  
ITCRASQWIGPELKWYQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMYYPHTFGQ  
GTKVEIK

SEQ ID NO:186: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb + A ((TGLDSP)x4)  
코돈 최적화

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKRLDYWGQGLTVTVSSVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD  
KSRWQQGNVFCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSTGLD  
ITCRASQWIGPELKWYQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMYYPHTFGQ  
GTKVEIKRA

SEQ ID NO:187: DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK 링커 ) & C- 말단 K-044-085 dAb +AAA ((TGLDSP)x4)  
코돈 최적화

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKRLDYWGQGLTVTVSSVEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD

[0535]





SEQ ID NO:191: C-말단 K-044-085 dAb +AAA 를 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVVSSASTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS  
QWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEI  
KRAAA

SEQ ID NO:192: C-말단 K-044-085 dAb +T 를 지닌 DMS1576 ((TGLDSP)x4) 코돈 최적화

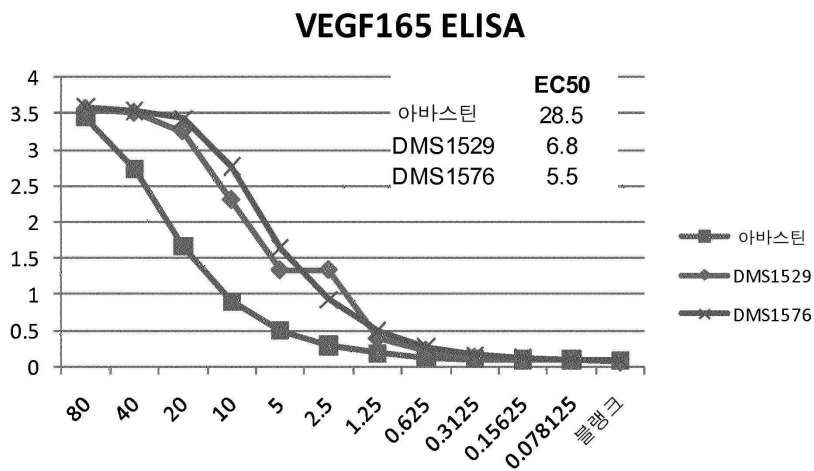
EVQLLVSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKAYPMMWVRQAPGKGLEWVSEISPSGSNTYYADSVKGRFTISRDNKNT  
LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDPKLDYWGQGLTVVSSASTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA  
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSTGLDSTGLDSTGLDSDIQTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS  
QWIGPELKWYQQKPGKAPKLLIYHGSILQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYMYYPHTFGQGTKVEI  
KRT

[0537]

## 도면

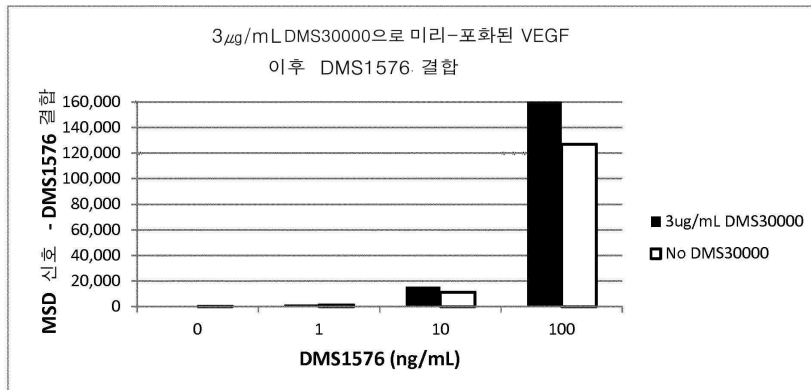
### 도면1

인간 VEGF<sub>165</sub> 에 결합하는 DMS1529, DMS1576 및 베바스주맙 (아바스틴)의 비교를  
도시하는, EC50 값을 이용한 ELISA



도면2a

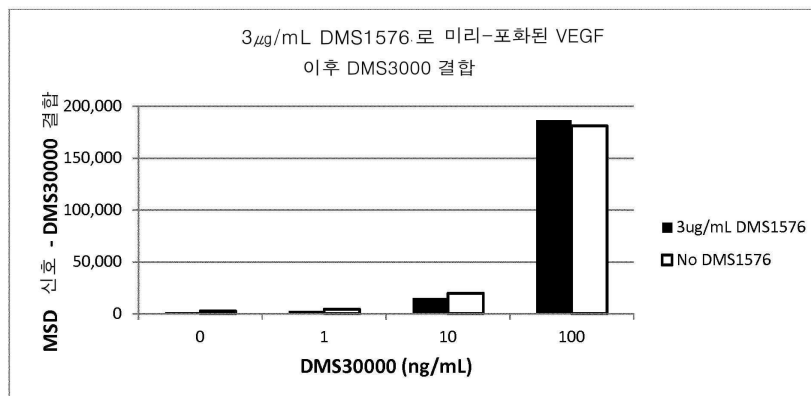
3 $\mu$ g/mL Vk Fc-dAb DMS30000으로 미리-포화된 후 MSD에 의한 VEGF에 대한 Vh dAb-Fc DMS 1576의 결합



- : DMS30000로 미리-포화된 VEGF의 DMS1576 충분한 결합  
□ : DMS30000의 부재 하에 VEGF 결합하는 DMS1576

도면2b

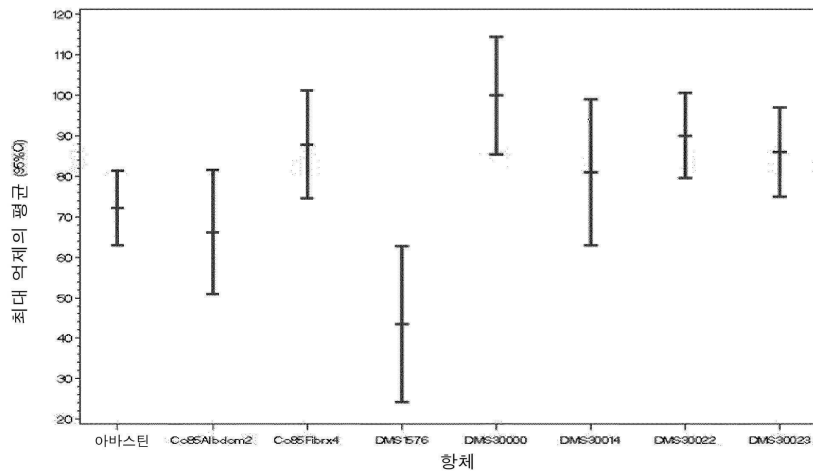
3 $\mu$ g/mL Vh dAb-Fc DMS1576으로 미리-포화된 후 MSD에 의한 VEGF에 대한 Vk Fc-dAb DMS30000의 결합



- : DMS1576로 미리-포화된 VEGF의 DMS30000 충분한 결합  
□ : DMS1576의 부재 하에 VEGF 결합하는 DMS30000

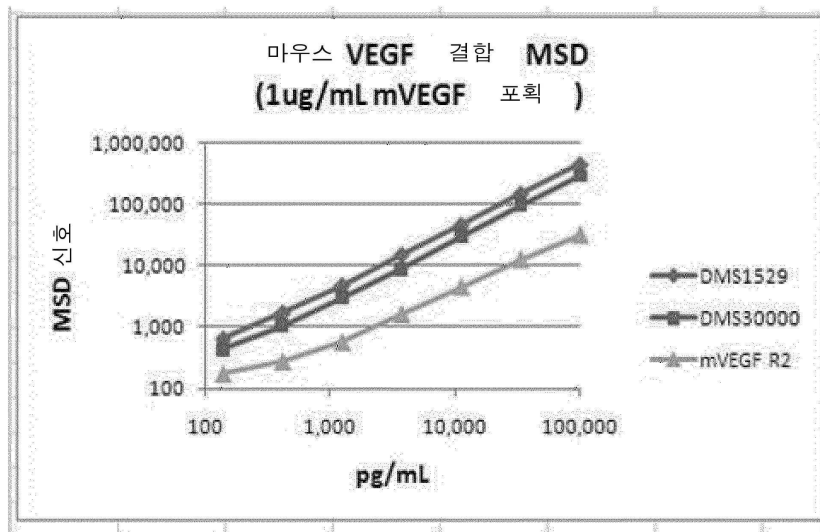
### 도면3

베바시주맵 (아바스틴)에 비해 항-VEGF Vh dAb-Fc, Vh Fc-dAb 및 dAb-Fc-dAb  
분자로부터의 VEGF 유도된 인간 태줄 내피 세포 (HUVEC)  
증식 검정의 최대 억제에 대한 분산의 가중 분석



### 도면4

MSD에 의한 마우스 VEGF164에 대한 DMS1529 및 DMS30000의 결합



### 서열 목록

#### SEQUENCE LISTING

<110> Glaxo Group Limited

<120> Antigen Binding Constructs

<130> PB64717

<160> 192

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 1029

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593-Fc dAb-Fc

<400> 1

gaggtgcagc tgttgggtgc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60  
 tcctgtgcag cctccgatt cacccttaag gcttatccga tgatgtgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg gtctagagtg gggttcagag atttcgcctt cgggttctta tacatactac 180  
  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagatcct 300  
 cggaagttag actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagcgc tagcacccac 360  
 acctgcccc cctgccctgc ccccgagctg ctgggcggac ctacgctgtt cctgttcccc 420  
 cccaagccta aggacaccct gatgatcagc aggacccccg aagtgcctg cgtggtggtg 480  
 gatgtgagcc acgaggaccc tgaagtgaag ttcaactggc acgtggacgg cgtggaagtg 540  
 cacaacgcca agaccaagcc cagagaggag cagtacaaca gcacctaccg cgtggtgtct 600  
 gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg aacggcaagg agtacaagtg caaagtgagc 660  
  
 aacaaggccc tgctgcccc tctcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagcctaga 720  
 gagccccagg tctacacctt gcctccctcc agagatgagc tgaccaagaa ccagggtgtec 780  
 ctgacctgtc tgggtgaaggc cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac 840  
 ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgct tggacagcga tggcagcttc 900  
 ttctgtact ccaagctgac cgtggacaag agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
 tgcagcgtga tgcacgagge cctgcacaat cactacaccc agaagagtct gagcctgtcc 1020  
 cctggcaag 1029

<210> 2

<211> 1029

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-Fc dAb-Fc

<400> 2

gaggtgcagc tgctgggtgc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccc ccagcggttt caccttcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
 cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcacccac 360

acctgcccc cctgcctgc ccctgagctg ctggcgaggc ccagcgtgtt cctgttcccc 420  
 cccaagccca aggacaccct gatgatcagc cggacccccg aggtgacctg cgtggtgggt 480  
 gacgtgagcc acgaggacc ttaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggagggt 540  
 cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600  
 gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagt caaggtgtcc 660  
 aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa accatcagca aggccaagg ccagcccagg 720  
 gaaccccagg tgiacacct gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780  
 ctgacctgcc tggatgaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaac 840

ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga cggcagcttc 900  
 ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
 tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac cactacacc agaagagcct gacgtgtcc 1020  
 cccggcaag 1029

<210> 3

<211> 1095

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 3

caggctagct ctgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 60

ggccccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 120  
 cccgaggtga cctgtgtgt ggtggatgt agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 180  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 240  
 aacagcacct accgggtgtg gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 300  
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gcctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 360  
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 420

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgac 480  
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 540

gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 600  
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 660  
accagaaga gcctgagcct gtccctggc aaggatcta cctggcagc accatcagga 720  
tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca gtagctgctc cttctggatc cgacatccag 780  
atgaccaggt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc 840  
cgggcaagtc agtggattgg tctgagtta aagtgttacc agcagaaacc agggaaagcc 900  
cctaagctcc tgatctatca tggttccatt ttgcaaagtg ggggccatc acgtttcagt 960  
ggcagtggat ctgggacaga cttcactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt 1020

gctacgtact actgtcaaca gtatatgtat tatectcata cgttcggcca agggaccaag 1080  
gtggaaatca aacgt 1095

<210> 4

<211> 1095

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-232 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 4

caggctagct ctgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 60  
ggccccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 120  
cccaggtga cctgtgtgtt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 240  
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 300  
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gcctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 360  
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 420  
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgac 480  
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 540  
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 600  
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 660

accagaaga gcctgagcct gtccctggc aagggatcta ccgtggcagc accatcagga 720  
tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca gtagctgctc cttctggatc cgacatccag 780  
atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc 840  
cgggcaagtc agtggattgg tcctgagtta agttgggtacc agcagaaacc agggaaagcc 900  
cctaagctcc tgatctatca tgggtccatt ttgcaaagtg ggggtccatc acgtttcagt 960  
ggcagtggat ctgggacaga cttcactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt 1020  
gtacgtact acigtcaaca gtatatgtat taccctgaga cgttcggcca agggaccaag 1080  
gtggaaatca aacgt 1095

<210> 5

<211> 1095

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-236 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 5

caggctagct ctgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 60  
ggccccagcg tgttccgttt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 120  
cccaggtga cctgtgtgtt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 180  
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccaggga ggagcagtac 240  
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 300

aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 360  
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 420  
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcttggtga agggcttcta cccagcgac 480  
atgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 540  
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 600  
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcac aggcctgca caatcactac 660  
accagaaga gcctgagcct gtccctggc aagggatcta ccgtggcagc accatcagga 720  
tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca gtagctgctc cttctggatc cgacatccag 780

atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc 840  
cgggcaagtc agtggattgg tcctgagtta agttgggtacc agcagaaacc agggaaagcc 900  
cctaagctcc tgatctatca tgggtccatt ttgcaaagtg ggggtccatc acgtttcagt 960



ggcagtggat ctgggacaga cttcactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt 1020  
gctacgtact actgtcaaca gtatatgtat tatectaaga cgttcggcca agggaccaag 1080  
gtggaaatca aacgt 1095

<210> 6

<211> 1095

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 6

caggctagct ctgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 60  
ggccccagcg tgctcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 120  
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 180  
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 240  
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 300  
aaggagtaca agtctaaggt gtccaacaag gccttgctg cccctatcga gaaaaccatc 360  
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 420

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcttggatg agggcttcta cccagcgac 480  
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 540  
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcttg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 600  
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 660  
accagaaga gcctgagcct gtccctggc aaggatcta ccgtggcagc accatcagga 720  
tctaccgtgg cagcaccatc aggttaaca gtagctgctc cttctggatc cgacatccag 780  
atgaccagct ctccatctc cctgtctgca tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc 840  
cgggcaagtc agtggattgg tcctgagtta aagtgtacc agcagaaacc agggaaagcc 900

cctaagctcc tgatctatca tggttccatt ttgcaaagtg gggcccac acgtttcagt 960  
ggcagtggat ctgggacaga cttcactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt 1020  
gctacgtact actgtcaaca gtatatgtat tatectaaga cgttcggcca agggaccaag 1080  
gtggaaatca aacgt 1095

