

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020124191, 29.09.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.10.2015 US 62/235,990(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2018116081 27.04.2018

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2020 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар,11,
Парамонова Ксения Витальевна

(71) Заявитель(и):

ПОТЕНЗА ТЕРАПЕВТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ХИКЛИН, Дэниел (US),
УИНСТОН, Уильям (US),
СЕИДЕЛ-ДУГАН, Синтия (US),
НИЛСОН, Нелс П. (US)**(54) **АНТИ-TIGIT АНТИГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий следующие шесть последовательностей CDR:

(a) CDR-H3, имеющую последовательность A-R-D-G-V-L-X₁-L-N-K-R-S-F-D-I, в которой X₁ представляет собой A или T (SEQ ID NO: 128);

(b) CDR-H2, имеющую последовательность S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S, в которой X₂ представляет собой S, Q или G (SEQ ID NO: 129);

(c) CDR-H1, имеющую последовательность G-S-I-X₃-S-G-X₄-Y-Y-W-G, в которой X₃ представляет собой E или A, и X₄ представляет собой L, V или S (SEQ ID NO: 130);

(d) CDR-L3, имеющую последовательность QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64);

(e) CDR-L2, имеющую последовательность GASSRAT (SEQ ID NO: 68); и

(f) CDR-L1, имеющую последовательность RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71).

2. ABP по п. 1, отличающийся тем, что ABP содержит

(a) CDR-H3 SEQ ID NO: 32, CDR-H2 SEQ ID NO: 40, CDR-H1 SEQ ID NO: 54, CDR-L3 SEQ ID NO: 64, CDR-L2 SEQ ID NO: 68 и CDR-L1 SEQ ID NO: 71;

(b) CDR-H3 SEQ ID NO: 31, CDR-H2 SEQ ID NO: 40, CDR-H1 SEQ ID NO: 54, CDR-L3 SEQ ID NO: 64, CDR-L2 SEQ ID NO: 68 и CDR-L1 SEQ ID NO: 71;

(c) CDR-H3 SEQ ID NO: 31, CDR-H2 SEQ ID NO: 39, CDR-H1 SEQ ID NO: 51, CDR-L3 SEQ ID NO: 64, CDR-L2 SEQ ID NO: 68 и CDR-L1 SEQ ID NO: 71;

(d) CDR-H3 SEQ ID NO: 31, CDR-H2 SEQ ID NO: 40, CDR-H1 SEQ ID NO: 52, CDR-L3 SEQ ID NO: 64, CDR-L2 SEQ ID NO: 68 и CDR-L1 SEQ ID NO: 71; или

(e) CDR-H3 SEQ ID NO: 31, CDR-H2 SEQ ID NO: 41, CDR-H1 SEQ ID NO: 53, CDR-L3

SEQ ID NO: 64, CDR-L2 SEQ ID NO: 68 и CDR-L1 SEQ ID NO: 71.

3. ABP по п. 2, отличающийся тем, что

(a) ABP по п. 2(a) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 13 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26;

(b) ABP по п. 2(b) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 12 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26;

(c) ABP по п. 2(a) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 14 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26;

(d) ABP по п. 2(a) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 15 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26;

(e) ABP по п. 2(c) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 9 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26;

(f) ABP по п. 2(d) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 10 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26; или

(g) ABP по п. 2(e) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 11 и последовательность V_L SEQ ID NO: 26.

4. ABP по п. 3, отличающийся тем, что

(a) ABP по п. 3(a) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 99 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 100 и легкую цепь SEQ ID NO: 92;

(b) ABP по п. 3(b) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 97 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 98 и легкую цепь SEQ ID NO: 92;

(c) ABP по п. 3(c) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 101 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 102 и легкую цепь SEQ ID NO: 92;

(d) ABP по п. 3(d) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 103 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 104 и легкую цепь SEQ ID NO: 92;

(e) ABP по п. 3(e) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 90 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 91 и легкую цепь SEQ ID NO: 92;

(f) ABP по п. 3(f) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 93 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 94 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или

(g) ABP по п. 3(g) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 95 и легкую цепь SEQ ID NO: 92; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 96 и легкую цепь SEQ ID NO: 92.

5. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий следующие шесть последовательностей CDR:

(a) CDR-H3, имеющую последовательность A-R-D-A-N-Y-Y-G-X₁-A-W-A-F-D-P, в которой X₁ представляет собой S или G (SEQ ID NO: 131);

(b) CDR-H2, имеющую последовательность S-I-Y-Y-S-G-X₂-T-F-Y-N-P-S-L-K-X₃, в которой X₂ представляет собой S или A, и X₃ представляет собой S или G (SEQ ID NO: 132);

(c) CDR-H1, имеющую последовательность G-S-I-X₄-S-X₅-X₆-X₇-Y-W-G, в которой X₄ представляет собой S или T, X₅ представляет собой S или T, X₆ представляет собой C или K, и X₇ представляет собой H или Y (SEQ ID NO: 133);

(d) CDR-L3, имеющую последовательность QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63);

(e) CDR-L2, имеющую последовательность DASNRAT (SEQ ID NO: 67); и

(f) CDR-L1, имеющую последовательность RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70).

