FIG. 1A

FIG. 1B

FIG. 1

FIG. 1A

Kabat#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	28	29	30	31	32	33	34	35	36
																							Kabat - CDR L1																	
																							Chothia - CDR L1																	
																																	Contact - CDR L1						
hum lambda III	-	S	E	L	T	Q	D	-	P	A	V	S	V	A	L	G	Q	T	V	R	I	T	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	W	Y
Hamster 18C12	Q	P	V	L	T	Q	S	-	P	S	A	S	A	S	L	G	N	S	V	K	I	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y
h18C12.v1.1	D	I	V	L	T	Q	S	-	P	S	A	S	A	S	L	G	N	S	V	K	I	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y
h18C12.v3	E	P	V	L	T	Q	S	-	P	S	A	S	A	S	L	G	A	S	V	K	L	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y
h18C12.v6	E	P	V	L	T	Q	S	-	P	S	A	S	A	S	L	G	A	S	V	K	L	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y
h18C12.v6.1.Lam3	S	S	E	L	T	Q	D	-	P	A	V	S	V	A	L	G	Q	T	V	R	I	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y
h18C12.v6.2.Lam3	S	S	E	L	T	Q	D	-	P	A	V	S	V	A	L	G	Q	T	V	R	I	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y
h18C12.v6.1.5	S	S	E	L	T	Q	D	-	P	A	V	S	V	A	L	G	Q	T	V	R	I	T	C	T	L	S	S	Q				H	S	T	Y	T	I	G	W	Y

Kabat#	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	A	B	C	D	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
													Kabat - CDR L2																												
													Chothia - CDR L2																												
										Contact - CDR L2																																
hum lambda III	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	V	L	V	I	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	N	T	A	S
Hamster 18C12	Q	Q	H	P	D	K	A	P	K	Y	V	M	Y	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	H	R	Y
h18C12.v1.1	Q	Q	H	P	D	K	A	P	K	Y	V	M	Y	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	H	R	Y
h18C12.v3	Q	Q	Q	P	G	K	A	P	R	Y	L	M	Y	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	D	R	Y
h18C12.v6	Q	Q	Q	P	G	K	A	P	R	Y	L	M	Y	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	D	R	Y
h18C12.v6.1.Lam3	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	V	Y	L	M	Y	L	N	S	S	G	S	H	N	K	G	S	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	T	R	S
h18C12.v6.2.Lam3	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	V	L	V	I	Y	L	N	S	S	G	S	H	N	K	G	S	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	T	R	S
h18C12.v6.1.5	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	V	Y	L	M	Y	L	N	S	D	S	S	H	N	K	G	S	G	I	P	D	R	F	S	G	S	S	S	G	A	T	R	S

Kabat#	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	96	97	98	99	100	101	102
																	Kabat - CDR L3															
																	Chothia - CDR L3															
																	Contact - CDR L3															

																															SEQ ID NO
hum lambda III	L	T	I	T	G	A	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	F	G	G	G	T	1
Hamster 18C12	L	S	I	S	N	I	Q	P	E	D	E	A	D	Y	F	C	G	S	S	Y	S	S	G	-	-	Y	V	F	G	S	G	T	2
h18C12.v1.1	L	S	I	S	N	I	Q	P	E	D	E	A	D	Y	F	C	G	S	S	Y	S	S	G	-	-	Y	V	F	G	S	G	T	3
h18C12.v3	L	T	I	S	N	L	Q	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	G	S	S	Y	S	S	G	-	-	Y	V	F	G	G	G	T	4
h18C12.v6	L	T	I	S	N	L	Q	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	Y	Y	A	Y	G	-	-	Y	V	F	G	G	G	T	5
h18C12.v6.1.Lam3	L	T	I	T	N	A	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	Y	Y	A	Y	G	-	-	Y	V	F	G	G	G	T	6
h18C12.v6.2.Lam3	L	T	I	T	N	A	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	Y	Y	A	Y	G	-	-	Y	V	F	G	G	G	T	7
h18C12.v6.1.5	L	T	I	T	N	A	Q	A	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	Y	Y	A	Y	G	-	-	Y	V	F	G	G	G	T	8

FIG. 1B

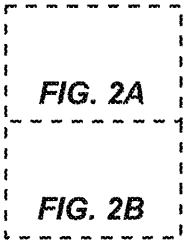


FIG. 2

FIG. 2A

Kabat#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40
																															Kabat - CDR H1												
																										Chothia - CDR H1																
																													Contact - CDR H1												
Hamster 18C12	E	V	H	L	V	E	S	G	G	D	L	V	Q	P	G	S	S	L	K	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y			W	V	R	Q	A
hum VH III	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	W	N	W	V	R	Q	A
h18C12.v3	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y			W	V	R	Q	A
h18C12.v6	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y			W	V	R	Q	A
h18C12.v6.1.Lam3	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	A	R	W	I	Y			W	V	R	Q	A
h18C12.v6.2.Lam3	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	A	R	W	I	Y			W	V	R	Q	A
h18C12.v6.1.5	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	A	R	W	I	Y	-	-	W	V	R	Q	A