<210> 7

<211> 1095

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-255 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 7

```
caggctagct ctgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 60

ggccccagcg tgttctctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 120
cccgagggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 180
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 240
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 300
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gcctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 360
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 420
gagctgacca agaaccaggt gtcctgacc tgctgtgga agggcttcta cccagcgac 480
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 540

gtgctggaca gcatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 600
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 660
accagaaga gcctgagcct gtccctggc aaggatcta ccgtggcagc accatcagga 720
tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca gtagctgctc cttctggatc cgacatccag 780
atgaccagct ctccatctc cctgtctgca tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc 840
cgggcaagtc agtggattgg tctgagtta aagtggtagc agcagaaacc agggaaagcc 900
cctaagctcc tgatctatca tggttccatt ttgcaaagtg gggccccatc acgtttcagt 960
ggcagtggtat ctgggacaga cttcactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt 1020

gctacgtact actgtcaaca gtatatgtat tatectaaga cgttcgcca agggaccaag 1080
gtggaaatca aacgt 1095
```

<210> 8

<211> 1020

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (AAAS

Linker) dAb-Fc

<400> 8

gagtcgacgg acatccagat gaccagctct ccatectccc tgtctgcac tgtaggagac 60  
 cgtgtcacca tcaattgccg ggcaagtcag tggattggc ctgagttaaa gtggtaccag 120  
 cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatcatg gttccatttt gcaaagtggg 180  
  
 gtcccatcac gtttcagtgg cagtggatct gggacagact tcactctcac catcagcagt 240  
 ctgcaacctg aagattttgc tacgtactac tgtcaacagt atatgtatta tcctgagacg 300  
 ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgggcggccg ctagcaccca cacctgcccc 360  
 ccctgcctg cccccagct gctggcgga ctagcgtgt tctgttccc cccaagcct 420  
 aaggacccc tgatgatcag caggaccccc gaagtgcct gcgtgggtgt ggatgtgagc 480  
 cagaggacc ctgaagtga gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc 540  
 aagaccaagc ccagagagga gcagtacaac agcacctacc gcgtgggtgtc tgtgtgacc 600  
 gtgtgcacc aggattggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaagtgag caacaaggcc 660  
  
 ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc aaggccaagg gccagcctag agagccccag 720  
 gtctacccc tgcctcctc cagagatgag ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt 780  
 ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc 840  
 gagaacaact acaagaccac cccccctgtg ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac 900  
 tccaagtga ccgtggacaa gagcagatgg cagcaggga acgtgttcag ctgcagcgtg 960  
 atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc cagaagagtc tgagcctgtc ccctggcaag 1020

<210> 9

<211> 1020

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-255 dAb (AAAS

Linker) dAb-Fc

<400> 9

gagtcgacgg acatccagat gaccagctct ccatectccc tgtctgcac tgtaggagac 60  
 cgtgtcacca tcaattgccg ggcaagtcag tggattggc ctgagttaaa gtggtaccag 120  
 cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatcatg gttccatttt gcaaagtggg 180  
 gtcccatcac gtttcagtgg cagtggatct gggacagact tcactctcac catcagcagt 240  
 ctgcaacctg aagattttgc tacgtactac tgtcaacagt atatgtatta tcctaagacg 300  
 ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgggcggccg ctagcaccca cacctgcccc 360

ccctgccctg cccccgagct gctgggcgga cctagcgtgt tcctgttccc ccccaagcct 420

aaggacaccc tgatgatcag caggaccccc gaagtgcct gcgtggtggt ggatgtgagc 480

cacgaggacc ctgaagtga gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc 540

aagaccaagc ccagagagga gcagtacaac agcacctacc gcgtggtgtc tgtgtgacc 600

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaagttag caacaaggcc 660

ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc aaggccaagg gccagcctag agagcccccag 720

gtctacaccc tgctccctc cagagatgag ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt 780

ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc 840

gagaacaact acaagaccac ccccctgtg ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac 900

tccaagctga ccgtggacaa gagcagatgg cagcaggga acgtgttcag ctgcagcgtg 960

atgcacgagg cctgcacaa tcactacacc cagaagagtc tgagcctgtc ccctggcaag 1020

<210> 10

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 10

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccitcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcacccac 360

acctgcccc cctgccctgc ccccgagctg ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 420

cccaagccta aggacaccct gatgatcagc agaacccccg aggtgacctg tgtggtggtg 480

gatgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 540

cacaatgcca agaccaagcc caggaggag cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600

gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg aacggcaagg agtacaagt taaggtgtcc 660

aacaaggccc tgctgcccc tatcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagcccaga 720

gagccccagg tgiacaccct gccccctagc agagatgagc tgaccaagaa ccagggtgcc 780  
ctgacctgcc tggatgaaggc cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac 840  
ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga tggcagcttc 900  
ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
tgctccgtga tgcacgagge cctgcacaat cactacacc agaagagcct gacccgtgcc 1020  
cctggcaagg aggtggacga gacctacgtg cccaaggagt tcaacgccga gaccttcacc 1080  
ttccacgccg acgacatcca gatgacccag tctccatcct cctgtctgc atctgtagga 1140

gaccgtgtca ccatcacttg cgggcaagt cagtggattg gtctgagtt aaagtggtag 1200  
cagcagaaac cagggaagc ccctaagctc ctgatctatc atggttccat ttgcaaagt 1260  
gggtcccat cactttcag tggcagtga tctgggacag acttactct caccatcagc 1320  
agtctgaac ctgaagattt tgctacgtac tactgtcaac agtatatga ttatcctcat 1380  
acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgt 1416

<210> 11

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-251 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 11

gagggtgcagc tgctggtgtc tggcgccgga ctggtgcagc ctggcgccag cctgagactg 60  
agctgcgccg ccagcggett caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
gccgacagcg tgaaggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcacccac 360  
acctgcccc cctgccctgc ccccgagctg ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 420

cccaagccta aggacaccct gatgatcagc agaaccccc aggtgacctg tgtggtggtg 480  
gatgtgagcc acgaggacc tgaggtgaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 540  
cacaatgcca agaccaagcc caggaggag cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600  
gtgctgaccg tgctgcacca ggattgctg aacggcaagg agtacaagt taaggtgtcc 660  
aacaaggccc tgctgcccc tatcgagaaa accatcagca aggccaagg ccagcccaga 720

gagccccagg tgiacacct gccccctagc agagatgagc tgaccaagaa ccagggtgcc 780  
ctgacctgcc tggatgaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac 840  
ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga tggcagcttc 900

tccctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
tgctccgtga tgcacgagc cctgcacaat cactacaccc agaagagcct gacccgtgcc 1020  
cctggcaagg aggtggacga gacctactg cccaaggagt tcaacgccga gaccttcacc 1080  
ttccacgccg acgacatcca gatgaccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 1140  
gacctgtca ccatcacttg ccgggcaagt cagtggattg gtctgagtt aaagtggtag 1200  
cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc ctgatctatc atggttccat ttgcaaagt 1260  
gggtcccat cactttcag tggcagtga tctgggacag acttactct caccatcagc 1320  
agtctgaac ctgaagattt tgctacgtac tactgtcaac agtatatga ttatcctgag 1380

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgt 1416

<210> 12

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 12

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagt gcaaggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatal gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgtgctagc acccacacct gccccctg cctgcccc 360  
gagctgtgg gagggcccag cgtgttctg tccccccca agcctaagga caccctgatg 420  
atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 480  
gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 540  
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 600  
tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtgtccaaca aggcctgcc tgccctatc 660

gagaaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 720

cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 780  
taccaccagc acatgcctgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 840  
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagca gctgaccgtg 900  
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 960  
cacaatcact acaccagaa gagectgagc ctgtccctg gcaaggaggt ggacgagacc 1020  
tacgtgcccaggagttaa cgccgagacc ttcaccttcc acgccgacga catccagatg 1080  
accagtctc catcctccct gtctgcatct gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg 1140  
gcaagtcagt ggattggctc tgagttaaag tggtaggacc agaaaccagg gaaagccct 1200

aagtcctga tctatcatgg ttccattttg caaagtgggg tccatcacg tttcagtggc 1260  
agtggatctg ggacagactt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgct 1320  
acgtactact gtcaacagta tatgtattat cctcatcagt tcggccaagg gaccaaggtg 1380  
gaaatcaaac gt 1392

<210> 13

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AAAS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 13

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatc gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgtgccgct gctagcacc acacctgccc cccctgcct 360  
gccccgagc tgetgggagg cccagcgtg ttcctgttcc ccccaagcc taaggacacc 420  
ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc tgtgtggtgg tggatgtgag ccacaggagc 480  
cctgaggtga agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag 540

cccaggagg agcagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 600



caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgcc 660  
 cctatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagccca gagagcccca ggtgtacacc 720  
 ctgcccccta gcagagatga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctgggtgaag 780  
 ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 840  
 tacaagacca cccccctgt gctggacagc gatggcagct tcttcctgta cagcaagctg 900  
 accgtggaca agagcagatg gcagcagggc aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag 960  
 gccctgcaca atcactacac ccagaagagc ctgagcctgt cccctggcaa ggaggtggac 1020

gagacctacg tgcccaagga gttcaacgcc gagaccttca ccttccacgc cgacgacatc 1080  
 cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagaccgtgt caccatcact 1140  
 tgccgggcaa gtcagtggat tggctctgag ttaaagtgg accagcagaa accagggaaa 1200  
 gcccctaagc tctgatcta tcatggttcc attttgcaaa gtgggggtccc atcacgtttc 1260  
 agtggcagtg gatctgggac agacttcact ctcacatca gcagtcctga acctgaagat 1320  
 tttgctacgt actactgtca acagtatatg tattatcttc atacgttcgg ccaagggacc 1380  
 aaggtggaaa tcaaacgt 1398

<210

> 14

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-251 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 14

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
 atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccatit tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctgagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtgctagc acccacacct gccccccctg cctgcccc 360  
 gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg ttcccccca agcctaagga caccctgatg 420  
 atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 480  
 gtgaagtta acttgtagct ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 540  
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggat 600

tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag gtgtccaaca aggccttgcc tgcccctatc 660  
gagaaaaacca tcagcaaggc caagggccag cccagagagc cccaggtgta caccctgccc 720  
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 780

taccccgagc acatcgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 840  
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 900  
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 960  
cacaatcact acaccagaa gaggctgagc ctgtccctg gcaaggaggt ggacgagacc 1020  
tacgtgccc aggagttcaa cgccgagacc ttcaccttcc acgccgacga catccagatg 1080  
accagttct catcctccct gtctgcatct gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg 1140  
gcaagtcagt ggattggtcc tgagttaaag tggtagcagc agaaaccagg gaaagccct 1200  
aagtcctga tctatcatgg ttccattttg caaagtgggg tccatcacg tttcagtgcc 1260

agtggatctg ggacagactt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga agattttgct 1320  
acgtactact gtcaacagta tatgtattat cctgagacgt tcggccaagg gaccaaggtg 1380  
gaaatcaaac gt 1392

<210> 15

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251-AAAS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-251 Vk-Vk d-Fc-dAb

<400> 15

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctgagac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgtgccgt gctagcacc acactgccc cccctgccct 360  
gccccgagc tgctgggagg cccagcgtg ttctgttcc ccccaagcc taaggacacc 420  
ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc tgtgtggtgg tggatgtgag ccacaggac 480  
cctgaggtga agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag 540

cccagggagg agcagtacaa cagcacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 600

caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag tgtaagggtt ccaacaaggc cctgcctgcc 660  
cctatcgaga aaaccatcag caaggccaag ggccagccca gagagcccca ggtgtacacc 720  
ctgcccccta gcagagatga gctgaccaag aaccagggtgt ccctgacctg cctgggtgaag 780  
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca acggccagcc cgagaacaac 840  
tacaagacca cccccctgt gctggacagc gatggcagct tcttcctgta cagcaagctg 900  
accgtggaca agagcagatg gcagcagggc aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag 960  
gccctgcaca atcactacac ccagaagagc ctgagcctgt cccctggcaa ggaggtggac 1020  
gagacctacg tgcccaagga gttcaacgcc gagaccttca ccttcacgc cgacgacatc 1080

cagatgacc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagaccgtgt caccatcact 1140  
tgccgggcaa gtcagtggat tggctctgag ttaaagggtt accagcagaa accagggaaa 1200  
gcccctaagc tctgatcta tcatggttcc attttgcaa gtggggtccc atcacgttcc 1260  
agtggcagtg gatctgggac agacttcact ctaccatca gcagtctga acctgaagat 1320  
tttgctacgt actactgtca acagtatatg tattatcctg agacgttcgg ccaagggacc 1380  
aaggtggaaa tcaaacgt 1398

<210> 16

<211> 1068

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin

Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 16

gctagcacc acacctgcc cccctgccct gcccccgagc tgctgggagg cccagcgtg 60  
ttcctgttcc ccccaagcc taaggacacc ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc 120  
tgtgtggtgg tggatgtgag ccacaggac cctgaggtga agttcaactg gtacgtggac 180  
ggcgtggagg tgcacaatgc caagaccaag cccagggagg agcagtacaa cagcacctac 240  
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag 300  
tgtaagggtt ccaacaaggc cctgcctgcc cctatcgaga aaaccatcag caaggccaag 360

ggccagccca gagagcccca ggtgtacacc ctgcccccta gcagagatga gctgaccaag 420  
aaccagggtt ccctgacctg cctgggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 480

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 540  
 gatggcagct ttttctgta cagcaagctg accgtggaca agagcagatg gcagcagggc 600  
 aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagagc 660  
 ctgagcctgt cccctggcaa ggaggtggac gagacctacg tgcccaagga gttaacgcc 720  
 gagaccttca ctttcacgc cgacgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 780  
 gcatctgtag gagaccgtgt caccatcact tgccgggcaa gtcagtggat tggctctgag 840

ttaaagtgt accagcagaa accagggaaa gccctaagc tcctgatcta tcatggttcc 900  
 attttgcaaa gtgggtccc atcacgtttc agtggcagtg gatctgggac agacttcact 960  
 ctccacctca gcagtctgca acctgaagat ttgctacgt actactgtca acagtatatg 1020  
 tattatctc atacgttcgg ccaaggagacc aaggtggaaa tcaaacgt 1068