6. ABP по п. 5, отличающийся тем, что ABP содержит
- (a) CDR-H3 SEQ ID NO: 29, CDR-H2 SEQ ID NO: 37, CDR-H1 SEQ ID NO: 49, CDR-L3 SEQ ID NO: 63, CDR-L2 SEQ ID NO: 67 и CDR-L1 SEQ ID NO: 70;
 - (b) CDR-H3 SEQ ID NO: 30, CDR-H2 SEQ ID NO: 37, CDR-H1 SEQ ID NO: 50, CDR-L3 SEQ ID NO: 63, CDR-L2 SEQ ID NO: 67 и CDR-L1 SEQ ID NO: 70;
 - (c) CDR-H3 SEQ ID NO: 29, CDR-H2 SEQ ID NO: 38, CDR-H1 SEQ ID NO: 50, CDR-L3 SEQ ID NO: 63, CDR-L2 SEQ ID NO: 67 и CDR-L1 SEQ ID NO: 70;
 - (d) CDR-H3 SEQ ID NO: 29, CDR-H2 SEQ ID NO: 36, CDR-H1 SEQ ID NO: 48, CDR-L3 SEQ ID NO: 63, CDR-L2 SEQ ID NO: 67 и CDR-L1 SEQ ID NO: 70; или
 - (e) CDR-H3 SEQ ID NO: 29, CDR-H2 SEQ ID NO: 37, CDR-H1 SEQ ID NO: 50, CDR-L3 SEQ ID NO: 63, CDR-L2 SEQ ID NO: 67 и CDR-L1 SEQ ID NO: 70.

7. ABP по п. 6, отличающийся тем, что
- (a) ABP по п. 6(a) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 5 и последовательность V_L SEQ ID NO: 25;
 - (b) ABP по п. 6(b) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 7 и последовательность V_L SEQ ID NO: 25;
 - (c) ABP по п. 6(c) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 8 и последовательность V_L SEQ ID NO: 25;
 - (d) ABP по п. 6(d) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 4 и последовательность V_L SEQ ID NO: 25; или
 - (e) ABP по п. 6(e) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 6 и последовательность V_L SEQ ID NO: 25.

8. ABP по п. 7, отличающийся тем, что
- (a) ABP по п. 7(a) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 82 и легкую цепь SEQ ID NO: 81; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 83 и легкую цепь SEQ ID NO: 81;
 - (b) ABP по п. 7(b) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 86 и легкую цепь SEQ ID NO: 81; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 87 и легкую цепь SEQ ID NO: 81;
 - (c) ABP по п. 7(c) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 88 и легкую цепь SEQ ID NO: 81; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 89 и легкую цепь SEQ ID NO: 81;
 - (d) ABP по п. 7(d) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 79 и легкую цепь SEQ ID NO: 81; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 80 и легкую цепь SEQ ID NO: 81; или
 - (e) ABP по п. 7(e) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 84 и легкую цепь SEQ ID NO: 81; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 85 и легкую цепь SEQ ID NO: 81.

9. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий следующие шесть последовательностей CDR:

- (a) CDR-H3, имеющую последовательность A-R-G-G-R-T-T-W-I-C-A-X₁-D-I, в которой X₁ представляет собой F или L (SEQ ID NO: 134);
- (b) CDR-H2, имеющую последовательность I-I-N-P-S-X₂-G-L-T-S-Y-A-X₃-K-F-Q-G, в которой X₂ представляет собой L или I, и X₃ представляет собой Q или R (SEQ ID NO: 135);
- (c) CDR-H1, имеющую последовательность Y-T-F-X₄-X₅-Y-Y-X₆-H, в которой X₄ представляет собой G, P или R, X₅ представляет собой N, A или E, и X₆ представляет собой M или I (SEQ ID NO: 136);
- (d) CDR-L3, имеющую последовательность QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65);
- (e) CDR-L2, имеющую последовательность GASTRAT (SEQ ID NO: 69); и
- (f) CDR-L1, имеющую последовательность RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72).