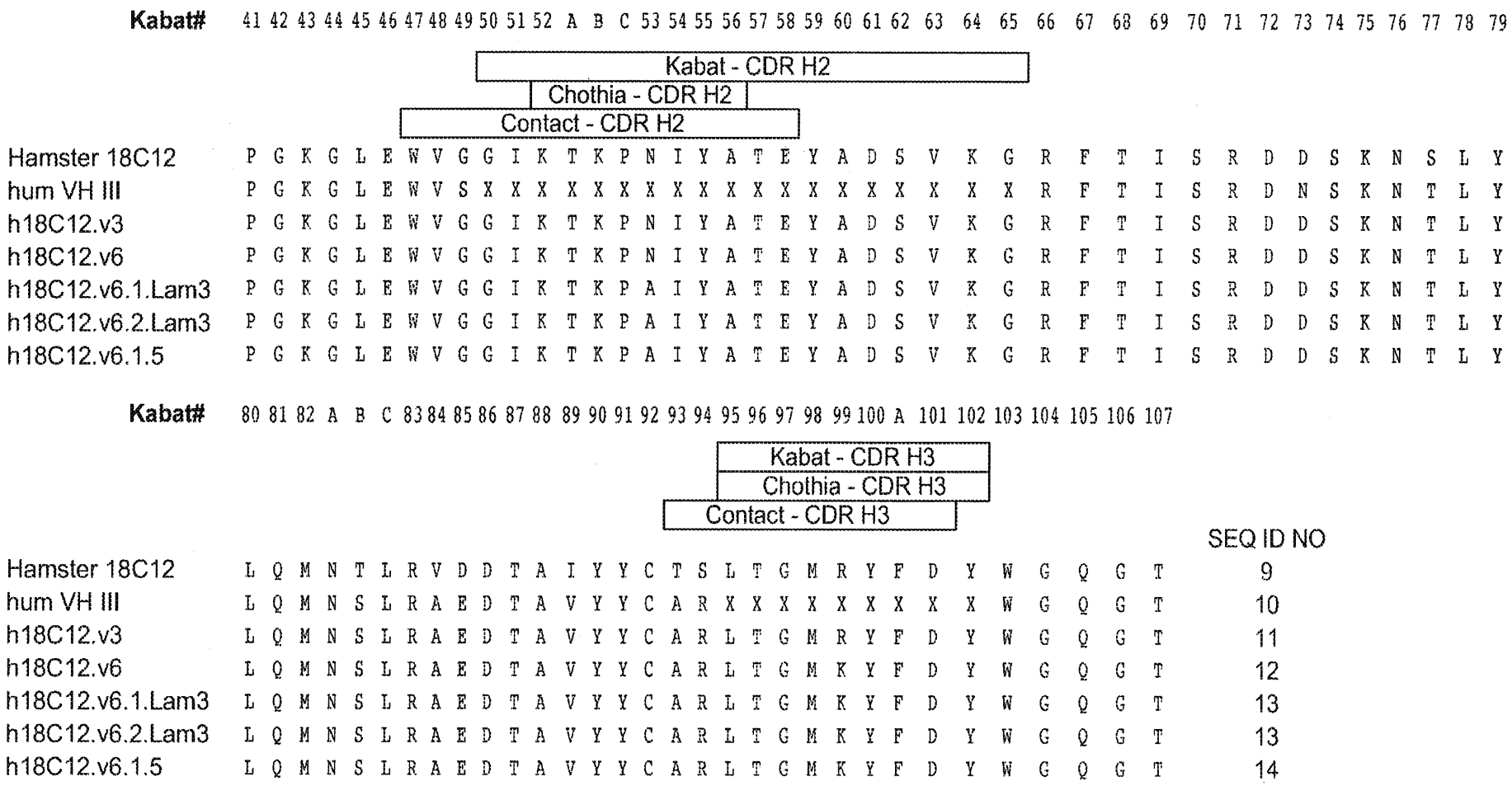

Kabat#
41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79
Kabat - CDR H2
Chothia - CDR H2
Contact - CDR H2
Hamster 18C12 P G K G L E W V G G I K T K P N I Y A T E Y A D S V K G R F T I S R D D S K N S L Y
hum VH III P G K G L E W V S X X X X X X X X X X X X X X X X X X X R F T I S R D N S K N T L Y
h18C12.v3 P G K G L E W V G G I K T K P N I Y A T E Y A D S V K G R F T I S R D D S K N T L Y
h18C12.v6 P G K G L E W V G G I K T K P N I Y A T E Y A D S V K G R F T I S R D D S K N T L Y
h18C12.v6.1.Lam3 P G K G L E W V G G I K T K P A I Y A T E Y A D S V K G R F T I S R D D S K N T L Y
h18C12.v6.2.Lam3 P G K G L E W V G G I K T K P A I Y A T E Y A D S V K G R F T I S R D D S K N T L Y
h18C12.v6.1.5 P G K G L E W V G G I K T K P A I Y A T E Y A D S V K G R F T I S R D D S K N T L Y
Kabat#
80 81 82 A B C 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A 101 102 103 104 105 106 107
Kabat - CDR H3
Chothia - CDR H3
Contact - CDR H3
SEQ ID NO
Hamster 18C12 L Q M N T L R V D D T A I Y Y C T S L T G M R Y F D Y W G Q G T 9
hum VH III L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R X X X X X X X X W G Q G T 10
h18C12.v3 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R L T G M R Y F D Y W G Q G T 11
h18C12.v6 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R L T G M K Y F D Y W G Q G T 12
h18C12.v6.1.Lam3 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R L T G M K Y F D Y W G Q G T 13
h18C12.v6.2.Lam3 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R L T G M K Y F D Y W G Q G T 13
h18C12.v6.1.5 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R L T G M K Y F D Y W G Q G T 14