<210> 17

<211> 1062

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin

Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 17

accacacct gccccctg cctgcccc gagctgtgg gagggccag cgtgttctg 60

ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa ccccgaggt gacctgtgtg 120  
 gtggtggatg tgagccagca ggacctgag gtgaagtca actggtacgt ggacggcgtg 180  
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 240  
 gtgtccgtgc tgaccgtgtc gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaa 300  
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 360  
 ccagagagc ccaggtgta caccctgcc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 420  
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccagcgc acatcgccgt ggagtgggag 480  
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgtggc 540

agctttcttc tgiacagca gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 600  
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gacctgagc 660  
 ctgtccctg gcaaggaggt ggacgagacc tacgtgcca aggagttaa cggcagagacc 720  
 ttcaccttc acgcccagca catccagatg acccagctc catctccct gtctgcatc 780  
 gtaggagacc gtgtcaccat cacttgccgg gcaagtcagt ggattgttcc tgagttaaag 840

tggtaccagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatcatgg ttccattttg 900  
 caaagtgggg tcccatcacg tttcagtggc agtggatctg ggacagactt cactctcacc 960  
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtcaacagta tatgtattat 1020

cctcatacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gt 1062

<210> 18

<211> 1068

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (Albumin  
 Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 18

gctagcacc acacctgccc cccctgccct gcccccgagc tgctgggagg cccagcgtg 60  
 ttctgttcc cccccaagcc taaggacacc ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc 120  
 tgtgtggtgg tggatgtgag ccacaggagc cctgaggtga agttcaactg gtacgtggac 180  
 ggcgaggagg tgcacaatgc caagaccaag cccaggaggagg agcagtacaa cagcacctac 240

cggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag 300  
 tgtaagggtg ccaacaagcc cctgcctgcc cctatcgaga aaaccatcag caaggccaag 360  
 ggccagccca gagagcccca ggtgtacacc ctgcccccta gcagagatga gctgaccaag 420  
 aaccagggtg cctgacctg cctggtgaag ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag 480  
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 540  
 gatggcagct ttttctgta cagcaagctg accgtggaca agagcagatg gcagcagggc 600  
 aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gcctgcaca atcactacac ccagaagagc 660  
 ctgagcctgt cccctggcaa ggaggtggac gagacctacg tgcccaagga gttcaacgcc 720

gagaccttca ctttccagc cgacgacatc cagatgacce agtctccatc ctccctgtct 780  
 gcatctgtag gagaccgtgt caccatcact tgccgggcaa gtcagtggat tggctctgag 840  
 ttaaagtgtg accagcagaa accagggaag gccctaagc tctgatcta tcatggttcc 900  
 attttgcaaa gtggggtccc atcacgtttc agtggcagtg gatctgggac agacttcact 960  
 ctccacctca gcagtctgca acctgaagat ttgtctacgt actactgtca acagtatatg 1020  
 tattatcctg agacgttcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgt 1068

<210> 19

<211> 1062

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (Albumin

Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 19

accacacact gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 60  
 ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 120  
 gtggtggatg tgagccacga ggacctgag gtgaagtca actggtacgt ggacggcgtg 180  
 gagggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 240  
 gtgtccgtgc tgacctgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgttaag 300  
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 360  
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 420

gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 480  
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 540  
 agtttcttc tgtacagcaa gctgacctg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 600  
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gacgtgagc 660  
 ctgtccctg gcaaggaggt ggacgagacc tacgtgcca aggagttaa cgccgagacc 720  
 ttcaccttc acgccagca catccagatg acccagtct catcctcct gtctgcatct 780  
 gtaggagacc gtgtcacat cacttgccgg gcaagtcagt ggattggtcc tgagttaaag 840  
 tggtagcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatcatgg ttccattttg 900

caaagtgggg tcccatcacg ttccagtggc agtggatctg ggacagactt cactctcacc 960  
 atcagcagtc tgcaacctga agattttgct acgtactact gtcaacagta tatgtattat 1020  
 cctgagacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gt 1062

<210> 20

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (TVAAPS

Linker) dAb-Fc

<400> 20

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccatit tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgtaccgtc gccgtccta gcaccacac ctgccccccc 360  
tgccctgccc ccgagctgct gggcggacct agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 420  
gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgagccac 480  
gaggacctg aagtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaagtga caacccaag 540  
accaagccc gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgacctg 600

ctgcaccagg attggtgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 660  
cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctagaga gccccaggtc 720  
tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 780  
gtgaagggtc tctaccccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 840  
aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 900  
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg 960  
cagaggccc tgcacaatca ctaccccag aagagtctga gcctgtcccc tggcaag 1017  
<210> 21

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-232 dAb (TVAAPS

Linker) dAb-Fc

<400> 21

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa gttgtagca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccatit tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctgagac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgtaccgtc gccgtccta gcaccacac ctgccccccc 360



tgccctgccc ccgagctgct gggcggacct agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 420  
gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgagccac 480  
gaggacctg aagtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag 540  
accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgacctg 600  
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 660  
cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctagaga gccccaggtc 720  
tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 780  
gtgaagggt tctacccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 840

aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 900  
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 960  
cagaggccc tgcacaatca ctacaccag aagagtctga gcctgtcccc tggcaag 1017

<210> 22

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-236 dAb (TVAAPS  
Linker) dAb-Fc

<400> 22

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctaagac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgtaccgtc gccgtccta gcacccacac ctgccccccc 360  
tgccctgccc ccgagctgct gggcggacct agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 420  
gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgagccac 480  
gaggacctg aagtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag 540  
accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgacctg 600

ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 660  
cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctagaga gccccaggtc 720  
tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 780

gtgaagggt tctacccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 840  
aacaactaca agaccacccc cctgtgctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 900  
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 960  
cacgaggccc tgcacaatca ctacaccag aagagtctga gcctgtcccc tggcaag 1017  
<210> 23

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (TVAAPS  
Linker) dAb-Fc

<400> 23

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttcattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctgagac gttcgccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgtaccgtc gccgtccta gcaccacac ctgcccccc 360

tgccctgccc ccgagctgct gggcggacct agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 420  
gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tggtagtgga tgtgagccac 480  
gaggacctg aagtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag 540  
accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgaccgtg 600  
ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 660  
cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agcctagaga gccccaggtc 720  
tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 780  
gtgaagggt tctacccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 840

aacaactaca agaccacccc cctgtgctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 900  
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 960  
cacgaggccc tgcacaatca ctacaccag aagagtctga gcctgtcccc tggcaag 1017  
<210> 24

<211> 1017

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-255 dAb (TVAAPS

Linker) dAb-Fc

<400> 24

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctaagac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgtaccgtc gccgctccta gcaccacac ctgcccccc 360  
tgccctgccc ccgagctgct gggcggacct agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 420  
gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tggtagtgga tgtgagccac 480  
gaggacctg aagtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaaagtga caacccaag 540  
accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgaccgtg 600

ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 660  
cctgccccta tcgaaaaac catcagcaag gccaaaggcc agcctagaga gccccaggtc 720  
tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 780  
gtgaagggtt tctacccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 840  
aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 900  
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 960  
cacgagccc tgcacaatca ctacaccag aagagtctga gcctgtcccc tggcaag 1017

<210> 25

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-AS Linker-Fc-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 25

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
agctgcgcgc ccagcggctt caccttcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
gcccagacgc tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccac 360  
acctgcccc cctgccctgc ccccagctg ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 420  
cccaagccta aggacaccct gatgatcagc agaaccccc aggtgacctg tgtggtggtg 480  
gatgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 540  
cacaatgcca agaccaagcc caggaggag cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600  
gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg aacggcaagg agtacaagt taagggtgcc 660  
aacaaggccc tgctgcccc tatcgagaaa accatcagca aggccaagg ccagcccaga 720  
gagccccagg tgtacacct gccccctagc agagatgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780

ctgacctgcc tggtaagggt cttctacccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaac 840  
ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga tggcagcttc 900  
ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agcagatggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
tgctccgtga tgcagagge cctgcacaat cactacccc agaagagcct gagcctgtcc 1020  
cctggcaagg gatctaccgt ggcagacca tcaggatcta ccgtggcagc accatcaggt 1080  
tcaacagtag ctgtccttc tggatccgac atccagatga cccagtctcc atcctccctg 1140  
tctgcatctg taggagaccg tgctaccatc acttgccggg caagtcagt gattggtcct 1200  
gagttaaagt ggtaccagca gaaaccagg aaagccccta agtcctgat ctatcatggt 1260

tccattttgc aaagtgggt cccatcacgt ttcagtggca gtggatctgg gacagacttc 1320  
actctacca tcagcagct gcaacctgaa gatcttgcta cgtactactg tcaacagtat 1380  
atgtattatc ctcatagtt cggccaagg accaaggtgg aaatcaaagc t 1431

<210> 26

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-HingeIgG1Linker-Fc-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 26

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactetca ccatcagcag tetgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaatcaa acgtgtggag cctaagtcct ctgacaagac ccacacctgc 360

ccccctgcc ctgccccga gctgtctgga ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag 420

cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg 480

agccacgagg accctgaggt gaagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat 540

gccaagacca agcccaggga ggagcagtag aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 600

accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag 660

gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc cagagagccc 720

caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc 780

tgcttggtga agggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caacggccag 840

cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg 900

tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc 960

gtgatgcacg aggccctgca caatcactac acccagaaga gcctgagcct gtccctggc 1020

aagggatcta ccgtggcagc accatcagga tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca 1080

gtagctgctc cttctggatc cgacatccag atgaccaggt ctccatctc cctgtctgca 1140

tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc cgggcaagtc agtggattgg tcctgagtta 1200

aagtgtacc agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctatca tggttccatt 1260

ttgcaaagtg ggttccatc acgtttcagt ggcagtggat ctgggacaga cttactctc 1320

accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt gctacgtact actgtcaaca gtatatgtat 1380

tatcctcata cgttcgcca agggaccaag gtggaaatca aacgt 1425

<210> 27

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> DT02-K-044-085-AS-Fc (H112A)-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 27

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gtggattggt cctgagttaa agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa acgtgctagc accgccacct gccccccctg ccctgcccc 360

gagctgctgg gagggcccag cgtgttcttg tccccccca agcctaagga caccctgatg 420  
atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 480  
gtgaagtta acttgtagct ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 540  
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 600  
tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtgtccaaca aggcctgcc tgcccctatc 660  
gagaaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc cccaggtgta caccctgccc 720  
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 780  
taccaccg acatgccgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 840

accaccccc ctgtgctgga cagcgtggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 900  
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 960  
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtcccctg gcaagggatc taccgtggca 1020  
gcaccatcag gatctaccgt ggcagacca tcaggttcaa cagtagctgc tccttctgga 1080  
tccgacatcc agatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agaccgtgtc 1140  
accatcacti gccgggcaag tcagtggatt ggtcctgagt taaagtggta ccagcagaaa 1200  
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat catggttcca ttttcaaag tggggtccca 1260  
tcacgtttca gtggcagtg atctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 1320

cctgaagatt ttgctacgta ctactgtcaa cagtatatgt attatcctca tacgttcggc 1380  
caagggacca aggtggaaat caaacgt 1407

<210> 28

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AS-Fc (T113P)-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 28

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60  
atcacttgcc gggcaagtc gtggattggt cctgagttaa agtggtacca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgtgctagc acccacctt gccccccctg ccctgcccc 360  
gagctgctgg gagggccag cgtgttctg tcccccca agcctaagga caccctgatg 420  
atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgag 480  
gtgaagtta acttgtagt ggacggcgtg gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg 540  
gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 600  
tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtgtccaaca aggcctgcc tgcccctatc 660

gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag ccagagagc ccaggtgta caccctgccc 720  
cctagcagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc 780  
taccacgagc acatgcctg ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 840  
accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtacagaa gctgaccgtg 900  
gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg 960  
cacaatcact acaccagaa gagcctgagc ctgtccctg gcaagggatc taccgtggca 1020  
gcaccatcag gatctaccgt ggcagacca tcaggttaa cagtagctgc tccttctgga 1080  
tccgacatcc agatgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agaccgtgtc 1140

accatcactt gccgggcaag tcagtggatt ggtcctgagt taaagtggta ccagcagaaa 1200  
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat catggttcca ttttgcaaag tggggtccca 1260  
tcacgtttca gtggcagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagtctgcaa 1320  
cctgaagatt ttgctacgta ctactgtcaa cagtatatgt attatcctca tacgttcggc 1380  
caagggacca aggtggaaat caaacgt 1407

<210> 29

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593-Fc dAb-Fc

<400> 29

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
20 25 30  
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
115 120 125  
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

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

195 200 205  
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
210 215 220  
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
225 230 235 240  
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys



245 250 255  
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

260 265 270  
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

275 280 285  
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

290 295 300  
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

305 310 315 320  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

325 330 335  
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 30

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-Fc dAb-Fc

<400> 30

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

260 265 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340

<210> 31

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 31

Gln Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

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

180                      185                      190  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 195                      200                      205  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 210                      215                      220  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
 245                      250                      255  
  
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
 260                      265                      270  
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro  
 275                      280                      285  
 Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu  
 290                      295                      300  
 Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
 305                      310                      315                      320  
  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 325                      330                      335  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro  
 340                      345                      350  
 His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 355                      360                      365  
  
 <210> 32  
 <211> 365  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> C-terminal Fc fusion of K-044-232 dAb  
 (GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb  
  
 <400> 32

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

290 295 300

Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

<210> 33

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-236 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 33

Gln Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

|                                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
|---------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|
| 305                                         |     |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     |     | 315 |     |     |     |  |     | 320 |
| Gly                                         | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Ser | Leu | Gln |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |  | 335 |     |
| Pro                                         | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Tyr | Met | Tyr | Tyr | Pro |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |  | 350 |     |
| Lys                                         | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 355 |     |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     |  | 365 |     |
| <210> 34                                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <211> 365                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <212> PRT                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <213> Artificial Sequence                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <220>                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <223> C-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| (GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| <400> 34                                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| Gln                                         | Ala | Ser | Ser | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro |  |     |     |
| 1                                           |     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |  |     |     |
| Glu                                         | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |  | 30  |     |
| Asp                                         | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |  | 45  |     |
| Asp                                         | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     |  | 60  |     |
|                                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |
| Gly                                         | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     |  | 80  |     |
| Asn                                         | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |  | 95  |     |
| Trp                                         | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |  | 110 |     |
| Pro                                         | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |  |     |     |
|                                             |     |     |     |     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |  | 125 |     |



Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
130 135 140  
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
145 150 155 160  
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
165 170 175  
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
180 185 190  
  
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
195 200 205  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
210 215 220  
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
225 230 235 240  
Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
245 250 255  
  
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
260 265 270  
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro  
275 280 285  
Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu  
290 295 300  
Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
305 310 315 320  
  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
325 330 335  
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro  
340 345 350  
Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
355 360 365

<210> 35

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-255 dAb

(GS(TVAAPSGS)x3 Linker) Fc-dAb

<400> 35

Gln Ala Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

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

180 185 190

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

195                      200                      205  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 210                      215                      220  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
 225                      230                      235                      240  
 Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
 245                      250                      255  
  
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val  
 260                      265                      270  
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro  
 275                      280                      285  
 Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu  
 290                      295                      300  
 Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
 305                      310                      315                      320  
  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 325                      330                      335  
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro  
 340                      345                      350  
 Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 355                      360                      365  
  
 <210> 36  
 <211> 340  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> N-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (AAAS  
 Linker) dAb-Fc  
  
 <400> 36  
 Glu Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile

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

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

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 325 330 335  
 Ser Pro Gly Lys  
 340

<210> 37

<211> 340

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-255 dAb (AAAS

Linker) dAb-Fc

<400> 37

Glu Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile

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

85 90 95  
 Tyr Pro Lys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala  
 100 105 110

Ala Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
115 120 125  
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
130 135 140  
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
145 150 155 160  
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
165 170 175  
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
180 185 190  
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
195 200 205  
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
210 215 220  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
225 230 235 240  
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
245 250 255  
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
260 265 270  
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
275 280 285  
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
290 295 300  
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
305 310 315 320  
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
325 330 335  
Ser Pro Gly Lys  
340

<210> 38

<

211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 38

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
|                                                                 |     |     |     |
| Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr |     |     |     |
| 370                                                             | 375 | 380 |     |
| Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr |     |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 | 400 |
| Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser |     |     |     |
| 405                                                             | 410 | 415 |     |
| Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly |     |     |     |
| 420                                                             | 425 | 430 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala |     |     |     |
| 435                                                             | 440 | 445 |     |



Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln  
450 455 460

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
465 470

<210> 39

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-251 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 39

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
20 25 30

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

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
130 135 140

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

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
165 170 175

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
225 230 235 240

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
245 250 255

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
260 265 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
290 295 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys  
340 345 350

Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met  
355 360 365

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr  
370 375 380

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr  
385 390 395 400

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

405 410 415  
Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

420 425 430  
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

435 440 445

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln  
450 455 460

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

465 470

<210> 40

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 40

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30

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

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His  
85 90 95

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

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
|                                                                 |     |     |     |
| Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp  
370 375 380

Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
385 390 395 400

Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser  
405 410 415

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
420 425 430

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met  
435 440 445

Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
450 455 460

<210> 41

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AAAS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-085 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 41

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30

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

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His  
85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr

340 345 350  
Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

355 360 365  
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

370 375 380  
Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

385 390 395 400  
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val

405 410 415  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

420 425 430  
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

435 440 445  
Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

450 455 460  
Lys Arg

465

<210> 42

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251-AS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-251 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 42

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

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



Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
305 310 315 320

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu  
325 330 335

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr  
340 345 350

Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
355 360 365

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp  
370 375 380

Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
385 390 395 400

Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser  
405 410 415

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
420 425 430

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met  
435 440 445

Tyr Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
450 455 460

<210> 43

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251-AAAS Linker-Fc-Albumin Domain 3

Linker-DT02-K-044-251 Vk-Vk dAb-Fc-dAb

<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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30  
 Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu  
  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala Ser  
 100 105 110  
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 130 135 140  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
  
 145 150 155 160  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 165 170 175  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 180 185 190  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 195 200 205  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
  
 210 215 220  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 225 230 235 240  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 245 250 255  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr

340 345 350

Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

355 360 365

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

370 375 380

Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

450 455 460

Lys Arg

465

<210> 44

<211> 356

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin

Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 44

Ala Ser 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 Asp 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 Asn 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 Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala

225 230 235 240

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

245 250 255

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

260 265 270

Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Gly | Val | Pro | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     |     |     |     |     | 315 |     |  |  |
| Leu | Thr | Ile | Ser | Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     |     | 330 |     |     |  |  |
| Gln | Gln | Tyr | Met | Tyr | Tyr | Pro | His | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |  |  |
| Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 350 |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 355 |  |  |

<210> 45

<211> 354

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin

Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 45

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

50                                      55                                      60  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
                                     85                                      90                                      95  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
                                     100                                      105                                      110  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                                     115                                      120                                      125  
  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                                     130                                      135                                      140  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
                                     165                                      170                                      175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
                                     180                                      185                                      190  
  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
                                     195                                      200                                      205  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                                     210                                      215                                      220  
 Lys Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
                                     245                                      250                                      255  
  
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
                                     260                                      265                                      270  
 Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                                     275                                      280                                      285  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val  
                                     290                                      295                                      300

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
305 310 315 320

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
325 330 335  
Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
340 345 350

Lys Arg

<210> 46

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (Albumin  
Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 46

Ala Ser 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 Asp 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 Asn 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 Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala

225 230 235 240

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro

245 250 255

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

260 265 270

Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val

340 345 350

Glu Ile Lys Arg

355

<210> 47



<211> 354

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (Albumin

Domain 3 Linker) Fc-dAb

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Glu | Val | Asp | Glu | Thr | Tyr | Val | Pro | Lys | Glu | Phe | Asn | Ala | Glu | Thr |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Phe | Thr | Phe | His | Ala | Asp | Asp | Ile | Gln | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Ser | Ser |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Ser | Ala | Ser | Val | Gly | Asp | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Arg | Ala | Ser |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Trp | Ile | Gly | Pro | Glu | Leu | Lys | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys |
| 275 |     |     |     | 280 |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | His | Gly | Ser | Ile | Leu | Gln | Ser | Gly | Val |
| 290 |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |     |     |
| Ile | Ser | Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Phe | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln |
| 325 |     |     |     | 330 |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |     |     |

Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
340 345 350  
Lys Arg

<210> 48

&lt;211&gt; 339

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (TVAAPS  
Linker) dAb-Fc

<400> 48

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270  
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

275 280 285  
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

290 295 300  
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

305 310 315 320  
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

325 330 335  
Pro Gly Lys

<210> 49

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-232 dAb (TVAAPS  
Linker) dAb-Fc

<400> 49

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30

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

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu  
85 90 95

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

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Pro Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Pro Gly Lys                                                     |     |     |     |

<210> 50

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-236 dAb (TVAAPS  
Linker) dAb-Fc

<400> 50

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30  
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Lys

85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110  
Pro Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

115 120 125  
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

130 135 140  
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

145 150 155 160  
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

165 170 175  
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

180 185 190

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

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

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

325 330 335  
Pro Gly Lys

<210> 51

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-251 dAb (TVAAPS

Linker) dAb-Fc

<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 Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
|     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |     |  |  |
| Leu | Lys | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile |     |  |  |
| 35  |     |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Tyr | His | Gly | Ser | Ile | 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 | Tyr | Met | Tyr | Tyr | Pro | Glu |     |  |  |
| 85  |     |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |     |     |  |  |
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg | Thr | Val | Ala | Ala |     |  |  |
| 100 |     |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |     |  |  |
| Pro | Ser | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly |     |  |  |
| 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |  |  |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |     |  |  |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |  |  |
| Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |     |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |     |  |  |
| 165 |     |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |     |     |  |  |
| His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr |     |  |  |
| 180 |     |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |     |     |  |  |
| Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly |     |  |  |
| 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |  |  |
| Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile |     |  |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val |     |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |
| Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser |     |  |  |
| 245 |     |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |     |     |     |  |  |
| Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu |     |  |  |
| 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |  |  |



Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
275 280 285

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
290 295 300

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
305 310 315 320

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
325 330 335

Pro Gly Lys

<210> 52

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-255 dAb (TVAAPS

Linker) dAb-Fc

<400> 52

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30

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

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Lys  
85 90 95

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

Pro Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
130 135 140

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

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
165 170 175

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
180 185 190

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
195 200 205

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
210 215 220

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
225 230 235 240

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
245 250 255

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
260 265 270

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
275 280 285

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
290 295 300

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
305 310 315 320

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
325 330 335

Pro Gly Lys

<210> 53

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597-AS Linker-Fc-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205  
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

210 215 220  
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
225 230 235 240  
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
245 250 255  
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
260 265 270  
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

275 280 285  
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
290 295 300  
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
305 310 315 320  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
325 330 335  
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly

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

405 410 415  
Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
420 425 430  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
435 440 445

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

450

455

460

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

465

470

475

<210> 54

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-HingeIgG1Linker-Fc-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 54

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20

25

30

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

35

40

45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp

355 360 365

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

370 375 380

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu

385 390 395 400

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

405 410 415  
His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

420 425 430  
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

435 440 445  
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr

450 455 460  
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

465 470 475

<210> 55

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AS-Fc (H112A)-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 55

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly

340 345 350

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



355 360 365  
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

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

435 440 445  
Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys  
450 455 460  
Val Glu Ile Lys Arg

465

<210> 56

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085-AS-Fc (T113P)-GS(TVAAPSGS)x3

Linker-DT02-K-044-085 Vh-Vk dAb-Fc-dAb

<400> 56

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30  
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr His Gly Ser Ile 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 | Tyr | Met | Tyr | Tyr | Pro | His |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg | Ala | Ser | Thr | His |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser |
| 275 |     |     |     | 280 |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg |
| 290 |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |     |     |
| Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |     |     |

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly  
325 330 335

Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly  
340 345 350

Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
355 360 365

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
370 375 380

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys  
385 390 395 400

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln  
405 410 415

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
420 425 430

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
435 440 445

Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys  
450 455 460

Val Glu Ile Lys Arg

465

<210> 57

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> AAAS Linker (N-terminal Linker)

<400> 57

gcggccgcta gc

12

<210> 58

<211> 6

<212> DNA

<213> Human

<400> 58  
gctagc 6  
<210> 59  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> Human  
<400> 59  
accgtcgccg ctcctagc 18  
<210> 60  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Human  
<400> 60  
gtggagccta agtcttctga caag 24  
<210> 61  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> Human  
<400> 61  
gagctcaaaa cccacttgg tgacaca 27  
<210> 62  
<211> 54  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<223> Fibronectin x3 Linker (N-terminal Linker)  
<400> 62  
accggattag acagtccac aggtctcgat tcacctactg gcttagactc tcca 54  
<210> 63  
<211> 72  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220>  
<

223> Fibronectin x4 Linker (N-terminal Linker)

<400> 63

accggattag acagtcaccac aggtctcgat tcacctactg gcttagactc tccaaccggc 60

ctggacagcc cc 72

<210> 64

<211> 675

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H2A IgG1 Fc

<400> 64

accgccacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 60

ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 120

gtggtggatg tgagccacga ggacctgag gtgaagtca actggtacgt ggacggcgtg 180

gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 240

gltgtccgtgc tgacctgct gcaccaggat tggtgaacg gcaaggagta caagtgttaag 300

gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 360

cccagagagc cccagggtga caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 420

gltgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 480

agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 540

agctttcttc tglacagaa gctgacctg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 600

ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gacccctgagc 660

ctgtcccctg gcaag 675

<210> 65

<211> 675

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> T3P IgG1 Fc

<400> 65

accacacctt gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 60

ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 120

gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 180  
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 240  
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgttaag 300

gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 360  
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 420  
gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 480  
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 540  
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 600  
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa ggcctgagc 660  
ctgtccctg gcaag 675

<210> 66

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ((GS(TVAAPSGS)x3)) Linker (C-terminal Linker)

<400> 66

ggatctaccg tggcagcacc atcaggatct accgtggcag caccatcagg ttcaacagta 60  
gtgtctcctt ctggatcc 78

<210> 67

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibronectin x3 Linker (C-terminal Linker)

<400> 67

accggattag acagtccac aggtctcgat tcacctactg gcttagactc tcca 54

<210> 68

<211> 72

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibronectin x4 Linker (C-terminal Linker)

<400> 68

accggattag acagtccac aggtctcgat tcacctactg gcttagactc tccaaccgac 60  
ctggacagcc cc 72

<210> 69

<211> 57

<212> DNA

<213> Human

<400> 69

cacaaggacg acaaccccaa cctgcccagg ctggtgagge ccgaggtgga cgtgatg 57

<210> 70

<211> 63

<212> DNA

<213> Human

<400> 70

gagaacgacg agatgccgc cgacctgcc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag 60  
gac 63

<210> 71

<211> 63

<212> DNA

<213> Human

<400> 71

gaggtggacg agacctacgt gccaaggag ttcaacgcc agaccttcac ctccacgcc 60  
gac 63

<210> 72

<211> 48

<212> DNA

<213> Human

<400> 72

gaggtggacg agacctacgt gccaaggag ttcaacgcc agaccttc 48

<210> 73

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Gly4Ser 3x Linker (C-terminal Linker)

<400> 73

ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggtcg 45

<210> 74

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Gly4Ser 4x Linker (C-terminal Linker)

<400> 74

ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggcagc ggcggtggcg ggtcgggtgg aggcggttca 60

<210> 75

<211> 120

<212> DNA

<213> Human

<400> 75

aaagaagcgg cggcgaaaga agcggcggcg aaagaagcgg ccgccaagga gctggccgcc 60

aaggaggccg ccgccaagga ggccgccgcc aaggaggccg ccgccaagga attggccgca 120

<210> 76

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> AAAS Linker (N-terminal Linker)

<

<400> 76

Ala Ala Ala Ser

1

<210> 77

<211> 2

<212> PRT



<213> Human

<400> 77

Ala Ser

1

<210> 78

<211> 6

<212> PRT

<213> Human

<400> 78

Thr Val Ala Ala Pro Ser

1 5

<210> 79

<211> 8

<212> PRT

<213> Human

<400> 79

Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Human

<400> 80

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr

1 5

<210> 81

<211

> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibronectin x3 Linker (N-terminal Linker)

<400> 81

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

1 5 10 15

Ser Pro

<210> 82

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibronectin x4 Linker (N-terminal Linker)

<400> 82

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

1 5 10 15

Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro

20

<210> 83

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> H2A IgG1 Fc

<400> 83

Thr Ala Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 115 120 125  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 165 170 175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 180 185 190  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 195 200 205  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215 220  
 Lys  
 225  
 <210> 84  
 <211> 225  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> T3P IgG1 Fc  
 <400> 84