10. ABP по п. 9, отличающийся тем, что ABP содержит
- (a) CDR-H3 SEQ ID NO: 33, CDR-H2 SEQ ID NO: 43, CDR-H1 SEQ ID NO: 60, CDR-L3 SEQ ID NO: 65, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72;
 - (b) CDR-H3 SEQ ID NO: 34, CDR-H2 SEQ ID NO: 43, CDR-H1 SEQ ID NO: 60, CDR-L3 SEQ ID NO: 65, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72;
 - (c) CDR-H3 SEQ ID NO: 33, CDR-H2 SEQ ID NO: 44, CDR-H1 SEQ ID NO: 59, CDR-L3 SEQ ID NO: 65, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72;
 - (d) CDR-H3 SEQ ID NO: 33, CDR-H2 SEQ ID NO: 42, CDR-H1 SEQ ID NO: 58, CDR-L3 SEQ ID NO: 65, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72;
 - (e) CDR-H3 SEQ ID NO: 33, CDR-H2 SEQ ID NO: 42, CDR-H1 SEQ ID NO: 59, CDR-L3 SEQ ID NO: 65, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72; или
 - (f) CDR-H3 SEQ ID NO: 34, CDR-H2 SEQ ID NO: 44, CDR-H1 SEQ ID NO: 61, CDR-L3 SEQ ID NO: 65, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72.

11. ABP по п. 10, отличающийся тем, что
- (a) ABP по п. 10(a) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 18 и последовательность V_L SEQ ID NO: 27;
 - (b) ABP по п. 10(b) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 19 и последовательность V_L SEQ ID NO: 27;
 - (c) ABP по п. 10(c) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 21 и последовательность V_L SEQ ID NO: 27;
 - (d) ABP по п. 10(d) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 16 и последовательность V_L SEQ ID NO: 27;
 - (e) ABP по п. 10(e) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 17 и последовательность V_L SEQ ID NO: 27; или
 - (f) ABP по п. 10(f) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 20 и последовательность V_L SEQ ID NO: 27.

12. ABP по п. 11, отличающийся тем, что
- (a) ABP по п. 11(a) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 110 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 111 и легкую цепь SEQ ID NO: 107;
 - (b) ABP по п. 11(b) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 112 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 113 и легкую цепь SEQ ID NO: 107;
 - (c) ABP по п. 11(c) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 116 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 117 и легкую цепь SEQ ID NO: 107;
 - (d) ABP по п. 11(d) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 105 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 106 и легкую цепь SEQ ID NO: 107;
 - (e) ABP по п. 11(e) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 108 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 109 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или
 - (f) ABP по п. 11(f) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 114 и легкую цепь SEQ ID NO: 107; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 115 и легкую цепь SEQ ID NO: 107.

13. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий следующие шесть последовательностей CDR:

- (a) CDR-H3, имеющую последовательность ARLHVS GSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35);
- (b) CDR-H2, имеющую последовательность X_1 -I-N-P-S-M-G-A-T-S-Y- X_2 -Q-K-F- X_3 -G, в которой X_1 представляет собой V или I, X_2 представляет собой A или T, и X_3 представляет собой Q или R (SEQ ID NO: 137);
- (c) CDR-H1, имеющую последовательность YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62);

- (d) CDR-L3, имеющую последовательность QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66);
- (e) CDR-L2, имеющую последовательность GASTRAT (SEQ ID NO: 69); и
- (f) CDR-L1, имеющую последовательность RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72).
- 14. ABP по п. 13, отличающийся тем, что ABP содержит
 - (a) CDR-H3 SEQ ID NO: 35, CDR-H2 SEQ ID NO: 46, CDR-H1 SEQ ID NO: 62, CDR-L3 SEQ ID NO: 66, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72;
 - (b) CDR-H3 SEQ ID NO: 35, CDR-H2 SEQ ID NO: 47, CDR-H1 SEQ ID NO: 62, CDR-L3 SEQ ID NO: 66, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72; или
 - (c) CDR-H3 SEQ ID NO: 35, CDR-H2 SEQ ID NO: 45, CDR-H1 SEQ ID NO: 62, CDR-L3 SEQ ID NO: 66, CDR-L2 SEQ ID NO: 69 и CDR-L1 SEQ ID NO: 72.
- 15. ABP по п. 14, отличающийся тем, что
 - (a) ABP по п. 14(a) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 23 и последовательность V_L SEQ ID NO: 28;
 - (b) ABP по п. 14(b) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 24 и последовательность V_L SEQ ID NO: 28; или
 - (c) ABP по п. 14(c) содержит последовательность V_H SEQ ID NO: 22 и последовательность V_L SEQ ID NO: 28.
- 16. ABP по п. 15, отличающийся тем, что
 - (a) ABP по п. 15(a) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 121 и легкую цепь SEQ ID NO: 120; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 122 и легкую цепь SEQ ID NO: 120;
 - (b) ABP по п. 15(b) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 123 и легкую цепь SEQ ID NO: 120; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 124 и легкую цепь SEQ ID NO: 120; или
 - (c) ABP по п. 15(c) содержит (i) тяжелую цепь SEQ ID NO: 118 и легкую цепь SEQ ID NO: 120; или (ii) тяжелую цепь SEQ ID NO: 119 и легкую цепь SEQ ID NO: 120.
- 17. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий:
 - (a) CDR-H3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H3 области V_H , выбранной из SEQ ID NO: 4-8;
 - CDR-H2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H2 области V_H , выбранной из SEQ ID NO: 4-8;
 - CDR-H1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H1 области V_H , выбранной из SEQ ID NO: 4-8;
 - CDR-L3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L3 области V_L , выбранной из SEQ ID NO: 25;
 - CDR-L2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L2 области V_L , выбранной из SEQ ID NO: 25; и
 - CDR-L1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L1 области V_L , выбранной из SEQ ID NO: 25;
 - (b) CDR-H3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H3 области V_H , выбранной из SEQ ID NO: 9-15; CDR-H2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H2 области V_H , выбранной из SEQ ID NO: 9-15; CDR-H1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H1 области V_H , выбранной из SEQ ID NO: 9-15; CDR-L3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L3 области V_L , выбранной из SEQ ID NO: 26; CDR-L2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L2 области V_L , выбранной из