FIG. 2B

FIG. 3

Clone	CDR-L1												CDR-L2												CDR-L3									
	24	25	26	27	A	28	29	30	31	32	33	34	50	A	B	C	D	51	52	53	54	55	56		89	90	91	92	93	94	95	96	97	
h18C12.v3	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v6	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	A	A	Y	Y	A	Y	G	Y	V	30
h18C12.v7	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	Y	S	Y	Y	S	G	Y	V	31
h18C12.v9	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	S	S	Y	S	T	G	Y	V	32
h18C12.v15	T	L	S	P	Q	H	F	T	Y	K	I	D 22	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v16	T	L	S	S	N	H	S	I	Y	T	I	S 23	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v28	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	A	S	Y	S	S	G	Y	I	33
h18C12.v30	T	L	T	T	Q	H	S	T	Y	T	I	G 24	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v51	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	G	S	H	N	K	G	D	25	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v54	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	I	N	S	D	G	S	H	K	K	G	V	26	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v70	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	T	S	H	G	L	H	Q	K	G	V	27	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29
h18C12.v78	T	L	S	S	Q	H	S	T	Y	T	I	G 21	L	N	S	D	S	T	Y	I	T	A	V	28	G	S	S	Y	S	S	G	Y	V	29

Clone	CDR-H1											CDR-H2																								CDR-H3										
	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65		95	96	97	98	99	100	A	101	102	
h18C12.v3	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v6	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	K	Y	F	D	Y	39
h18C12.v7	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v9	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v15	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v16	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v28	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	V	T	G	M	R	Y	F	D	Y	40
h18C12.v30	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v51	G	F	T	F	S	N	R	W	V	Y	35	G	I	K	T	K	P	T	R	Y	A	T	Q	Y	A	D	S	V	K	G	37	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v54	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v70	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38
h18C12.v78	G	F	T	F	S	N	R	W	I	Y	34	G	I	K	T	K	P	N	I	Y	A	T	E	Y	A	D	S	V	K	G	36	L	T	G	M	R	Y	F	D	Y	38