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

50                                      55                                      60  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
                                     85                                      90                                      95  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
                                     100                                      105                                      110  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                                     115                                      120                                      125  
  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                                     130                                      135                                      140  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
                                     165                                      170                                      175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
                                     180                                      185                                      190  
  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
                                     195                                      200                                      205  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                                     210                                      215                                      220  
 Lys  
 225  
 <210> 85  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> ((GS(TVAAPSGS)x3)) Linker (C-terminal Linker)  
 <400> 85  
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser

1 5 10 15

Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser

20 25

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibronectin x3 Linker (C-terminal Linker)

<400> 86

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

1 5 10 15

Ser Pro

<210> 87

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibronectin x4 Linker (C-terminal Linker)

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro

20

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

<213> Human

<400> 88

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val

1 5 10 15

Asp Val Met

<210> 89

<211> 21

<212> PRT

<213> Natural

<400> 89

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe

1 5 10 15

Val Glu Ser Lys Asp

20

<210> 90

<211> 21

<212> PRT

<213> Human

<400> 90

Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe

1 5 10 15

Thr Phe His Ala Asp

20

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Human

<400> 91

Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Gly4Ser 3x Linker (C-terminal Linker)

<400> 92

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

1 5 10 15

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Gly4Ser 4x Linker (C-terminal Linker)

<400> 93

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> 94

<211> 40

<212> PRT

<213> Human

<400> 94

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Leu Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

20 25 30

Ala Ala Ala Lys Glu Leu Ala Ala

35 40

<210> 95

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593 dAb

<400> 95

gaggtgcagc tgttggtgtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag gcttatccga tgatgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtttcagag atttcgcctt cgggttctta tacatactac 180  
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgtgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagatcct 300  
cggaagttag actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 96

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb

<400> 96

gaggtgcagc tgctggtgc tggcggcggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgcgc ccagcggcctt caccitcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
gccgacagcg tgaaggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc 348

<210> 97

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085 dAb

<400> 97

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctcatac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa acgt 324

<210> 98

<211> 324

<212> DNA



<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-232 dAb

<400> 98

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctgagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgt 324

<210> 99

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-236 dAb

<400> 99

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctaagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgt 324

<210> 100

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251 dAb

<400> 100

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtgggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccatit tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagt ggcagtgatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctgagac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgt 324

<210> 101

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-255 dAb

<400> 101

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt cctgagttaa agtggtagca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat ggttccatit tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 cgtttcagt ggcagtgatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240  
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatgtatt atcctaagac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa acgt 324

<210> 102

<211> 675

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fc IgG1

<400> 102

accacacact gccccccctg cctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 60

ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 120  
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtta actggtacgt ggacggcgtg 180  
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 240  
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtatg 300  
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gagaaaacca tcagcaagc caagggccag 360  
 cccagagagc cccaggtgta caccctgcc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 420  
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 480

agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga cagcgatggc 540

agctttcttc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 600

ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gaggctgagc 660

ctgtcccctg gcaag 675

<210> 103

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593 dAb

<400> 103

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb

<400> 104

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 105

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085 dAb

<400> 105

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-232 dAb

<400> 106

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu

85 90 95

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

100 105

<210> 107

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-236 dAb

<400> 107

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Lys

85 90 95

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

100 105

<210> 108

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251 dAb

<400> 108

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 109

<

211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-255 dAb

<400> 109

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30  
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro Lys  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 110

<211> 225

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fc IgG1 dAb

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys



225

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593 CDR1

<400> 111

Ala Tyr Pro Met Met

1 5

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593 CDR2

<400> 112

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

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-593 CDR3

<400> 113

Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr

1 5

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 CDR1

<400> 114

Ala Tyr Pro Met Met

1 5

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 CDR2

<400> 115

Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 CDR3

<400> 116

Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr

1 5

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085 CDR1

<400> 117

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085 CDR2

<400> 118

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-085 CDR3

<400> 119

Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr

1 5

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-232 CDR1

<400> 120

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Ser

1 5 10

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-232 CDR2

<400> 121

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-232 CDR3

<400> 122

Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu Thr

1 5

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-236 CDR1

<400> 123

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Ser

1 5 10

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-236 CDR2

<400> 124

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-236 CDR3

<400> 125

Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro Lys Thr

1 5

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251 CDR1

<400> 126

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251 CDR2

<400> 127

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-251 CDR3

<400> 128

Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro Glu Thr

1 5

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-255 CDR1

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-255 CDR2

<400> 130

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DT02-K-044-255 CDR3

<400> 131

Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro Lys Thr

1 5

<210> 132

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb

((TGLDSP)<sub>x3</sub>).

<400> 132

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
agctgcgccg ccagcggtt caccitcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
ccttgtaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180  
gcagacagcg tgaaggcggt gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cacactgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgcgc caaggaccca 300  
cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac cggattagac 360  
agtccacag gtctcgattc acctactggc ttagactctc caaccacac ctgccccccc 420  
tgccctgccc cagagctgct gggcggacct agcgtgttcc tgttcccacc aaagcctaag 480  
gacaccctga tgatcagcag aacccccgag gtgacctgtg tgggtggtga tgtgagccac 540  
gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca caatgccaag 600  
accaagccca gggaggagca gtacaacagc acctaccggg tgggtgtccg gctgaccgtg 660  
ctgcaccagg attggtgaa cggcaaggag tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg 720

cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gcccaaggcc agcccagaga gccccaggtg 780  
tacaccctgc ccctagcag aaatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg 840  
gtgaagggtc tctaccccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag 900  
aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc 960  
aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg ctccgtgatg 1020  
cacgaggccc tgcacaatca ctaccccag aagagcctga gcctgtcccc tggcaag 1077

<210> 133

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb

(TGLDSP)x3 T113P mutation Fc).

<400> 133

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
agctgcgccg ccagcggtt caccitcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
ccttgcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180  
gccgacagcg tgaaggcggt gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac gggtctggac 360

agtcgactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccaccc ttgcccccc 420

tgccctgccc ccgagctgct gggaggcccc agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 480

gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgagccac 540

gaggacctg aagtgaagtt caactggtac gtggacggcg tggaaagtga caacccaag 600

accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgaccgtg 660

ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 720

cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctagaga gccccaggtc 780

tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 840

gtgaagggt tctacccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 900

aacaactaca agaccacccc ccctgtgtg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 960

aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 1020

cacgaggccc tgcacaatca ctacaccag aagagcctga gcctgtcccc cggcaag 1077

<210> 134

<211> 1095

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb

(TGLDSP)x4 T113P mutation Fc).

<400> 134

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggtt caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac gggtctggac 360

agtcgactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccggctt agatagcccc 420

accacccctt gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 480

ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagga cccccgaagt gacctgcgtg 540

gtggtggatg tgagccacga ggacctgaa gtgaagtca actggtacgt ggacggcgtg 600



gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggagcagt acaacagcac ctaccgcgtg 660  
 gtgtctgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaaa 720  
 gtgagcaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 780  
 cctagagagc cccaggtcta caccctgcct ccctccagag atgagctgac caagaaccag 840  
 gtgtccctga cctgtctggt gaagggttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 900  
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 960  
 agctttcttc tgiactcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1020

ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa ggcctgagc 1080  
 ctgtccccc gcaag 1095

<210> 135

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

((TGLDSP)<sub>x4</sub>)

<400> 135

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgct ctgtgggaga cagggtgact 60  
 atcacctgca gggccagcca gtggattggc cccagctga agtggtatca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctaccac ggcagcatcc tgcagtccgg cgtgcctagc 180

aggtttctcag gcagcggcag cggcaccgac ttaccctca ccatcagcag cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tatatgtact accccacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa gagggtggag cctaagttt ctgacaagac ccacacctgc 360  
 cccccctgcc ctgcccaga gctgctggga ggaccagcg tgttcctgtt cccaccaag 420  
 cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc cccaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg 480  
 agccacgagg accctgaggt gaagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat 540  
 gccaagacca agcccaggga ggagcagtag aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 600  
 accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag 660

gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc cagagagccc 720  
 caggtgtaca cctgcccc tagcagagat gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc 780  
 tgcttggtga agggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatggccag 840  
 cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg 900

tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc 960  
 tlgatgcacg aggccctgca caatcactac acccagaaga gcctgagcct gtcccttgge 1020  
 aagaccggat tagacagtcc cacaggtctc gattcaccta ctggcttaga ctctccaacc 1080  
 ggcttgga gccccgacat ccagatgacc cagtctccat cctccctgtc tgcattctga 1140

ggagaccgtg tcaccatcac ttgccgggca agtcagtgga ttggtcctga gttaaagtgg 1200  
 taccagcaga aaccaggga agcccctaag ctctgatct atcatggttc catittgcaa 1260  
 agtgggttcc catcacgttt cagtggcagt ggatctggga cagacttcac tctcaccatc 1320  
 agcagtctgc aacctgaaga ttttctacg tactactgtc aacagtatat gtattatcct 1380  
 catacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaact 1419

<210> 136

<211> 1401

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> K-044-085 dAb N-(ASTHP linker) & C-terminal

((TGLDSP)<sub>x4</sub>)

<

400> 136

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcct ctgtgggaga cagggtgact 60  
 atcacctgca gggccagcca gtggattggc cccagctga agtggtatca gcagaagccc 120  
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctaccac ggcagcatcc tgcagtccgg cgtgcctagc 180  
 aggttctcag gcagcggcag cggcaccgac ttaccctca ccatcagcag cctgcagccc 240  
 gaggacttcg ccactacta ctgccagcag tatatgtact acccccacac cttcggccag 300  
 ggcaccaagg tggagatcaa gagggtagc acccacctt gccccccctg ccctgcccc 360  
 gagctgctgg gaggccccag cgtgttctctg ttcccccca agcctaagga caccctgatg 420

atcagcagga cccccgaagt gacctgcgtg gtggtggatg tgagccacga ggacctgaa 480  
 gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga 540  
 gaggagcagt acaacagcac ctaccgcgtg gtgtctgtgc tgaccgtgct gcaccaggat 600  
 ttgctgaacg gcaaggagta caagtgcaca gtgagcaaca aggcctgcc tgccctatc 660  
 gagaaaacca tcagcaaggc caaggccag cctagagagc cccaggtcta caccctgcct 720  
 ccctccagag atgagctgac caagaaccag gtgtccctga cctgtctggt gaagggttc 780  
 taccacagc acatgcctgt ggagtgggag agcaacggcc agcccagaa caactacaag 840

accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc agcttcttcc tgtactccaa gctgaccgtg 900

gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg 960

cacaatcact acaccagaa gagtctgagc ctgtccctg gcaagaccgg attagacagt 1020

cccacaggtc tcgattcacc tactggctta gactctccaa ccggcctgga cagccccgac 1080

atccagatga cccagtctcc atccctccctg tctgcatctg taggagaccg tgtcaccatc 1140

acttgccggg caagtcagtg gattggctct gagttaaagt ggtaccagca gaaaccaggg 1200

aaagccccta agctcctgat ctatcatggt tccattttgc aaagtggggt cccatcacgt 1260

ttcagtggca gtggatctgg gacagacttc actctacca tcagcagtct gcaacctgaa 1320

gattttgcta cgtactactg tcaacagtat atgtattatc ctcatagtt cggccaaggg 1380

accaaggtgg aaatcaaacg t 1401

<210> 137

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 137

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgcgc ccagcggtt caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180

gccgacagcg tgaaggcgcc gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac ggtgttgac 360

agtcgcactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccacac ctgccccccc 420

tgcctgccc ctgagctgct gggcgggacc agcgtgttcc tgttcccccc caagcccaag 480

gacacctga tgatcagccg gacccccgag gtgacctgcg tgggtggtgga cgtgagccac 540

gaggaccctg aggtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaggtgca caacccaag 600

accaagcccc gggaggaaca gtacaacagc acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg 660

ctgcaccagg actggctgaa cggaagaaga tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg 720

cctgccccca tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcccaggga accccaggtg 780

tacacccctgc cccccagccg ggacgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg 840  
gtgaagggt tctaccccg cgacatcgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 900  
aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc 960  
aagctgaccg tggacaagag ccggtggcag cagggcaacg tgttcagctg cagcgtgatg 1020  
cacgagggccc tgcacaacca ctacaccag aagagcctga gcctgtcccc cggcaagacc 1080  
ggattagaca gtcccacagg tctcgattca cctactggct tagactctcc aaccggcctg 1140  
gacagccccg acatccagat gacccagtct ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac 1200

cggtgcacca tcaattgccg ggcaagtcag tggattggtc ctgagttaaa gtggtaccag 1260  
cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatcatg gttccatttt gcaaagtggg 1320  
gtcccatcac gtttcagtgg cagtggatct gggacagact tcactctcac catcagcagt 1380  
ctgcaacctg aagattttgc tacgtactac tgtcaacagt atatgtatta tcctcatacg 1440  
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgt 1473

<210> 138

<211> 1443

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)<sub>x4</sub>)

<400> 138

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
agctgcgccg ccagcggctt caccttcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
cctggtaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180  
gcagacagcg tgaaggcgcc gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cacactgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgcgc caaggacca 300  
cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgt ggagcctaag 360  
tcttctgaca agaccacac ctgcccacc tgcctgccc cagagctgct gggaggaccc 420

agcgtgttcc tgttcccacc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 480  
gtgacctgtg tgggtggtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 540  
gtggacggcg tggaggtgca caatgccaa accaagccca gggaggagca gtacaacagc 600  
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccctg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 660  
tacaagtgtg aggtgtccaa caaggccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 720

gccaagggcc agcccagaga gcccaggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 780  
 accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc 840  
 gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc cctgtgtctg 900

gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 960  
 cagggaacg tgttcagctg ctccgtgatg cagcaggccc tgcacaatca ctacaccag 1020  
 aagagcctga gcctgtcccc tggcaagacc ggattagaca gtccacagg tctcgattca 1080  
 cctactggct tagactctcc aaccggcctg gacagccccg acatccagat gaccagctct 1140  
 ccatcctccc tgtctgcacg ttagggagac cgtgtcacca tcaactgccc ggcaagtcag 1200  
 tggattggct ctgagttaaa gtggtaccag cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg 1260  
 atctatcatg gtccatttt gcaaagtggg gtcccatcac gtttcagtgg cagtggatct 1320  
 gggacagact tcaactctac catcagcagt ctgcaacctg aagattttgc tacgtactac 1380

tgtcaacagt atatgtatta tctcatagc ttccggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 1440  
 cgt 1443