SEQ ID NO: 26; CDR-L1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L1 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 26;

(с) CDR-H3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H3 области V_H, выбранной из SEQ ID NO: 16-21; CDR-H2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H2 области V_H, выбранной из SEQ ID NO: 16-21; CDR-H1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H1 области V_H, выбранной из SEQ ID NO: 16-21; CDR-L3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L3 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 27; CDR-L2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L2 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 27; CDR-L1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L1 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 27; или

(d) CDR-H3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H3 области V_H, выбранной из SEQ ID NO: 22-24; CDR-H2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H2 области V_H, выбранной из SEQ ID NO: 22-24; CDR-H1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-H1 области V_H, выбранной из SEQ ID NO: 22-24; CDR-L3, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L3 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 28; CDR-L2, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L2 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 28; CDR-L1, имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с CDR-L1 области V_L, выбранной из SEQ ID NO: 28.

18. ABP по п. 17, отличающийся тем, что CDR-H3, CDR-H2, CDR-H1, CDR-L3, CDR-L2 и CDR-L1 каждую идентифицируют в соответствии со схемой нумерации, выбранной из схемы нумерации по Кабату, схемы нумерации по Чотиа или схемы нумерации по IMGT.

19. ABP по п. 17, отличающийся тем, что CDR-H1 идентифицируют, как определено схемами нумерации по Чотиа и Кабату, включая границы обеих схем нумерации.

20. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий:

(a) CDR-H3 содержит CDR-H3, выбранную из SEQ ID NO: 29-30, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены;

CDR-H2 содержит CDR-H2, выбранную из SEQ ID NO: 36-38, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены;

CDR-H1 содержит CDR-H1, выбранную из SEQ ID NO: 48-50, или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены;

CDR-L3 содержит CDR-L3 SEQ ID NO: 63 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены;

CDR-L2 содержит CDR-L2 SEQ ID NO: 67 или ее вариант, имеющий 1 аминокислотную замену; а также

CDR-L1 содержит CDR-L1 SEQ ID NO: 70 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены;

(b) CDR-H3 содержит CDR-H3, выбранную из SEQ ID NO: 31-32, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены; CDR-H2 содержит CDR-H2, выбранную из SEQ ID NO: 39-41, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены; CDR-H1 содержит CDR-H1, выбранную из SEQ ID NO: 51-54, или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; CDR-L3 содержит CDR-L3 SEQ ID NO: 64 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; CDR-L2 содержит CDR-L2 SEQ ID NO: 68

или ее вариант, имеющий 1 аминокислотную замену; и CDR-L1 содержит CDR-L1 SEQ ID NO: 71 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены;

(с) CDR-H3 содержит CDR-H3, выбранную из SEQ ID NO: 33-34, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены; CDR-H2 содержит CDR-H2, выбранную из SEQ ID NO: 42-44, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены; CDR-H1 содержит CDR-H1, выбранную из SEQ ID NO: 58-61, или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; CDR-L3 содержит CDR-L3 SEQ ID NO: 65 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; CDR-L2 содержит CDR-L2 SEQ ID NO: 69 или ее вариант, имеющий 1 аминокислотную замену; и CDR-L1 содержит CDR-L1 SEQ ID NO: 72 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; или

(d) CDR-H3 содержит CDR-H3 SEQ ID NO: 35 или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены; CDR-H2 содержит CDR-H2, выбранную из SEQ ID NO: 45-47, или ее вариант, имеющий 1, 2 или 3 аминокислотные замены; CDR-H1 содержит CDR-H1 SEQ ID NO: 62 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; CDR-L3 содержит CDR-L3 SEQ ID NO: 66 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены; CDR-L2 содержит CDR-L2 SEQ ID NO: 69 или ее вариант, имеющий 1 аминокислотную замену; и CDR-L1 содержит CDR-L1 SEQ ID NO: 72 или ее вариант, имеющий 1 или 2 аминокислотные замены.

21. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий:

(а) область V_H , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_H , выбранной из SEQ ID NO: 4-8; и

область V_L , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_L SEQ ID NO: 25;

(b) область V_H , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_H , выбранной из SEQ ID NO: 9-15; и область V_L , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_L SEQ ID NO: 26;

(с) область V_H , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_H , выбранной из SEQ ID NO: 16-21; и область V_L , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_L SEQ ID NO: 27; или

(d) область V_H , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_H , выбранной из SEQ ID NO: 22-24; и область V_L , имеющую по меньшей, чем мере около 90% идентичности с областью V_L SEQ ID NO: 28.

22. Выделенный антиген-связывающий белок (ABP), который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий:

(а) область V_H содержит область V_H , выбранную из SEQ ID NO: 4-8, или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных замен; и

область V_L содержит область V_L SEQ ID NO: 25 или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных замен;

(b) область V_H содержит область V_H , выбранную из SEQ ID NO: 9-15, или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных замен; и область V_L содержит область V_L SEQ ID NO: 26 или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных замен;

(с) область V_H содержит область V_H , выбранную из SEQ ID NO: 16-21, или ее вариант,

имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных замен; и область V_L содержит область V_L SEQ ID NO: 27 или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных замен; или

(d) область V_H содержит область V_H , выбранную из SEQ ID NO: 22-24, или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 аминокислотных замен; и область V_L содержит область V_L SEQ ID NO: 28 или ее вариант, имеющий 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных замен.

23. АВР по любому из пп. 20 или 22, отличающийся тем, что аминокислотные замены представляют собой консервативные аминокислотные замены.

24. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-23, отличающийся тем, что АВР:

(а) конкурирует за связывание с TIGIT с антителом, выбранным из антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 4 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 25, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 5 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 25, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 6 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 25, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 7 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 25, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 8 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 25, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 9 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 10 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 12 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 13 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 14 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 15 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 26, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 27, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 17 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 27, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 18 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 27, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 19 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 27, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 20 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 27, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 21 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 27, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 22 и аминокислотную

последовательность V_L SEQ ID NO: 28, антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 23 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 28, и антитела, имеющего аминокислотную последовательность V_H SEQ ID NO: 24 и аминокислотную последовательность V_L SEQ ID NO: 28;

- (b) ингибирует связывание CD155 с TIGIT;
- (c) ингибирует связывание CD112 с TIGIT;
- (d) ингибирует ассоциацию CD226 с TIGIT;
- (e) активирует эффекторный Т-лимфоцит или клетку естественный киллер (NK);
- (f) уменьшает количество регуляторных Т-лимфоцитов в ткани или в кровеносной системе;
- (g) ингибирует подавление эффекторного Т-лимфоцита регуляторным Т-лимфоцитом;
- (h) не связывается специфически с любыми из PVRL1, PVRL2, PVRL3 или PVRL4; или
- (i) допускает любую комбинацию (a)-(h).

25. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-24, отличающийся тем, что АВР (a) дополнительно специфически связывает TIGIT яванского макака (сTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (b) связывает TIGIT мыши (mTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, с аффинностью, ниже (на что указывает более высокая K_D), чем аффинность АВР к hTIGIT, или не связывает mTIGIT; или (c) допускает любую комбинацию (a)-(b).

26. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-25, отличающийся тем, что АВР: (a) дополнительно специфически связывает сTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2; (b) связывает mTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, с аффинностью, ниже (на что указывает более высокая K_D), чем аффинность АВР к hTIGIT и сTIGIT; и (c) ингибирует связывание CD155 с TIGIT.

27. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-26, отличающийся тем, что АВР содержит антитело.

28. АВР по п. 27, отличающийся тем, что АВР представляет собой моноклональное антитело.

29. АВР по п. 27 или 28, отличающийся тем, что АВР выбран из человеческого антитела, гуманизированного антитела или химерного антитела.

30. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-29, отличающийся тем, что АВР связывает больше чем один эпитоп на одном антигене.

31. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-30, отличающийся тем, что АВР содержит фрагмент антитела.

32. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-31, отличающийся тем, что АВР содержит альтернативный каркас.

33. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-32, отличающийся тем, что АВР содержит константную область иммуноглобулина.

34. АВР по любому из пп. 1-3, 5-7, 9-11, 13-15, 17 и 19-33, отличающийся тем, что АВР содержит константную область тяжелой цепи класса, выбранного из IgA, IgD, IgE, IgG или IgM.

35. АВР по п. 34, отличающийся тем, что АВР содержит константную область тяжелой цепи класса IgG, и подкласс выбран из IgG4, IgG1, IgG2 или IgG3.

36. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-35, отличающийся тем, что АВР связывает hTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, с K_D, меньшей, чем около 10 нМ, как измерено с помощью интерферометрии биослоя.

37. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-36, отличающийся тем, что АВР связывает hTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, с K_D, меньшей, чем около

5 нМ, как измерено с помощью интерферометрии биослоя.

38. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-37, отличающийся тем, что АВР связывает hTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, с K_D , меньшей, чем около 2 нМ, как измерено с помощью интерферометрии биослоя.

39. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-38, отличающийся тем, что АВР связывает cTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, с K_D , меньшей, чем около 100 нМ, как измерено с помощью интерферометрии биослоя.

40. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-39, отличающийся тем, что АВР связывает cTIGIT, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, с K_D , меньшей, чем около 10 нМ, как измерено с помощью интерферометрии биослоя.

41. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-40, отличающийся тем, что АВР не показывает значительного связывания с mTIGIT в анализе интерферометрии биослоя.

42. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-41, отличающийся тем, что АВР связывает mTIGIT клеточной поверхности с K_D , меньшей, чем около 50 нМ.

43. АВР по любому из пп. 41-42, отличающийся тем, что mTIGIT содержит SEQ ID NO: 3.

44. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-43, отличающийся тем, что АВР содержит полипептидную последовательность, имеющую остаток пироглутамата (pE) на ее N-конце.

45. АВР, который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий V_H , в которой Q N-конца замещен на pE, причем АВР имеет аминокислотную последовательность любого АВР по пп. 1-17 и 19-44, если не считать замещения pE.

46. АВР, который специфически связывает TIGIT человека (hTIGIT), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, содержащий V_L , в которой E N-конца замещен на pE, причем АВР имеет аминокислотную последовательность любого АВР по пп. 1-17 и 19-44, если не считать замещения pE.

47. АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46 для применения в качестве терапевтического агента при лечении заболевания, которое можно лечить с помощью анти-TIGIT АВР.

48. Применение АВР по любому из пп. 1-17 и 19-47 в лечении заболевания, выбранного из рака и вирусной инфекции.

49. Применение по п. 48 для лечения рака, причем рак выбирают из солидной опухоли и гематологической опухоли.

50. Выделенный полинуклеотид, кодирующий АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46.

51. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 49, для продуцирования АВР по любому из пп. 1-17, 19-46.

52. Клетка-хозяин, содержащая полинуклеотид по п. 50 или вектор по п. 51, для продуцирования АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46.

53. Способ продуцирования АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46, включающий экспрессию АВР в клетке-хозяине по п. 52 и выделение экспрессированного АВР.

54. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, которое можно лечить с помощью анти-TIGIT АВР, содержащая эффективное количество АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46.

55. Фармацевтическая композиция по п. 54, отличающаяся тем, что количество АВР в фармацевтической композиции является достаточным для (a) увеличения активности эффекторного Т-лимфоцита; (b) увеличения активности цитолитического Т-лимфоцита; (c) увеличения активности клетки NK; (d) ингибирования опосредованного TIGIT сигналинга; (e) ингибирования или блокирования связывания CD155 и/или CD112 с TIGIT; или (f) любой комбинации (a)-(e) у субъекта.

56. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 54-55 дополнительно содержащая антитело, которое антагонизирует PD-1 или блокирует PD-L1 от взаимодействия с PD-1.

57. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 54-56 для применения в качестве терапевтического агента при лечении заболевания, которое можно лечить с помощью анти-TIGIT ABR.

58. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 54-57 для применения в лечении заболевания, выбранного из рака и вирусной инфекции.

59. Фармацевтическая композиция по п. 58 для применения в лечении рака, причем рак выбирают из солидной опухоли и гематологической опухоли.

60. Способ лечения или профилактики заболевания или патологии, которые можно лечить с помощью анти-TIGIT ABR, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ABR по любому из пп. 1-17 и 19-46 или фармацевтической композиции по любому из пп. 54-59.

61. Способ по п. 60, отличающийся тем, что заболевание или патология представляет собой рак или вирусную инфекцию.