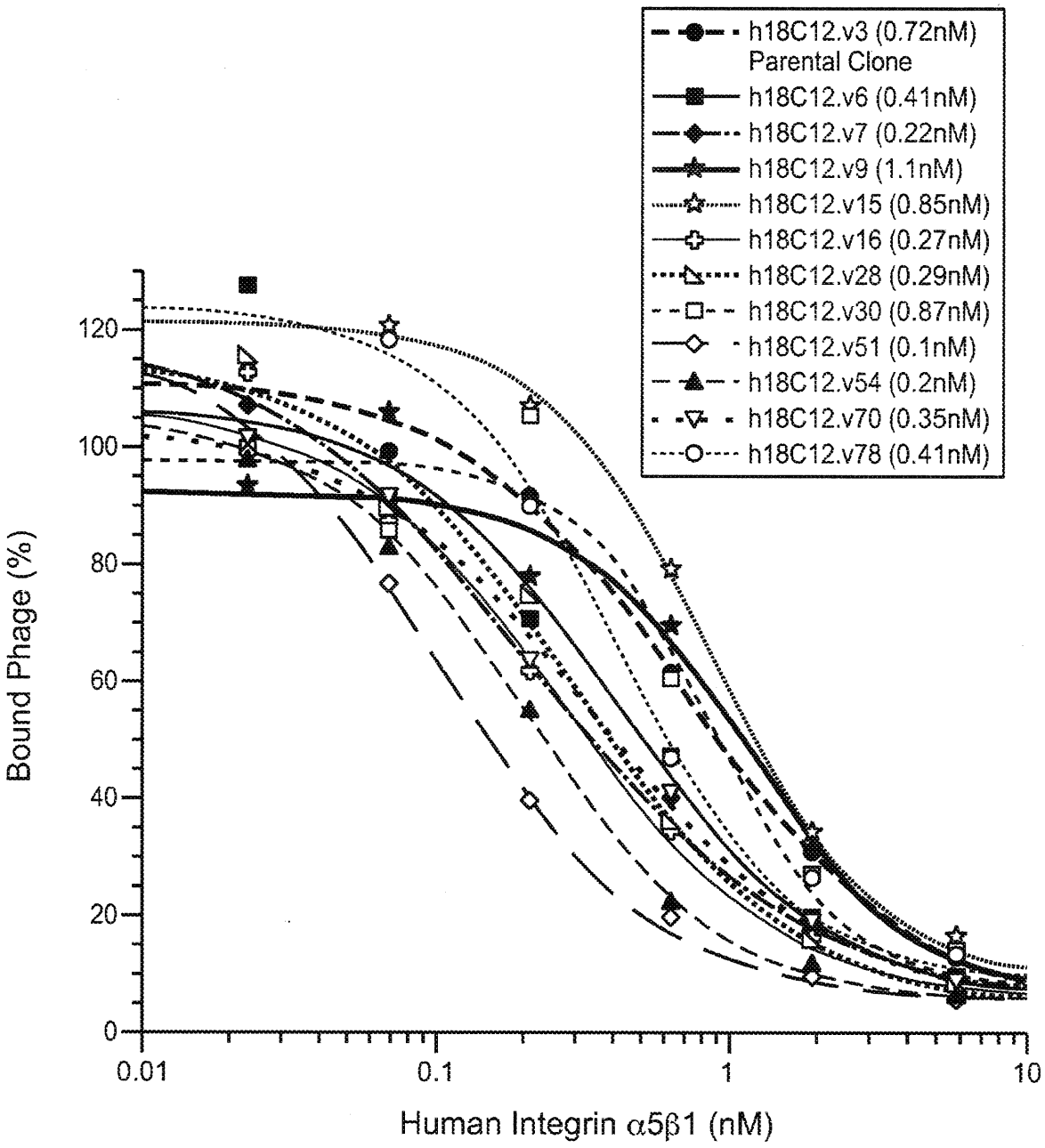

h18C12.v3 (0.72nM)
Parental Clone
h18C12.v6 (0.41nM)
h18C12.v7 (0.22nM)
h18C12.v9 (1.1nM)
h18C12.v15 (0.85nM)
h18C12.v16 (0.27nM)
h18C12.v28 (0.29nM)
h18C12.v30 (0.87nM)
h18C12.v51 (0.1nM)
h18C12.v54 (0.2nM)
h18C12.v70 (0.35nM)
h18C12.v78 (0.41nM)
Bound Phage (%)
120
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
Human Integrin α5β1 (nM)

FIG. 4

Anti-α5β1 hIgG BIAcore Analysis (Ligand: hIgG; Analyte: α5β1)			
Anti-α5β1	Human Integrin α5β1 (R&D)		
	kon(10^5 $M^{-1}S^{-1}$)	koff(10^{-4} S^{-1})	Kd(nM)
h18C12.v3	0.71 ± 0.08	8.07 ± 0.37	11.5 ± 1.1
h18C12.v6	1.74 ± 0.51	7.50 ± 1.64	4.8 ± 2.1
h18C12.v15	2.23 ± 0.09	15.2 ± 0.5	6.9 ± 0.3
h18C12.v54	0.63 ± 0.11	7.34 ± 0.32	11.9 ± 2.4
h18C12.v70	0.66 ± 0.19	12.8 ± 0.8	20.3 ± 3.8

FIG. 5

Anti-α5β1 hIgG BIAcore Summary (Ligand: hIgG; Analyte: α5β1)			
Antibody	Human Integrin α5β1 (R&D)		
	kon(10^5 $M^{-1}S^{-1}$)	koff(10^{-4} S^{-1})	Kd(nM)
h18C12.v6.1.Lam3	0.97 ± 0.03	3.86 ± 0.24	4.00 ± 0.32
Chimeric 18C12	1.2 ± 0.1	9.22 ± 0.19	7.68 ± 0.53

FIG. 6

Anti-α5β1 h18C12.v6.1 Variants	CDR-L2				Human Integrin α5β1 (R&D)		
	50a	50b	50c	50d	kon(10^5 $M^{-1}S^{-1}$)	koff(10^{-4} S^{-1})	Kd(nM)
h18C12.v6.1.1	S	S	S	G	1.2	32	26.7
h18C12.v6.1.2	N	S	D	G	0.48	6.43	13.5
h18C12.v6.1.3	N	S	A	G	1.1	40	36.4
h18C12.v6.1.4	N	S	D	A	0.46	14.4	31.6
h18C12.v6.1.5	N	S	D	S	0.43	6.59	15.5