<210> 139

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 139

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
 agctgcgccg ccagcggctt caccttcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
 cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccac 360  
 acctgcccc cctgccctgc ccttagctg ctgggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc 420  
 cccaagccca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 480  
 gacgtgagcc acgaggacc tgaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggagggtg 540  
 cacaagccca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600  
 gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagtg caaggtgtcc 660

aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagcccagg 720

gaaccccagg tgtacacctt gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccagggtgtcc 780

ctgacctgcc tggatgaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac 840

ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgac tggacagcga cggcagcttc 900

ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccgggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960

tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacaccc agaagagcct gagcctgtcc 1020

cctggcaaga ccggattaga cagtcccaca ggtctcgatt cacctactgg cttagactct 1080

ccaaccggcc tggacagccc cgacatccag atgaccagct ctccatcttc cctgtctgca 1140

tctgtaggag accgtgtcac catcacttgc cgggcaagtc agtggattgg tcctgagtta 1200

aagtgtacc agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctatca tggttccatt 1260

ttgcaaagtg ggggtccatc acgtttcagt ggacgtggat ctgggacaga cttcactctc 1320

accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt gctacgtact actgtcaaca gtatatgtat 1380

tatctcata cgttcggcca agggaccaag gtggaaatca aacgt 1425

<210> 140

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)<sub>x4</sub>) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)<sub>x4</sub>)

<400> 140

gaggtgcagc tgcgtgtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaaagtgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac ggggtctggac 360

agtcgcactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccggctt agatagcccc 420

accacacct gccccccctg ccctgcccct gagctgctgg gcggaccag cgtgttcctg 480

ttcccccca agcccaagga caccctgatg atcagccgga cccccgaggt gacctgcgtg 540

gtggtggacg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtca attggtacgt ggacggcgtg 600

gaggtgcaca acgccaagac caagccccgg gaggaacagt acaacagcac ctaccgggtg 660  
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgaag 720  
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 780  
 cccagggaac cccagggtga caccctgccc cccagccggg acgagctgac caagaaccag 840  
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 900  
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc 960  
 agcttcttcc tgiacagcaa gctgaccgtg gacaagagcc ggtggcagca gggcaacgtg 1020

ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gacgtgagc 1080  
 ctgtccctg gcaagaccgg attagacagt cccacaggtc tcgattcacc tactggctta 1140  
 gactctcaa cggccctgga cagccccgac atccagatga cccagtctcc atcctccctg 1200  
 tctgcatctg taggagaccg tgtcaccatc acttgccggg caagtcagtg gattggtcct 1260  
 gagttaaagt ggtaccagca gaaaccaggg aaagcccta agtcctgat ctatcatggt 1320  
 tccattttgc aaagtgggt cccatcacgt ttcagtggca gtggatctgg gacagacttc 1380  
 actctacca tcagcagct gcaacctgaa gatcttgcta cgtactactg tcaacagtat 1440  
 atgtattatc ctcatagtt cggccaagg accaaggtgg aaatcaaagc t 1491

<210> 141

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3 T113P mutation Fc)

& C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 141

gaggtgcagc tgctggtgct tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
 agctgcgccg ccagcggtt caccctcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
 gccgacagcg tgaaggcggt gtccaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac gggtctggac 360  
 agtccgactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccacccc ttgccccccc 420  
 tgccctgccc ccgagctgct gggaggcccc agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag 480  
 gacacctga tgatcagcag gacccccgaa gtgacctgcg tgggtgtgga tgtgagccac 540

gaggaccctg aagtgaagtt caactgggtac gtggacggcg tggaaagtga caacgccaag 600  
 accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctaccgcg tgggtgtctgt gctgaccgtg 660  
 ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag tacaagtga aagttagcaa caaggccctg 720  
 cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag gccaagggcc agcctagaga gccccaggtc 780

tacacctgc ctccctccag agatgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg 840  
 gtgaagggtt tctaccccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 900  
 aacaactaca agaccacccc ccctgtgtctg gacagcgatg gcagcttctt cctgtactcc 960  
 aagctgaccg tggacaagag cagatggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 1020  
 cagcaggccc tgcacaatca ctaccccag aagagtctga gcctgtcccc tggcaagacc 1080  
 ggattagaca gtcccacagg tctcgattca cctactggct tagactctcc aaccggcctg 1140  
 gacagccccg acatccagat gaccagctct ccatactccc tgtctgcac ttaggagac 1200  
 cgtgtcacca tcacttgccg ggcaagttag tggattggct ctgagttaaa gtggtaccag 1260

cagaaaccag ggaagcccc taagctcctg atctatcatg gttccatttt gcaaagtggg 1320  
 gtcccatcac gtttcagtgg cagtggatct gggacagact tcactctcac catcagcagt 1380  
 ctgcaacctg aagattttgc tacgtactac tgtcaacagt atatgtatta tcctcatacg 1440  
 ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgt 1473

<210> 142

<211> 1491

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4 T113P mutation Fc)

& C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 142

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgcgc ccagcggctt caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
 gccgacagcg tgaaggcgcc gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
 cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac gggtctggac 360  
 agtccgactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccggctt agatagcccc 420  
 acccaccctt gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 480



ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagga ccccgaagt gacctgcgtg 540

gtggtggatg tgagccacga ggacctgaa gtgaagtta actggtacgt ggacggcgtg 600

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggagcagt acaacagcac ctaccgctg 660

gtgtctgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaa 720

gtgagcaaca aggccctgcc tgccccatc gagaaaacca tcagcaagc caagggccag 780

cctagagagc cccaggtcta caccctgcct cctccagag atgagctgac caagaaccag 840

gtgtccctga cctgtctggt gaagggttc taccacagc acatcgccgt ggagtgggag 900

agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtctgga cagcgatggc 960

agcttcttc tgiactcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1020

ttcagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagtctgagc 1080

ctgtccctg gcaagaccgg attagacagt cccacaggtc tcatcacc tactggctta 1140

gactctcaa ccggcctgga cagccccgac atccagatga cccagtctcc atcctccctg 1200

tctgcatctg taggagaccg gtgcaccatc acttgccggg caagtcagt gattggctct 1260

gagttaaagt ggtaccagca gaaaccaggg aaagcccta agtcctgat ctatcatggt 1320

tccattttgc aaagtgggt cccatcacgt ttcagtggca gtggatctgg gacagacttc 1380

actctacca tcagcagct gcaacctgaa gatcttgcta cgtactactg tcaacagtat 1440

atgtattatc ctatacgtt cggccaagg accaaggtgg aaatcaaagc t 1491

<210> 143

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 143

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcct ctgtgggaga cagggtgact 60

atcacctgca gggccagcca gtggattggc cccgagctga agtggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctaccac ggcagcatcc tgcagtcgg cgtgcctagc 180

aggttctcag gcagcggcag cggcaccgac ttaccctca ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tatatgtact acccccacac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggagatcaa gaggtggag cctaagtctt ctgacaagac ccacacctgc 360

ccccctgcc ctgccccaga gctgctggga ggacccagcg tgttcctgtt cccaccaag 420  
 cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg 480  
 agccacgagg accctgaggt gaagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat 540  
 gccaaagacca agcccaggga ggagcagtag aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg 600  
 accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag 660  
 gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc agcaaggcca agggccagcc cagagagccc 720  
 caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc 780

tgcttggtga agggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatggccag 840  
 cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg 900  
 tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc 960  
 gtgatgcacg aggccctgca caatcactac acccagaaga gcctgagcct gtccctggc 1020  
 aagaccggcc tcgacagccc cactggcctg gacagccaa cggactgga ttctcccacc 1080  
 ggcttgaca gcccgcacat ccagatgacc cagagccca gcagcctgag cgccagcgtg 1140  
 ggggacaggg tgactatcac ctgcagggcc tcccagtgga ttggccccga gctgaagtgg 1200  
 tatcagcaga agcccggcaa ggcccccaag ctgctgatct accacggcag catcctgcag 1260

agcggcgtgc cctcaagtt ctcaggcagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaccatc 1320  
 agcagcctgc agcccagga cttcgccacc tactactgcc agcagtacat gtactacccc 1380  
 cacaccttcg gccagggcac caaggtggag atcaaaagg 1419

<210> 144

<211> 1473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 144

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
 agctgcgccg ccagcggtt caccitcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
 cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcac ggttctggac 360

agtccgactg gtttagattc acctacgggc ttggactccc caaccacac ctgcccccc 420  
 tgcctgccc ctgagctgct gggcggacc agcgtgttcc tgttcccc caagcccaag 480  
 gacaccctga tgatcagccg gacccccgag gtgacctgcg tgggtgtgga cgtgagccac 540  
 gaggaccctg aggtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag 600  
  
 accaagcccc gggaggaaca gtacaacagc acctaccggg tgggtgtcgt gctgaccgtg 660  
 ctgcaccagg actggctgaa cggcaagaa tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg 720  
 cctgccccca tcgagaaaac catcagcaag gccaaaggcc agcccaggga accccaggtg 780  
 tacaccctgc cccccagccg ggacgagctg accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg 840  
 gtgaagggtt tctaccccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag 900  
 aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg gacagcgacg gcagcttctt cctgtacagc 960  
 aagctgaccg tggacaagag ccggtggcag cagggaacg tgttcagctg cagcgtgatg 1020  
 cagaggccc tgcacaacca ctaccccag aagagcctga gcctgtcccc tggcaagacc 1080  
  
 ggctcgaca gcccactgg cctggacagc ccaaccggac tggattctcc caccggcctg 1140  
 gacagccccg acatccagat gaccagagc cccagcagcc tgagcgccag cgtgggggac 1200  
 aggtgtgacta tcacctgcag ggctccccag tggattggcc ccgagctgaa gtggtatcag 1260  
 cagaagcccc gcaaggcccc caagtgtctg atctaccag gcagcatcct gcagagcggc 1320  
 gtgcctcaa ggttctcagg cagcggcagc ggcaccgact tcacctgac catcagcagc 1380  
 ctgcagcccc aggacttcgc cactactac tggcagcagt acatgtacta cccacacacc 1440  
 ttcgccagg gcaccaaggt ggagatcaaa agg 1473

<210

> 145

<211> 1443

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 145

gaggtgcagc tgetggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
 agctgcgccg ccagcggctt cacttcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
 cctggttaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cactactac 180  
 gcagacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cactgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgcgc caaggaccca 300

cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgt ggagcctaag 360

tcttttgaca agaccacac ctgcccaccc tgcctgccc cagagctgct gggaggaccc 420

agcgtgttcc tgttcccacc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 480

gtgacctgtg tgggtggtga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 540

gtggacggcg tggaggtgca caatgccaag accaagccca gggaggagca gtacaacagc 600

acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 660

tacaagtgtg aggtgtccaa caagccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 720

gcccaaggcc agcccagaga gcccagggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 780

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc 840

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 900

gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 960

cagggaacg tgttcagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaatca ctacaccag 1020

aagagcctga gctgtcccc tggcaagacc ggcctcgaca gcccactgg cctggacagc 1080

ccaaccggac tggattctcc caccggcctg gacagccccg acatccagat gaccagagc 1140

cccagcagcc tgagcgccag cgtgggggac aggttgacta tcacctgcag ggcctcccag 1200

tggattggcc ccgagctgaa gtggtatcag cagaagcccc gcaaggcccc caagctgctg 1260

atctaccag gcagcatcct gcagagcggc gtgccctcaa ggttctcagg cagcggcagc 1320

ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcagcccg aggacttcgc cacctactac 1380

tgccagcagt acatgtacta cccccacacc ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaaa 1440

agg 1443

<210> 146

<211> 1425

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

Codon optimised

<400> 146

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
 gccgacacgc tgaaggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
 cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcacccac 360  
 acctgcccc cctgccctgc ccctgagctg ctgggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc 420  
 cccaagccca aggacaccct gatgatcagc cgacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 480  
 gacgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaggtg 540

cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600  
 gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagtg caagggtgtcc 660  
 aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa accatcagca agccaaggg ccagcccagg 720  
 gaaccccagg tgtacacct gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780  
 ctgacctgcc tggatgaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac 840  
 ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga cggcagcttc 900  
 ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
 tgcagcgtga tgcacgagcc cctgcacaac cactacccc agaagagcct gacccgtgtcc 1020

cctggcaaga ccggcctcga cagccccact ggcttgaca gccaaccgg actggattct 1080  
 cccaccggcc tggacagccc cgacatccag atgaccaga gcccagcag cctgagcgcc 1140  
 agcgtggggg acagggtgac tatcactgc agggcctccc agtggattgg ccccgagctg 1200  
 aagtgtatc agcagaagcc cggcaaggcc cccaagctgc tgatctacca cggcagcatc 1260  
 ctgcagagcg gcgtgccctc aaggttctca ggacgaggca gcggcaccga cttaccctg 1320  
 accatcagca gcctgcagcc cgaggacttc gccacctact actgccagca gtacatgtac 1380  
 tacccccaca cttcggcca gggcaccaag gtggagatca aaagg 1425

<210

> 147

<211> 1440

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb minus C-term R ((TGLDSP)x4) Codon

optimised

<400> 147

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccc ccagcggttt caccttcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
ccttgtaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180  
gcagacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cactactgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgcgc caaggaccca 300

cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgt ggagcctaag 360  
tcttttgaca agaccacac ctgcccaccc tgccctgccc cagagctgct gggaggaccc 420  
agcgtgttcc tgttcccacc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 480  
gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 540  
gtggacggcg tggagggtga caatgccaag accaagccca gggaggagca gtacaacagc 600  
acctaccggg tgggtgtccg gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 660  
tacaagtgtg aggtgtccaa caagccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 720  
gcccaaggcc agcccagaga gcccagggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 780

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggtt tctaccccag cgacatcgcc 840  
gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 900  
gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 960  
cagggaacg tgttcagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaatca ctacaccag 1020  
aagagcctga gcctgtcccc tggcaagacc ggcctcgaca gcccactgg cctggacagc 1080  
ccaaccggac tggattctcc caccggcctg gacagccccg acatccagat gaccagagc 1140  
cccagcagcc tgagcgccag cgtgggggac aggggtgacta tcacctgcag ggcctcccag 1200  
tggattggcc ccgagctgaa gtgggtatcag cagaagcccc gcaaggcccc caagctgctg 1260

atctaccacg gcagcatcct gcagagcggc gtgccctcaa ggttctcagg cagcggcagc 1320  
ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcagcccg aggacttcgc cacctactac 1380  
tgccagcagt acatgtacta cccccacac ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaaa 1440

<210> 148

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb + A ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 148