62. Способ по п. 61, отличающийся тем, что заболевание или патология представляет собой рак, и рак выбирают из солидной опухоли и гематологической опухоли.

63. Способ увеличения иммунного ответа у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ABR по любому из пп. 1-17 и 19-46 или фармацевтической композиции по любому из пп. 54-59.

64. Способ по любому из пп. 60-63, дополнительно включающий введение одного или большего количества дополнительных терапевтических агентов субъекту.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент выбирают из агента, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, химиотерапевтического агента, иммуностимулирующего агента, излучения и их комбинаций.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и при этом агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, выбирают из антитела, пептидомиметика, малой молекулы или нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агент.

67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, выбирают из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, BMS-936559, сульфамонетоксина 1 и сульфаметизола 2.

68. Способ по п. 65, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуностимулирующий агент, выбранный из (a) агента, который блокирует сигналинг ингибирующего рецептора иммунной клетки или его лиганд, или нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агент; (b) агониста стимулирующего рецептора иммунной клетки или нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агонист; (c) цитокина или нуклеиновой кислоты, кодирующей цитокин; (d) онколитического вируса или нуклеиновой кислоты, кодирующей онколитический вирус; (e) Т-лимфоцита, экспрессирующего рецептор химерного антигена; (f) би- или мультиспецифического антитела, направленного на Т-лимфоцит, или нуклеиновой кислоты, кодирующей такое антитело; (g) анти-TGF- β антитела или нуклеиновой кислоты, кодирующей такое антитело; (h) ловушки TGF- β или нуклеиновой кислоты, кодирующей такую ловушку; (i) вакцины к ассоциированному с раком антигену, включая такой антиген или нуклеиновую кислоту, кодирующую такой антиген, и (j) их комбинаций.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент

представляет собой агент, который блокирует сигналинг ингибирующего рецептора иммунной клетки или его лиганд, или нуклеиновую кислоту, кодирующую такой агент, и ингибирующий рецептор или его лиганд выбирают из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR и их комбинаций.

70. Способ по п. 68, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент является агонистом стимулирующего рецептора иммунной клетки или нуклеиновой кислотой, кодирующей такой агонист, и стимулирующий рецептор иммунной клетки выбирают из OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, лиганда CD83 и их комбинаций.

71. Способ по п. 68, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой цитокин или нуклеиновую кислоту, кодирующую цитокин, выбранный из ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 и их комбинаций.

72. Способ по п. 68, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой онколитический вирус или нуклеиновую кислоту, кодирующую онколитический вирус, выбранный из вируса простого герпеса, вируса везикулярного стоматита, аденовируса, вируса болезни Ньюкасла, вируса коровьей оспы, вируса мараба и их комбинаций.

73. Способ по любому из пп. 64-72, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент входит в состав той же фармацевтической композиции, что и АВР.

74. Способ по любому из пп. 64-72, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент входит в состав фармацевтической композиции, отличающейся от фармацевтической композиции с АВР.

75. Способ по любому из пп. 64-72 или 74, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент применяют до введения АВР.

76. Способ по любому из пп. 64-72 или 74, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент применяют после введения АВР.

77. Способ по любому из пп. 64-76, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент применяют одновременно с АВР.

78. Способ по любому из пп. 60-77, отличающийся тем, что субъект является субъектом, которого лечили с помощью агента, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, перед выполнением такого способа.

79. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 54-59 и инструкции по применению такой фармацевтической композиции, для применения при лечении заболевания, которое можно лечить с помощью анти-TIGIT АВР.

80. Набор по п. 79, дополнительно содержащий дополнительную фармацевтическую композицию, содержащую дополнительный терапевтический агент, и инструкции по применению такого дополнительного терапевтического агента.

81. Набор по п. 80, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент выбирают из агента, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, химиотерапевтического агента, иммуностимулирующего агента, излучения и их комбинаций.

82. Набор по п. 81, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который ингибирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и при этом агент, ингибирующий взаимодействие между PD-1 и PD-L1, выбирают из антитела, пептидомиметика, малой молекулы или нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агент.

83. Набор по п. 82, отличающийся тем, что агент, который ингибирует взаимодействие

между PD-1 и PD-L1, выбирают из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба, BMS-936559, сульфамонетоксина 1 и сульфаметизола 2.