FIG. 7

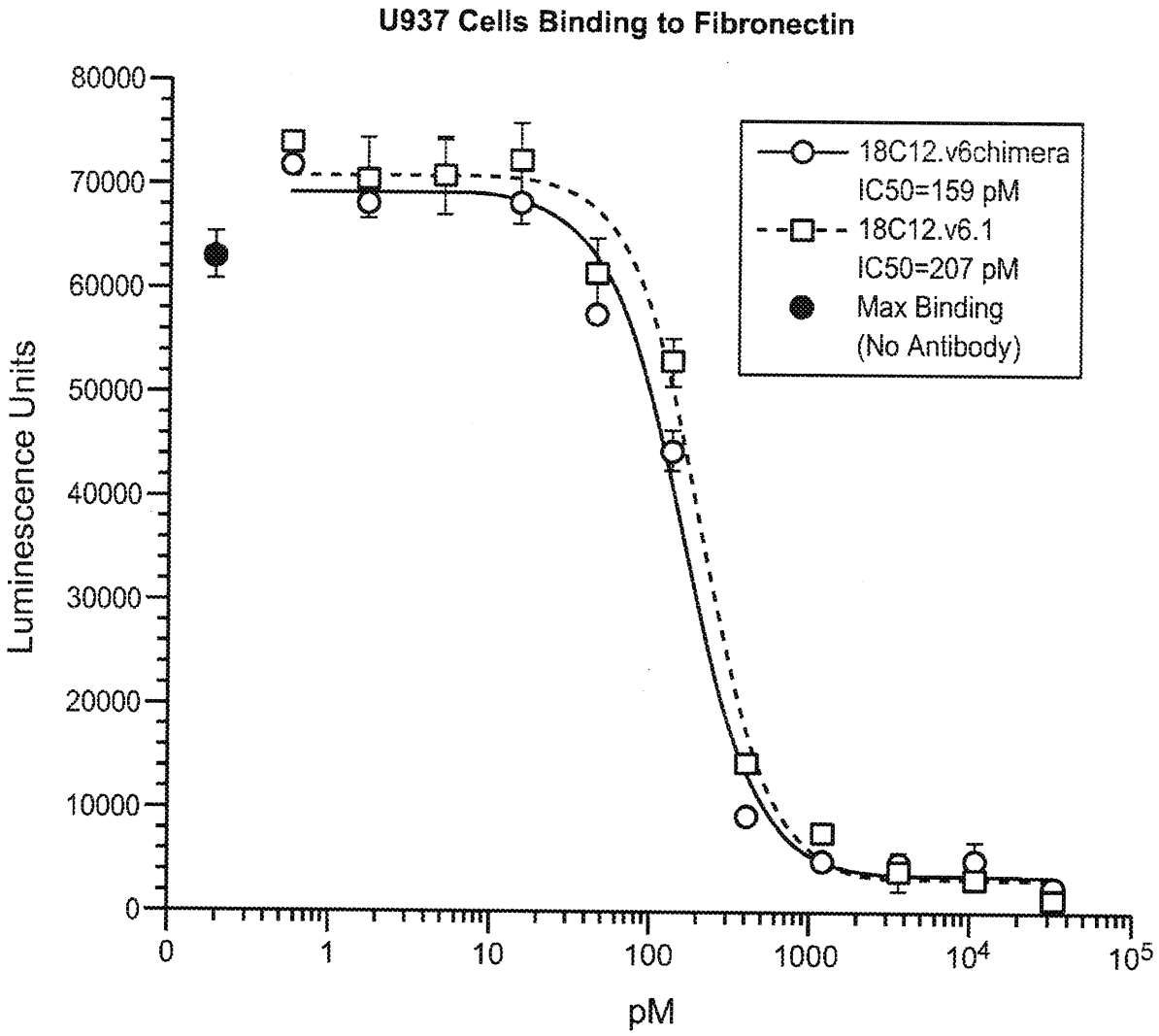

U937 Cells Binding to Fibronectin
Luminescence Units
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
1
10
100
1000
10^4
10^5
pM
18C12.v6chimera
IC50=159 pM
18C12.v6.1
IC50=207 pM
Max Binding
(No Antibody)