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggttt caccttcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggttaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180

gcagacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cacactgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgctc caaggacca 300

cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgt ggagcctaag 360

tcttttgaca agaccacac ctgcccacc tcacctgccc cagagctgct gggaggacc 420

agcgtgttcc tgttcccacc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 480

gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactgttac 540

gtggacggcg tggaggtgca caatgccaag accaagccca gggaggagca gtacaacagc 600

acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 660

tacaagtgtg aggtgtccaa caagccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 720

gccaagggcc agcccagaga gcccagggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 780

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc 840

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 900

gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 960

cagggaacg tgttcagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaatca ctacaccag 1020

aagagcctga gcctgtcccc tggcaagacc ggccctgaca gcccactgg cctggacagc 1080

ccaaccggac tggattctcc caccggcctg gacagccccg acatccagat gaccagagc 1140

cccagcagcc tgagcgccag cgtgggggac aggggtgacta tcacctgcag ggcctcccag 1200

tggattggcc ccgagctgaa gtgggtatcag cagaagcccc gcaaggcccc caagctgctg 1260

atctaccag gcagcatcct gcagagcggc gtgccctcaa ggttctcagg cagcggcagc 1320

ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcagcccc aggacttcgc cacctactac 1380

tgccagcagt acatgtacta cccccacacc ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaaa 1440

agggcc 1446

<210

> 149

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb +AAA ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 149

```

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
agctgcgcgc ccagcggctt caccttcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120
cctggtaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180
gcagacagcg tgaaggcggt gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cacactgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgcgc caaggacca 300

cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgt ggagcctaag 360
tcttctgaca agaccacac ctgcccaccc tgcctgccc cagagctgct gggaggaccc 420
agcgtgttcc tgttcccacc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 480
gtgacctgtg tgggtgggtga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 540
gtggacggcg tggaggtgca caatgccaa accaagccca gggaggagca gtacaacagc 600
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 660
tacaagtgtg aggtgtccaa caaggccctg cctgcccta tcgagaaaac catcagcaag 720
gccaaggggc agcccagaga gcccagggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 780

accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc 840
gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc cctgtgctg 900
gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 960
cagggcaacg tgttcagctg ctccgtgatg cagcaggccc tgcacaatca ctacaccag 1020
aagagcctga gcctgtcccc tggcaagacc ggccctgaca gcccactgg cctggacagc 1080
ccaaccggac tggattctcc caccggcctg gacagccccg acatccagat gaccagagc 1140
cccagcagcc tgagcgccag cgtggggggc aggggtgacta tcacctgcag ggcctcccag 1200
tggtattggc ccgagctgaa gtggtatcag cagaagcccg gcaaggcccc caagctgctg 1260

atctaccag gcagcatcct gcagagcggc gtgccctcaa ggttctcagg cagcggcagc 1320
ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcagcccg aggacttcgc cacctactac 1380
tgccagcagt acatgtacta cccccacacc ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaaa 1440
agggccgcgc cc
1452

```

<210> 150

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal



K-044-085 dAb +T ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 150

```

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

agctgcgccg ccagcggctt caccitcaag gcctacccta tgatgtgggt gcggcaggcc 120
cctggtaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccaa gcggcagcaa cacctactac 180
gcagacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa cacactgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgcagtgt actactgcgc caaggaccca 300
cggaagctgg actactgggg tcagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgt ggagcctaag 360
tcttttgaca agaccacac ctgcccaccc tgccctgccc cagagctgct gggaggaccc 420
agcgtgttcc tgitccacc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 480
gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 540

gtggacggcg tggagggtca caatccaag accaagccca gggaggagca gtacaacagc 600
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 660
tacaagtgtg aggtgtccaa caagccctg cctgcccta tcgagaaaac catcagcaag 720
gccaagggcc agcccagaga gcccagggtg tacaccctgc ccctagcag agatgagctg 780
accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggt tctaccccag cgacatcgcc 840
gtggagtggg agagcaatgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 900
gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 960
cagggcaacg tggtcagctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaatca ctacaccag 1020

aagagcctga gcctgtcccc tggcaagacc ggccctgaca gcccactgg cctggacagc 1080
ccaaccggac tggattctcc caccggcctg gacagccccg acatccagat gaccagagc 1140
cccagcagcc tgagcgccag cgtggggggac aggggtgacta tcacctgcag ggcctcccag 1200
tggattggcc ccgagctgaa gtggtatcag cagaagcccc gcaaggcccc caagctgctg 1260
atctaccag gcagcatcct gcagagcggc gtgccctcaa ggttctcagg cagcggcagc 1320
ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctgcagcccg aggacttcgc cacctactac 1380
tgccagcagt acatgtacta cccccacacc ttcggccagg gcaccaaggt ggagatcaaa 1440
aggacc
1446

```

<210> 151

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb minus C-term

R ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 151

```

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
agctgcgccg ccagcggctt caccitcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180
gccgacacgc tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300

cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccac 360
acctgcccc cctgccctgc cctgagctg ctgggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc 420
cccaagccca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 480
gacgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggagggtg 540
cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600
gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagt caaggtgtcc 660
aacaaggccc tgcctgcccc catcgagaaa accatcagca aggccaagg ccagcccagg 720
gaaccccagg tgtacacct gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780

ctgacctgcc tggtaaggg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaac 840
ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga cggcagcttc 900
ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960
tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac cactacacc agaagagcct gagcctgtcc 1020
cctggcaaga ccggcctcga cagccccact ggcttgaca gccaaccgg actggattct 1080
cccaccggcc tggacagccc cgacatccag atgaccaga gcccagcag cctgagcgcc 1140
agcgtggggg acaggtgtac tatcactgc agggcctccc agtggattgg ccccgagctg 1200
aagtgtatc agcagaagcc cggcaaggcc cccaagctgc tgatctacca cggcagcatc 1260

ctgcagagcg gcgtgccctc aaggtttctc ggacagcgga gcggcaccga cttcacctg 1320
accatcagca gcctgcagcc cgaggacttc gccacctact actgccagca gtacatgtac 1380
tacccccaca cttcggcca gggcaccaag gtggagatca aa 1422

```

<210> 152

<211> 1428

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb +A

((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 152

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
agctgcgccc ccagcggctt caccttcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
gccgacagcg tgaaggcgcc gtccaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctcgc ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcacccac 360  
acctgcccc cctgccctgc cctgagctg ctgggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc 420  
cccaagccca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 480  
gacgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggagggtg 540  
cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600

gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagt caaggtgtcc 660  
aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa accatcagca aggccaagg ccagcccagg 720  
gaaccccagg tgtacacct gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780  
ctgacctgcc tggatgaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaac 840  
ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga cggcagcttc 900  
ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac cactacccc agaagagcct gacccgtgcc 1020  
cctggcaaga ccggcctcga cagccccact ggcttgaca gccaaccgg actggattct 1080

cccaccggcc tggacagccc cgacatccag atgaccaga gcccagcag cctgagcgc 1140  
agcgtggggg acagggtgac tatcacctgc aggcctccc agtggattgg ccccgagctg 1200  
aagtgtatc agcagaagcc cggcaaggcc cccaagctgc tgatctacca cggcagcatc 1260  
ctgcagagcg gcgtgccctc aaggttctca ggcagcggca gcggcaccga cttcacctg 1320  
accatcagca gcctgcagcc cgaggacttc gccacctact actgccagca gtacatgtac 1380  
tacccccaca cttcggcca gggcaccaag gtggagatca aaagggcc 1428

<210> 153

<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<

223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb +AAA

((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 153

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
agctgcgcgc ccagcggtt caccitcaag gcctaccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120  
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180  
gccgacagcg tgaaggcggt gtccaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300  
cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccac 360

acctgcccc cctgcectgc ccctgagctg ctggcgggac ccagcgtgtt cctgttcccc 420  
cccaagccca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aggtgacctg cgtgggtgtg 480  
gacgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaggtg 540  
cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 600  
gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagt caaggtgtcc 660  
aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa accatcagca aggccaagg ccagcccagg 720  
gaaccccagg tgtacacct gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780  
ctgacctgcc tgggtgaaggg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaac 840

ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga cggcagcttc 900  
ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960  
tgcagcgtga tgcacgagc cctgcacaac cactacacc agaagagcct gacccgtgtc 1020  
cctggcaaga ccggcctga cagccccact ggcttgaca gccaaccgg actggattct 1080  
cccaccggcc tggacagccc cgacatccag atgaccaga gcccagcag cctgagcgcc 1140  
agcgtggggg acagggtgac tatcactgc agggcctccc agtggattgg ccccgagctg 1200  
aagtgtatc agcagaagcc cggcaaggcc cccaagctgc tgatctacca cggcagcatc 1260  
ctgcagagcg gcgtgcctc aaggttctca ggcagcggca gcggcaccga cttcacctg 1320

accatcagca gcctgcagcc cgaggacttc gccacctact actgccagca gtacatgtac 1380  
tacccccaca ccttcggcca gggcaccaag gtggagatca aaaggccgc cgcc 1434

<210> 154

<211> 1428

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb +T

((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 154

```

gaggtgcagc tgctggtgtc tggcggcggga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
agctgcgccg ccagcggctt caccttcaag gcctacccca tgatgtgggt gcggcaggcc 120
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgag atcagcccca gcggcagcaa cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacccc 300
cggaagctgg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccac 360
acctgcccc cctgccctgc ccctgagctg ctgggcggac ccagcgtgtt cctgttcccc 420
cccaagccca aggacaccct gatgatcagc cggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 480
gacgtgagcc acgaggaccc tgaggtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaggtg 540
cacaacgcca agaccaagcc ccgggaggaa cagtacaaca gcacctaccg ggtgggtgtcc 600
gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag aatacaagtg caaggtgtcc 660

aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagcccagg 720
gaaccccagg tgtacacct gccccccagc cgggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc 780
ctgacctgcc tggatgaaggg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaac 840
ggccagcccc agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggacagcga cggcagcttc 900
ttcctgtaca gcaagctgac cgtggacaag agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc 960
tgcagcgtga tgcacgagge cctgcacaac cactacacce agaagagcct gagcctgtcc 1020
cctggcaaga ccggcctcga cagccccact ggcttgga gcccacccg actggattct 1080
cccaccggcc tggacagccc cgacatccag atgaccaga gcccagcag cctgagcgcc 1140

agcgtggggg acagggtgac tatcacctgc agggcctccc agtggattgg ccccagctg 1200
aagtgtatc agcagaagcc cggcaaggcc cccaagctgc tgatctacca cggcagcatc 1260
ctgcagagcg gcgtgccctc aaggttctca ggcagcggca gcggcaccga cttcacctg 1320
accatcagca gcctgcagcc cgaggacttc gccacctact actgccagca gtacatgtac 1380
tacccccaca cttcggcca gggcaccaag gtggagatca aaaggacc 1428

```

<210> 155

<211> 359

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb

((TGLDSP)<sub>x3</sub>)

<400>

```

155
Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr
      20           25           30
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35           40           45
Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50           55           60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      100          105          110
Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro
      115          120          125

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
      195          200          205

```

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 210 215 220  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 225 230 235 240  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 245 250 255  
  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asn Glu Leu Thr Lys  
 260 265 270  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 275 280 285  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 290 295 300  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 305 310 315 320  
  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 325 330 335  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 340 345 350  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 355  
 <210> 156  
 <211> 365  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb  
 ((TGLDSP)<sub>x4</sub>)  
 <400> 156  
 Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
 20 25 30

Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro  
115 120 125  
Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His Thr Cys  
130 135 140  
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
145 150 155 160  
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
165 170 175  
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
180 185 190  
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
195 200 205  
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
210 215 220  
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
225 230 235 240  
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
245 250 255  
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
260 265 270  
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys



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

325 330 335  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 340 345 350  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 355 360 365

<210> 157

<211> 359

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb

((TGLDSP)<sub>x3</sub> T113P mutation Fc)

<400> 157

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
 20 25 30  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 100                                                             | 105 | 110 |     |
| Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro |     |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 158

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb

((TGLDSP)x4 T113P mutation Fc)

<400> 158

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro

115 120 125

Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His Pro Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
180 185 190

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
195 200 205

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
210 215 220

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
225 230 235 240

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
245 250 255

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
260 265 270

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
275 280 285

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
290 295 300

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
305 310 315 320

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
325 330 335

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
340 345 350

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
355 360 365

<210> 159

<211> 349

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of DOM15-26-597 dAb (IgG1  
Hinge)

<400> 159

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

245 250 255  
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
275 280 285  
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
290 295 300  
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
305 310 315 320  
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
340 345

<210> 160

<211> 350

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of 15-26-597 dAb (IgG3 Hinge)

<400> 160

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
20 25 30

Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
|                                                                 |     |     |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
|                                                                 |     |     |
| Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
|                                                                 |     |     |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |

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

<210> 161

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of 15-26-597 dAb (TVAAPS)

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
 20 25 30  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr His Thr Cys Pro Pro  
 115 120 125  
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 130 135 140  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 145 150 155 160  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 165 170 175



Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
180 185 190  
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
195 200 205  
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
210 215 220  
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
225 230 235 240

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
245 250 255  
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
260 265 270  
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
275 280 285  
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
290 295 300

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

<210> 162

<211> 357

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 35 40 45  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 50 55 60  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
  
 65 70 75 80  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 85 90 95  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 100 105 110  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 115 120 125  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 165 170 175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 180 185 190  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
  
 195 200 205  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215 220  
 Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
 225 230 235 240  
 Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
 245 250 255  
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
  
 260 265 270

Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys  
275 280 285

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln  
290 295 300

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
305 310 315 320

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
325 330 335

Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys  
340 345 350

Val Glu Ile Lys Arg  
355

<210> 163

<211> 373

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Helical  
Linker)

<400> 163

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
 100 105 110  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 115 120 125  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 130 135 140  
  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 165 170 175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 180 185 190  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 195 200 205  
  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215 220  
 Lys Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Lys Glu Leu Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
 245 250 255  
 Glu Ala Ala Ala Lys Glu Leu Ala Ala Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
 260 265 270  
  
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
 275 280 285  
 Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys  
 290 295 300  
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln  
 305 310 315 320  
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 325 330 335  
  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

340 345 350  
Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

355 360 365  
Val Glu Ile Lys Arg

370

<210> 164

<211> 341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (IgG1 Hinge)

<400> 164

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30  
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Val Glu Pro Lys

100 105 110  
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

115 120 125  
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

130 135 140  
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

145 150 155 160

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
165 170 175

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
180 185 190

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
195 200 205

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
210 215 220

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
225 230 235 240

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
245 250 255

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
260 265 270

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
275 280 285

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
290 295 300

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
325 330 335

Leu Ser Pro Gly Lys  
340

<210> 165

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (ASTHP  
linker)