84. Набор по п. 81, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуностимулирующий агент, выбранный из (а) агента, который блокирует сигналинг ингибирующего рецептора иммунной клетки или его лиганд, или нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агент; (b) агониста стимулирующего рецептора иммунной клетки или нуклеиновой кислоты, кодирующей такой агонист; (с) цитокина или нуклеиновой кислоты, кодирующей цитокин; (d) онколитического вируса или нуклеиновой кислоты, кодирующей онколитический вирус; (е) Т-лимфоцита, экспрессирующего рецептор химерного антигена; (f) би- или мультиспецифического антитела, направленного на Т-лимфоцит, или нуклеиновой кислоты, кодирующей такое антитело; (g) анти-TGF- β антитела или нуклеиновой кислоты, кодирующей такое антитело; (h) ловушки TGF- β или нуклеиновой кислоты, кодирующей такую ловушку; (i) вакцины к ассоциированному с раком антигену, включая такой антиген или нуклеиновую кислоту, кодирующую такой антиген, и (j) их комбинаций.

85. Набор по п. 84, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой агент, который блокирует сигналинг ингибирующего рецептора иммунной клетки или его лиганд, или нуклеиновую кислоту, кодирующую такой агент, и ингибирующий рецептор или его лиганд выбирают из CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Tim3, нейритина, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, TGF-R, KIR и их комбинаций.

86. Набор по п. 84, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент является агонистом стимулирующего рецептора иммунной клетки или нуклеиновой кислотой, кодирующей такой агонист, и стимулирующий рецептор иммунной клетки выбирают из OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD28, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKP80, CD160, B7-H3, лиганда CD83 и их комбинаций.

87. Набор по п. 84, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой цитокин или нуклеиновую кислоту, кодирующую цитокин, выбранный из ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 и их комбинаций.

88. Набор по п. 84, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент представляет собой онколитический вирус или нуклеиновую кислоту, кодирующую онколитический вирус, выбранный из вируса простого герпеса, вируса ветряночного стоматита, аденовируса, вируса болезни Ньюкасла, вируса коровьей оспы, вируса марша и их комбинаций.

89. Применение по п. 48 или 49, фармацевтическая композиция для применения по п. 58 или 59, способ по пп. 61, 62 и 64-78, причем рак выбирают из группы, состоящей из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), аденокарциномы, анального рака, рака аппендикса, астроцитомы, базально-клеточного рака, опухоли головного мозга, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей, рака молочной железы, бронхиальной опухоли, карциномы с неизвестным первичным происхождением, опухоли сердца, рака шейки матки, хордомы, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, протоковой карциномы, эмбриональной опухоли, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, фиброзной гистиоцитомы, саркомы Юинга, офтальмологического рака, герминомы, рака желчного пузыря, рака желудка, рака желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечной стромальной опухоли, гестационного трофобластного рака, глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина, рака гипоталамической системы, внутриглазной меланомы, опухоли островковых клеток, саркомы Капоши, рака почки,

гистиоцитоза клеток Лангерганса, рака гортани, рака губ и ротовой полости, рака печени, неинвазивной лобулярной карциномы, рака легкого, макроглобулинемии, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, меланомы, карциномы клеток Меркель, мезотелиомы, метастатического плоскоклеточного рака шеи со скрытым первичным происхождением, карциномы срединной линии с участием гена *NUT*, рака полости рта, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, миелодиспластического/миелопролиферативного новообразования, рака полости носа и носовой пазухи, рака носоглотки, нейробластомы, немелкоклеточного рака легких, ротоглоточного рака, остеосаркомы, рака яичников, рака поджелудочной железы, папилломатоза, параганглиомы, рака паращитовидной железы, рака полового члена, фарингеального рака, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плевроролечной бластомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, рака простаты, ректального рака, почечно-клеточного рака, рака почечной лоханки и мочеточника, ретинобластомы, рабдоидной опухоли, рака слюнной железы, синдрома Сезари, рака кожи, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, опухоли спинного мозга, рака желудка, Т-лимфоцитарной лимфомы, тератоидной опухоли, рака яичек, рака горла, тимомы и рака щитовидной железы, рака щитовидной железы, рака уретры, рака матки, рака влагалища, рака вульвы и опухоли Вильмса.

90. Применение по п. 48 или 49, фармацевтическая композиция по п. 58 или 59, способ по пп. 61, 62 и 64-78, причем рак представляет собой опухоль головного мозга.

91. Способ лечения опухоли головного мозга, включающий введение субъекту эффективного количества АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46 или фармацевтической композиции по любому из пп. 54-59, тем самым производя лечение опухоли головного мозга.

92. Способ по п. 91, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества анти-PD-1 антитела.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб, ниволумаб или их комбинацию.

94. Применение эффективного количества АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46 или фармацевтической композиции по любому из пп. 54-59 для лечения опухоли головного мозга.

95. Применение эффективного количества АВР по любому из пп. 1-17 и 19-46 или фармацевтической композиции по любому из пп. 54-59 и эффективного количества анти-PD-1 антитела для лечения опухоли головного мозга.

96. Применение по п. 95, причем анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб, ниволумаб или их комбинацию.