FIG. 8

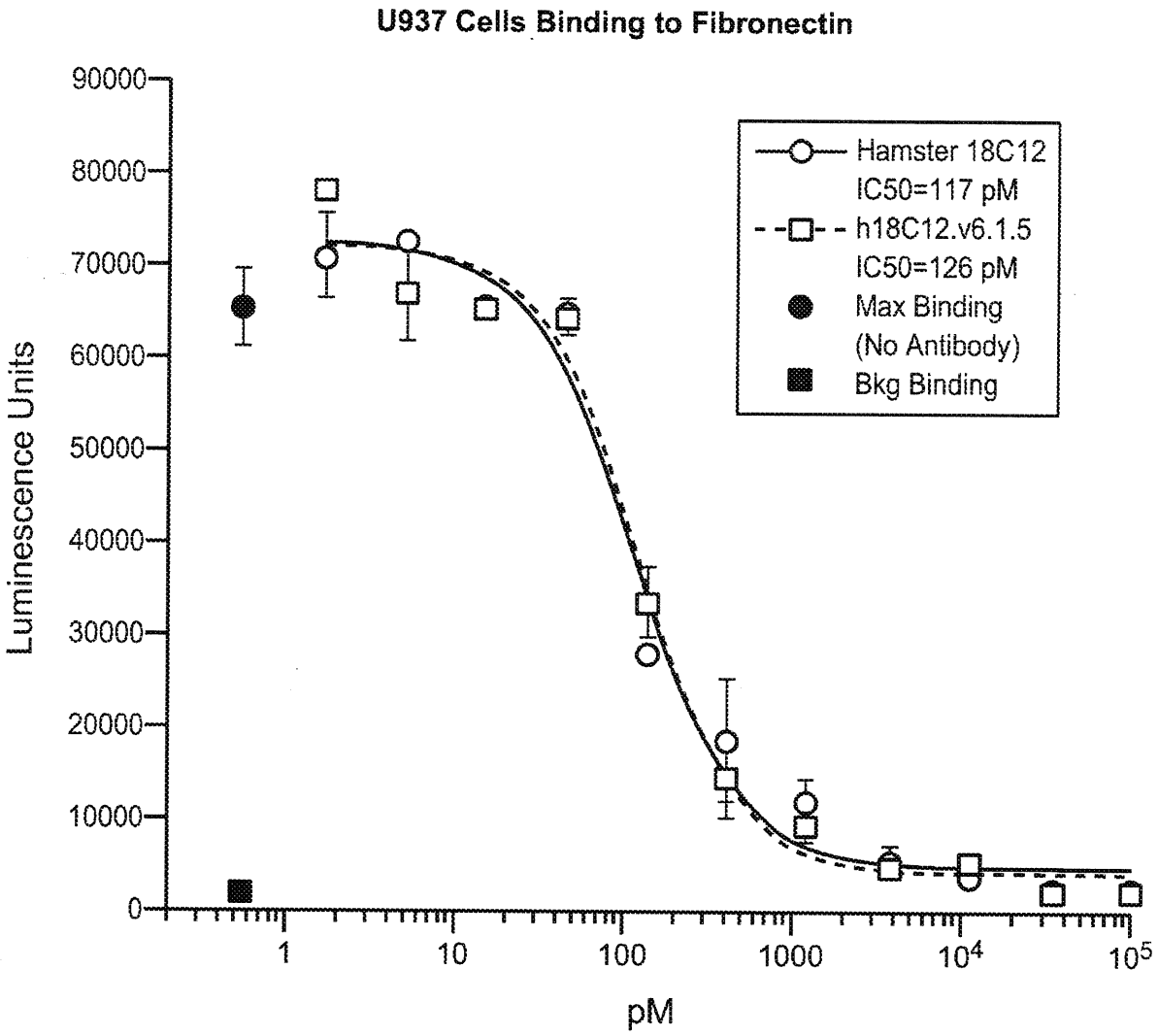

U937 Cells Binding to Fibronectin
Luminescence Units
90000
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
1
10
100
1000
10^4
10^5
pM
Hamster 18C12
IC50=117 pM
h18C12.v6.1.5
IC50=126 pM
Max Binding
(No Antibody)
Bkg Binding

FIG. 9

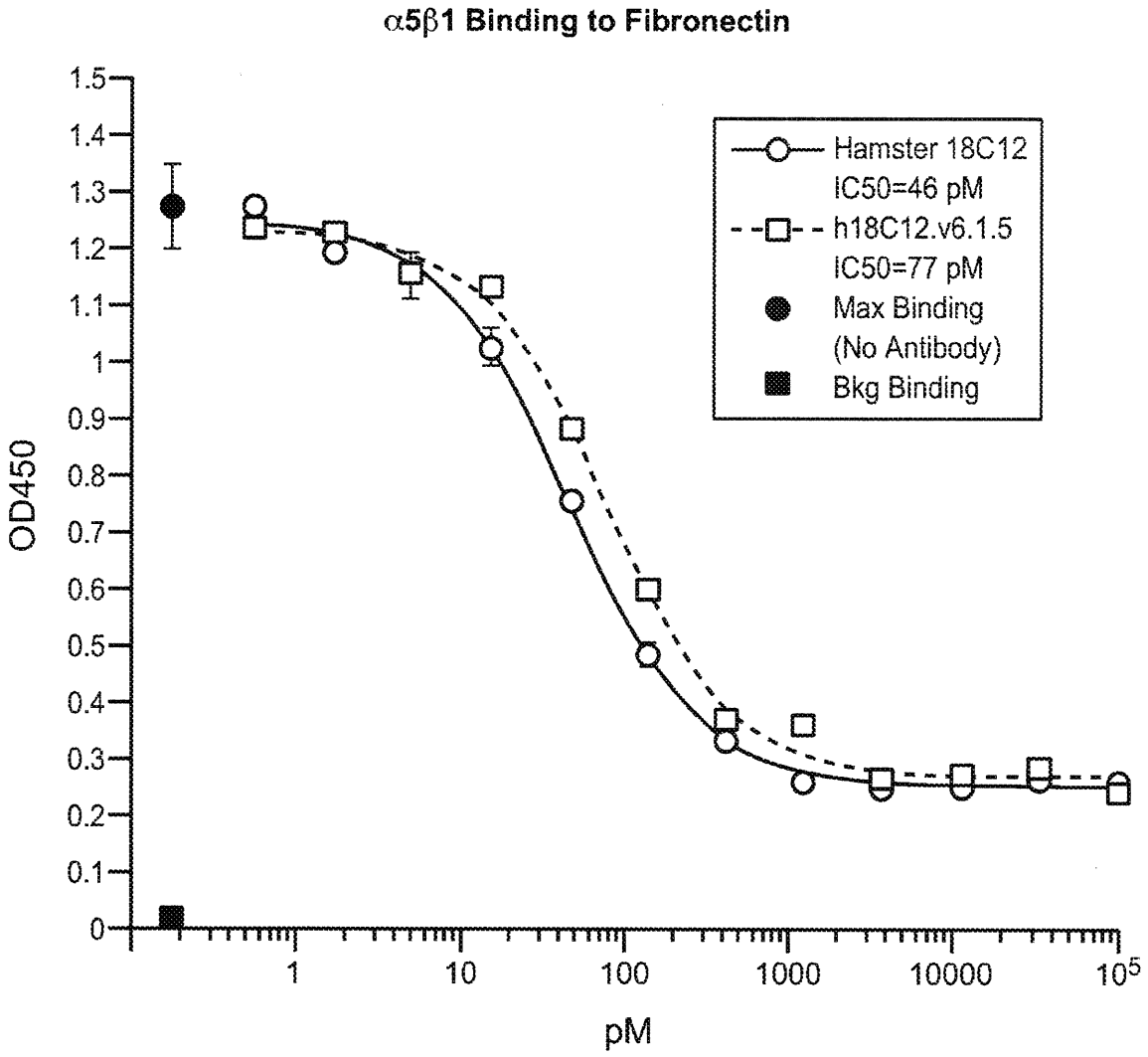

α5β1 Binding to Fibronectin
OD450
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
1
10
100
1000
10000
10^5
pM
Hamster 18C12
IC50=46 pM
h18C12.v6.1.5
IC50=77 pM
Max Binding
(No Antibody)
Bkg Binding