<400> 165

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

245                      250                      255  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 260                      265                      270  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 275                      280                      285  
  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 290                      295                      300  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 305                      310                      315                      320  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325                      330                      335  
  
 <210> 166  
 <211> 357  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)  
  
  
 <400> 166  
 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 Trp Ile Gly Pro Glu  
 20                      25                      30  
 Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35                      40                      45  
 Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His  
 85                      90                      95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Leu Asp  
 100                      105                      110



Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly  
115 120 125

Leu Asp Ser Pro Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
130 135 140

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
145 150 155 160

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
165 170 175

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
180 185 190

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
195 200 205

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
210 215 220

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
225 230 235 240

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
245 250 255

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
260 265 270

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
275 280 285

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
290 295 300

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
305 310 315 320

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
325 330 335

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
340 345 350

Leu Ser Pro Gly Lys

355

<210> 167

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (TVAAPS)

<400> 167

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30  
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110  
Pro Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

115 120 125  
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

130 135 140  
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

145 150 155 160  
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

165 170 175  
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

180 185 190

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

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

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

325 330 335  
Pro Gly Lys

<210> 168

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb ((TGLDSP)x3)

<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 Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30

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

35

40

45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Leu Asp

100

105

110

Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275 280 285  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

290 295 300  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
305 310 315 320  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
325 330 335  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
340 345 350

<210> 169

<211> 342

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (IgG3 Hinge)

<400> 169

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30  
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Glu Leu Lys Thr  
100 105 110  
Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

115                      120                      125  
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 130                      135                      140  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 145                      150                      155                      160  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 165                      170                      175  
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
  
 180                      185                      190  
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 195                      200                      205  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 210                      215                      220  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn  
  
 245                      250                      255  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 260                      265                      270  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 275                      280                      285  
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 290                      295                      300  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
  
 305                      310                      315                      320  
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 325                      330                      335  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 340  
 <210> 170  
 <211> 335  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N-terminal Fc fusion of K-044-085-AS-Fc (H112A)

<400> 170

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 245 250 255  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 260 265 270

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 275 280 285  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 290 295 300  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 305 310 315 320  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330 335

<210> 171

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb ((TGLDSP)x3)

<400> 171

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 50 55 60  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 65 70 75 80



Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
115 120 125

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
145 150 155 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215 220

Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
225 230 235 240

Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala  
245 250 255

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile  
260 265 270

Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys  
275 280 285

Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg  
290 295 300

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
305 310 315 320

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr

325 330 335  
Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
340 345 350

<210> 172

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin

Domain 1)

<400> 172

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
1 5 10 15  
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
20 25 30  
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
35 40 45  
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
50 55 60

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
130 135 140  
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
145 150 155 160  
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

165 170 175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
 180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 210 215 220

Lys His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu  
 225 230 235 240

Val Asp Val Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
 245 250 255

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp  
 260 265 270

Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 275 280 285

Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser  
 290 295 300

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 305 310 315 320

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met  
 325 330 335

Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 340 345 350

<210> 173

<211> 354

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin  
 Domain 2)

<400> 173

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

1                      5                      10                      15  
  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
                     20                      25                      30  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
                     35                      40                      45  
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
                     50                      55                      60  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 65                      70                      75                      80  
  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
                     85                      90                      95  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
                     100                      105                      110  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
                     115                      120                      125  
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
                     130                      135                      140  
  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 145                      150                      155                      160  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
                     165                      170                      175  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
                     180                      185                      190  
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
                     195                      200                      205  
  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                     210                      215                      220  
 Lys Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Val Glu Ser Lys Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
                     245                      250                      255

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
260 265 270

Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
275 280 285

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val  
290 295 300

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
305 310 315 320

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
325 330 335

Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
340 345 350

Lys Arg

<210> 174

<211> 349

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb (Albumin  
Domain 3-TFHAD)

<400> 174

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

275 280 285

Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

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

|                                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 325                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 335 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| His                                         | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys | Arg |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 340                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <210> 175                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <211> 348                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <212> PRT                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <213> Artificial Sequence                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <220>                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ((Gly4Ser)x3)                               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <400> 175                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr                                         | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1                                           | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser                                         | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 20                                          |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Arg                                         | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 35                                          |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Pro                                         | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 50                                          |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ala                                         | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 65                                          |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Val                                         | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 85                                          |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Tyr                                         | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 100                                         |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr                                         | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 115                                         |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Leu                                         | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 130                                         |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cys                                         | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 145                                         |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |     |  |  |  |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu

260 265 270

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

275 280 285

Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345

<210> 176

<211> 353

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C-terminal Fc fusion of K-044-085 dAb

((Gly4Ser)x4)



<400> 176

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
1 5 10 15

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
20 25 30

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
35 40 45

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
50 55 60

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
65 70 75 80

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
85 90 95

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys  
100 105 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
115 120 125

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
145 150 155 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
165 170 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
180 185 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
195 200 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
210 215 220

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

340 345 350

Arg

<210> 177

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> K-044-085 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

((TGLDSP)x4)

<400> 177

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 Trp Ile Gly Pro Glu

20 25 30

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

35 40 45

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
325 330 335

Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser  
340 345 350

Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln  
355 360 365

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
370 375 380

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp  
385 390 395 400

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly  
405 410 415

Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser  
420 425 430

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe  
435 440 445

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly  
450 455 460

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
465 470

<210> 178

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> K-044-085 dAb N-(ASTHP linker) & C-terminal

((TGLDSP)x4)

<400> 178

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 Trp Ile Gly Pro Glu  
20 25 30

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

35 40 45

Tyr His Gly Ser Ile 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 Tyr Met Tyr Tyr Pro His

85 90 95

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

100 105 110

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275                      280                      285  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

290                      295                      300  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
305                      310                      315                      320  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr  
325                      330                      335  
Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser  
340                      345                      350  
Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

355                      360                      365  
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala  
370                      375                      380  
Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly  
385                      390                      395                      400  
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly  
405                      410                      415  
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

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

465

<210> 179

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 179

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
20 25 30  
Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro  
115 120 125  
  
Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
130 135 140  
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
145 150 155 160  
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
165 170 175  
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
180 185 190  
  
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
195 200 205  
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
210 215 220  
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

225                      230                      235                      240  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
                          245                      250                      255  
  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
                          260                      265                      270  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
                          275                      280                      285  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
                          290                      295                      300  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 305                      310                      315                      320  
  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
                          325                      330                      335  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
                          340                      345                      350  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
                          355                      360                      365  
 Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp  
                          370                      375                      380  
  
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
 385                      390                      395                      400  
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu  
                          405                      410                      415  
 Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
                          420                      425                      430  
 His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
                          435                      440                      445  
  
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
                          450                      455                      460  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr  
 465                      470                      475                      480



Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

485

490

<210> 180

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb ((TGLDSP)<sub>x4</sub>)

<400> 180

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

100

105

110

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

115

120

125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 180 185 190  
  
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 195 200 205  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 210 215 220  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 225 230 235 240  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 245 250 255  
  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 260 265 270  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 275 280 285  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 290 295 300  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 305 310 315 320  
  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 325 330 335  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu  
 340 345 350  
 Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr  
 355 360 365  
 Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu  
 370 375 380  
  
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln  
 385 390 395 400  
 Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
 405 410 415  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro

420 425 430  
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
435 440 445

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
450 455 460  
Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
465 470 475 480  
Arg

<210> 181

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 181

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 130 135 140

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

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 165 170 175

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 225 230 235 240

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
 245 250 255

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 260 265 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 290 295 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
 340 345 350

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp  
 355 360 365

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

370                      375                      380  
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu  
 385                      390                      395                      400  
  
 Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
                     405                      410                      415  
 His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
                     420                      425                      430  
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
                     435                      440                      445  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr  
                     450                      455                      460  
  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 465                      470                      475  
 <210> 182  
 <211> 497  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4) & C-terminal  
                     K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)  
 <400> 182  
 Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
                     20                      25                      30  
  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                     35                      40                      45  
 Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His Thr Cys |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |
| Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |
| Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 340 345 350

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu  
 355 360 365

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr  
 370 375 380

Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu  
 385 390 395 400

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln  
 405 410 415

Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
 420 425 430

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro  
 435 440 445

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 450 455 460

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 465 470 475 480

Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 485 490 495

Arg

<210> 183

<211> 491

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x3 T113P mutation Fc)

& C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro

115 120 125

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

130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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



260 265 270  
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

275 280 285  
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

290 295 300  
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
305 310 315 320

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
325 330 335  
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

340 345 350  
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu

355 360 365  
Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp  
370 375 380

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
385 390 395 400  
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu

405 410 415  
Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

420 425 430  
His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
435 440 445

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
450 455 460  
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr

465 470 475 480  
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

485 490

<210> 184

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-((TGLDSP)x4 T113P mutation Fc)

& C-terminal K-044-085 dAb ((TGLDSP)x4)

<400> 184

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro

115 120 125

Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr His Pro Cys

130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

325 330 335

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro

435 440 445

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

450                      455                      460

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

465                      470                      475                      480

Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                                 485                      490                      495

Arg

<210> 185

<211> 480

&lt;212&gt; PRT

### <213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb minus C-term R ((TGLDSP)x4) Codon

optimised

<400> 185

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
210 215 220

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
245 250 255

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
290 295 300

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

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu  
340 345 350

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr  
355 360 365

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

370                      375                      380  
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln  
 385                      390                      395                      400  
  
 Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
                          405                      410                      415  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro  
                          420                      425                      430  
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
                          435                      440                      445  
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
                          450                      455                      460  
  
 Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 465                      470                      475                      480  
 <210> 186  
 <211> 482  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal  
                          K-044-085 dAb + A ((TGLDSP)x4) Codon optimised  
 <400> 186  
 Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
  
                          20                      25                      30  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45  
 Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                          50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

305 310 315 320

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

325 330 335  
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu

340 345 350  
Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr

355 360 365  
Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

370 375 380  
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln

385 390 395 400  
Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

405 410 415  
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro

420 425 430  
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

435 440 445  
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

450 455 460  
Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

465 470 475 480  
Arg Ala

<210> 187

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb +AAA ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 187

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr



|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 20                                                              | 25  | 30  |
| Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |     |     |
| 35                                                              | 40  | 45  |
| Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val |     |     |
| 50                                                              | 55  | 60  |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |
| 100                                                             | 105 | 110 |
| Thr Val Ser Ser Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
| 160                                                             |     |     |
| Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |
| Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |
| Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |
| Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |
| 240                                                             |     |     |
| Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |
| Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 290 295 300

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

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu  
 340 345 350

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr  
 355 360 365

Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu  
 370 375 380

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln  
 385 390 395 400

Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
 405 410 415

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro  
 420 425 430

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 435 440 445

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 450 455 460

Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 465 470 475 480

Arg Ala Ala Ala

<210> 188

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DOM15-26-597 dAb N-(VEPKSSDK linker) & C-terminal

K-044-085 dAb +T ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210                      215                      220  
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
  
 225                      230                      235                      240  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
                          245                      250                      255  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
                          260                      265                      270  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
                          275                      280                      285  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
  
 290                      295                      300  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 305                      310                      315                      320  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
                          325                      330                      335  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu  
                          340                      345                      350  
 Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr  
  
 355                      360                      365  
 Gly Leu Asp Ser Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu  
 370                      375                      380  
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln  
 385                      390                      395                      400  
 Trp Ile Gly Pro Glu Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala  
                          405                      410                      415  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro  
  
 420                      425                      430  
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
                          435                      440                      445  
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
                          450                      455                      460

Met Tyr Tyr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 465 470 475 480  
 Arg Thr

<210> 189

<211> 474

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb minus C-term

R ((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 189

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
 20 25 30  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 115 120 125  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 130 135 140  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
165 170 175

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
225 230 235 240

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
245 250 255

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
260 265 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
290 295 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
340 345 350

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp  
355 360 365

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
370 375 380

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu  
385 390 395 400

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

405                      410                      415  
 His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
 420                      425                      430  
  
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 435                      440                      445  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr  
 450                      455                      460  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 465                      470  
 <210> 190  
 <211> 476  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb +A  
 ((TGLDSP)x4) Codon optimised  
 <400>  
 > 190  
 Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
 20                      25                      30  
 Pro Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35                      40                      45  
 Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50                      55                      60  
  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Pro Arg Lys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 115                                                             | 120 | 125 |     |
| Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys |     |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |     |
| Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val |     |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp |     |     |     |
| 165                                                             | 170 | 175 |     |
| Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr |     |     |     |
| 180                                                             | 185 | 190 |     |
| Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp |     |     |     |
| 195                                                             | 200 | 205 |     |
| Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu |     |     |     |
| 210                                                             | 215 | 220 |     |
| Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg |     |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys |     |     |     |
| 245                                                             | 250 | 255 |     |
| Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp |     |     |     |
| 260                                                             | 265 | 270 |     |
| Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys |     |     |     |
| 275                                                             | 280 | 285 |     |
| Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser |     |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |     |
| Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser |     |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser |     |     |     |
| 325                                                             | 330 | 335 |     |
| Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu |     |     |     |
| 340                                                             | 345 | 350 |     |
| Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp |     |     |     |
| 355                                                             | 360 | 365 |     |



Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
370 375 380

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu  
385 390 395 400

Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
405 410 415

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
420 425 430

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
435 440 445

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr  
450 455 460

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala  
465 470 475

<210> 191

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb +AAA

((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr  
20 25 30

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

Ser Glu Ile Ser Pro Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
340 345 350

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp  
355 360 365

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
370 375 380

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu  
385 390 395 400

Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
405 410 415

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
420 425 430

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
435 440 445

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr  
450 455 460

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Ala Ala  
465 470 475

<210> 192

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DMS1576 with C-terminal K-044-085 dAb +T

((TGLDSP)x4) Codon optimised

<400> 192

Glu Val Gln Leu Leu Val 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 Lys Ala Tyr

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Met | Met | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |
| 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Glu | Ile | Ser | Pro | Ser | Gly | Ser | Asn | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |  |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | 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 | Lys | Asp | Pro | Arg | Lys | Leu | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |  |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |  |
| Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro |  |
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |  |
| Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys |  |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |  |
| Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp |  |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr |  |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp |  |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |  |
| Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys |  |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp |  |
| 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |  |

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 275 280 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 290 295 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 305 310 315 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 325 330 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu  
 340 345 350

Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Asp  
 355 360 365

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp  
 370 375 380

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Glu Leu  
 385 390 395 400

Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
 405 410 415

His Gly Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
 420 425 430

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu  
 435 440 445

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Met Tyr Tyr Pro His Thr  
 450 455 460

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
 465 470 475