FIG. 10

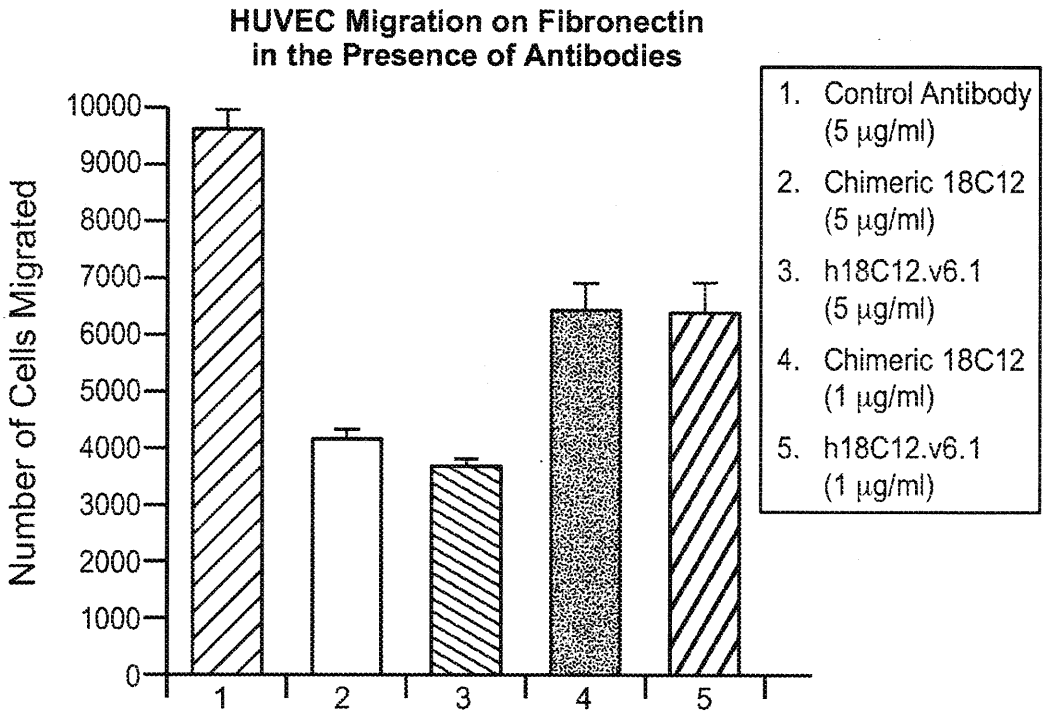

HUVEC Migration on Fibronectin
in the Presence of Antibodies
Number of Cells Migrated
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
1
2
3
4
5
1. Control Antibody (5 µg/ml)
2. Chimeric 18C12 (5 µg/ml)
3. h18C12.v6.1 (5 µg/ml)
4. Chimeric 18C12 (1 µg/ml)
5. h18C12.v6.1 (1 µg/ml)

FIG. 11

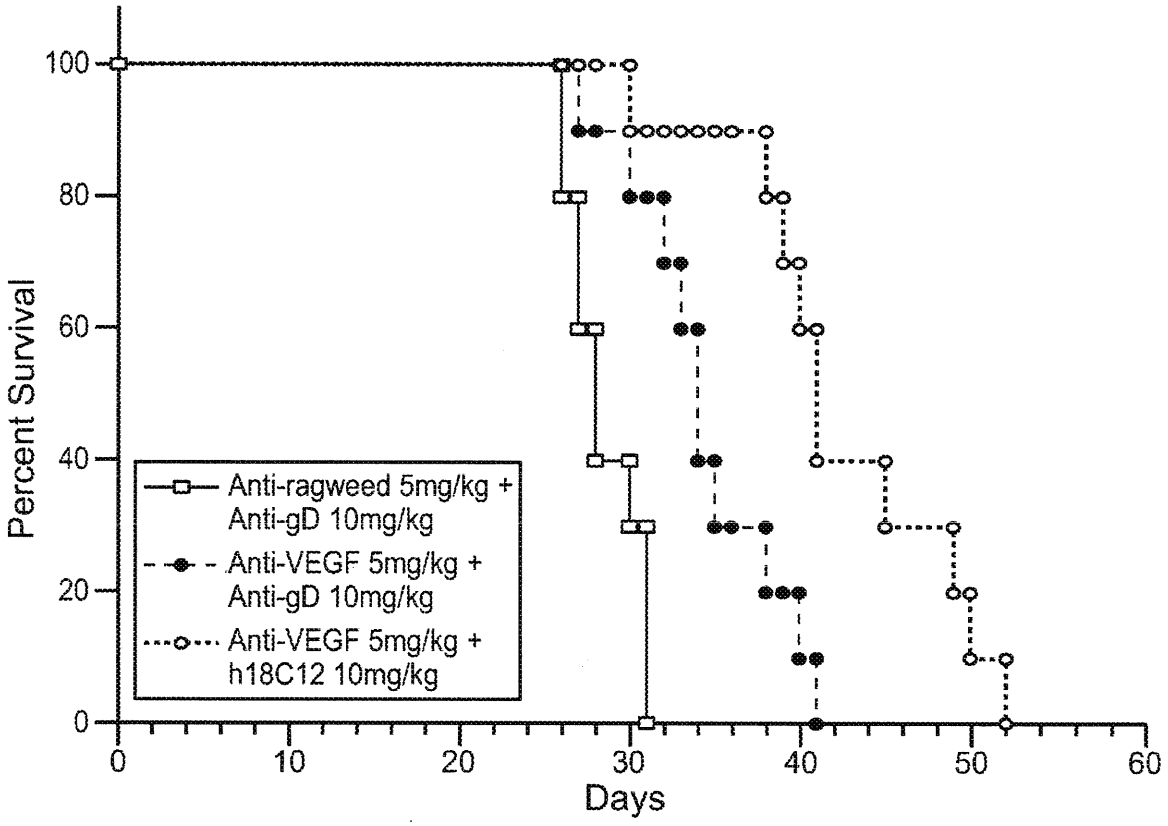

Percent Survival
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
Days
Anti-ragweed 5mg/kg + Anti-gD 10mg/kg
Anti-VEGF 5mg/kg + Anti-gD 10mg/kg
Anti-VEGF 5mg/kg + h18C12 10mg/kg

FIG. 12

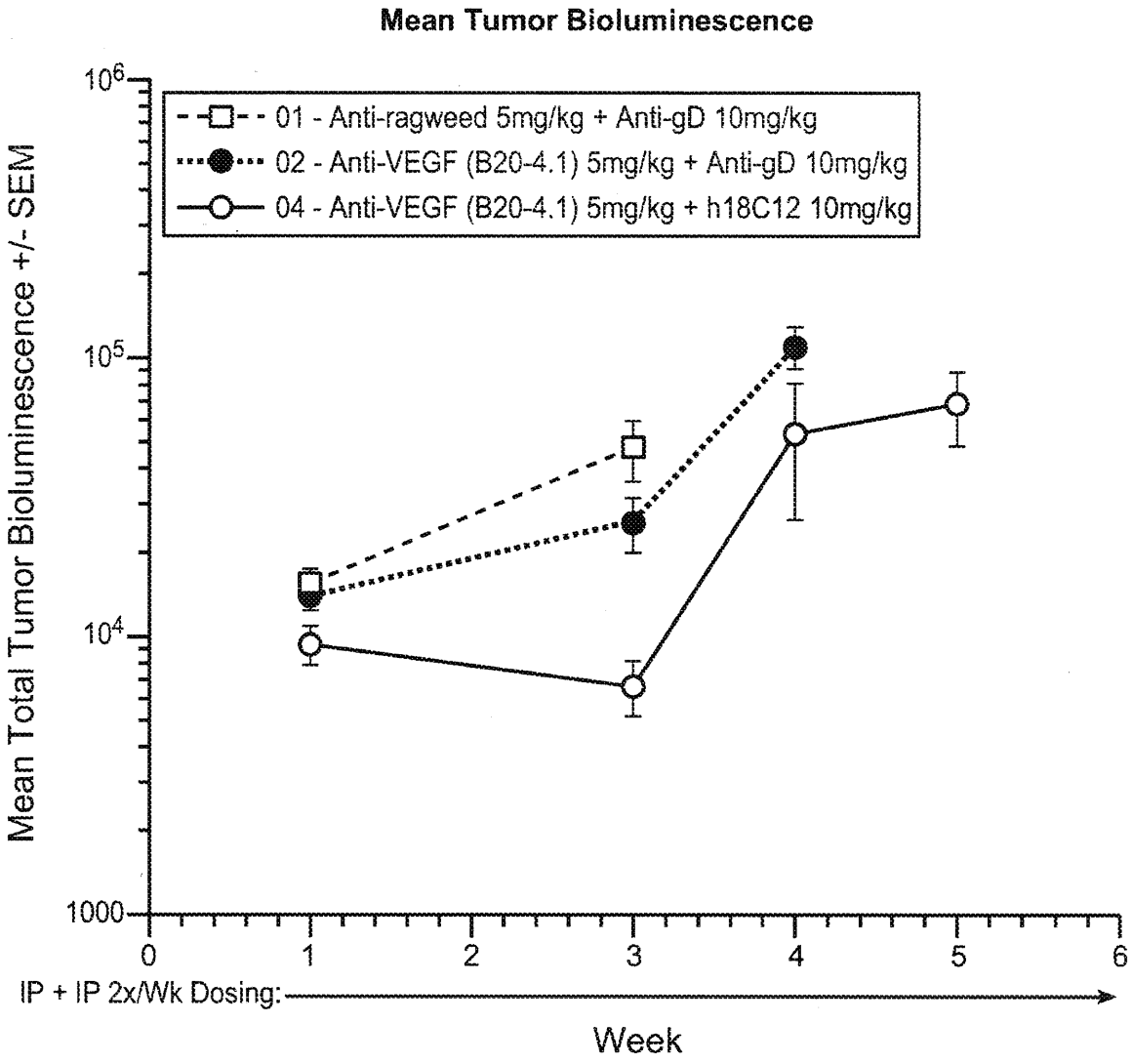

Mean Tumor Bioluminescence
01 - Anti-ragweed 5mg/kg + Anti-gD 10mg/kg
02 - Anti-VEGF (B20-4.1) 5mg/kg + Anti-gD 10mg/kg
04 - Anti-VEGF (B20-4.1) 5mg/kg + h18C12 10mg/kg
Mean Total Tumor Bioluminescence +/- SEM
10^6
10^5
10^4
1000
0
1
2
3
4
5
6
IP + IP 2x/Wk Dosing:
Week

FIG. 13