1. Bispecifinis antikūnas, apimantis:

pirmąją baltymo funkcinę sritį, nukreiptą į VEGFA, ir

antrąją baltymo funkcinę sritį, nukreiptą į PD-1;

kur:

pirmoji baltymo funkcinė sritis yra anti-VEGFA antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, kur anti-VEGFA antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 15-17, ir apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3, kurių aminorūgščių sekos atitinkamai pateiktos SEQ ID Nr. 18-20; ir

antroji baltymo funkcinė sritis yra anti-PD-1 antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas, kai anti-PD-1 antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 21-23, ir apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3 kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 24-26.

2. Bispecifinis antikūnas pagal 1 punktą, kur,

anti-VEGFA antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas yra pasirinktas iš Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, humanizuoto antikūno, chimerinio antikūno ir diakūno;

ir (arba),

anti-PD-1 antikūnas arba antigeną surišantis jo fragmentas yra pasirinktas iš Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, humanizuoto antikūno, chimerinio antikūno ir diakūno.

3. Bispecifinis antikūnas pagal 1 punktą, kur:

(i) pirmoji baltymo funkcinė sritis yra imunoglobulinas, kur imunoglobulinas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 15-17, ir lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 18-20; ir

antroji baltymo funkcinė sritis yra scFv, kur scFv apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 21-23, ir lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 24-26,

pasirinktinai, kur imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seka pateikta SEQ ID Nr. 5, ir imunoglobulino lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seka pateikta SEQ ID Nr. 7; ir

sunkiosios grandinės kintamos srities scFv aminorūgščių seka yra pateikta SEQ ID Nr. 9, ir lengvosios grandinės kintamos srities scFv aminorūgščių seka yra pateikta SEQ ID Nr. 11;

arba,

(ii) pirmoji baltymo funkcinė sritis yra scFv, kur scFv apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3 su aminorūgščių sekomis, pateiktomis atitinkamai SEQ ID Nr. 15-17, ir apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3 su aminorūgščių sekomis, pateiktomis atitinkamai SEQ ID Nr. 18-20; ir

antroji baltymo funkcinė sritis yra imunoglobulinas, kur imunoglobulinas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3 su aminorūgščių sekomis, pateiktomis atitinkamai SEQ ID Nr. 21-23, ir apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3 su aminorūgščių sekomis, pateiktomis atitinkamai SEQ ID Nr. 24-26,

pasirinktinai kur sunkiosios grandinės kintamos srities scFv aminorūgščių seka yra pateikta SEQ ID Nr. 5, ir lengvosios grandinės kintamos srities scFv aminorūgščių seka yra pateikta SEQ ID Nr. 7; ir

imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seka yra pateikta SEQ ID Nr. 9, ir imunoglobulino lengvosios grandinės kintamos srities aminorūgščių seka yra pateikta SEQ ID Nr. 11.

4. Bispecifinis antikūnas pagal 3 punktą, kur:

(i) imunoglobulinas yra IgG, IgA, IgD, IgE arba IgM;

(ii) bispecifinis antikūnas apima du scFv, ir vienas kiekvieno scFv galas yra prijungtas prie kiekvieno iš dviejų imunoglobulino sunkiosios grandinės polipeptidų C galo arba N galo; ir (arba)

(iii) kur imunoglobulinas apima dvi poras polipeptidinių grandinių, kur kiekviena pora apima sunkiosios grandinės polipeptidą ir lengvosios grandinės polipeptidą.

5. Bispecifinis antikūnas pagal 3 arba 4 punktą, kur imunoglobulinas apima ne CDR sritį, kilusią iš žmogaus antikūno.

6. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 3-5 punktų, kur,

imunoglobulinas apima pastoviąsias sritis, kilusias iš žmogaus antikūno, pasirinktinai, kur pastoviosios imunoglobulino sritys yra pasirinktos iš pastoviųjų žmogaus IgG1, IgG2, IgG3 ir IgG4 sričių.

7. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 3-6 punktų, kur,

imunoglobulinas apima sunkiosios grandinės pastoviąją sritį ir lengvosios grandinės pastoviąją sritį, kur sunkiosios grandinės pastovioji sritis yra žmogaus Ig gama-1 grandinės C sritis arba žmogaus Ig gama-4 grandinės C sritis, ir lengvosios grandinės pastovioji sritis yra žmogaus Ig kappa grandinės C sritis.

8. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur pirmoji ir antroji baltymo funkcinės sritys yra sujungtos tiesiogiai arba per jungtuko fragmentą;

pasirinktinai, kai jungtuko fragmentas yra (GGGGS)m, kur m yra teigiamas sveikasis skaičius, pavyzdžiui, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6.

9. Bispecifinis antikūnas pagal 3 punktą, kur,

pirmoji baltymo funkcinė sritis, nukreipta į VEGFA, yra anti-VEGFA IgG1 imunoglobulinas, ir apima dvi polipeptidinių grandinių poras, kur kiekviena pora apima sunkiosios grandinės polipeptidą ir lengvosios grandinės polipeptidą, kur:

(i) sunkiosios grandinės polipeptidas apima sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią HCDR1-HCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 15-17, ir žmogaus Ig gama-1 grandinės C sritį; ir

(ii) lengvosios grandinės polipeptidas apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3, kurių aminorūgščių sekos atitinkamai pateiktos SEQ ID Nr. 18-20, ir žmogaus Ig kappa C sritį; ir

antroji baltymo funkcinė sritis, nukreipta į PD1, yra du anti-PD-1 scFv, kur kiekvienas scFv apima:

(i) sunkiosios grandinės kintama sritį, apimančią HCDR1-HCDR3, kurių aminorūgščių sekos pateiktos atitinkamai SEQ ID Nr. 21-23; ir

(ii) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią LCDR1-LCDR3, kurių aminorūgščių sekos atitinkamai pateiktos SEQ ID Nr. 24-26;

kur kiekvieno anti-PD-1 scFvs sunkiosios grandinės kintama sritis ir lengvosios grandinės kintama sritis yra sujungtos pirmuoju jungtuko fragmentu, kurio aminorūgščių seka pateikta SEQ ID Nr. 13; ir

kur vienas kiekvieno anti-PD-1 scFv galas yra sujungtas su anti-VEGFA IgG1 imunoglobulino kiekvieno sunkiosios grandinės polipeptido C galu per antrąjį jungtuko fragmentą, kurio aminorūgščių seka pateikta SEQ ID Nr. 13.

10. Bispecifinis antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kur pirmojo ir antrojo baltymo kiekvienos funkcinių sričių skaičius yra nepriklausomai 1, 2 arba daugiau.

11. Bispecifinis antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kur,

bispecifinis antikūnas rišasi prie VEGFA baltymo su EC50 mažesniu negu 1 nM, mažesniu negu 0,5 nM, mažesniu negu 0,2 nM, mažesniu negu 0,15 nM arba mažesniu negu 0,14 nM; kur EC50 yra aptiktas netiesioginės ELISA metodu;

ir (arba),

bispecifinis antikūnas rišasi prie PD-1 baltymo su EC50 mažesniu negu 1 nM, mažesniu negu 0,5 nM, mažesniu negu 0,2 nM, mažesniu negu 0,17 nM, mažesniu negu 0,16 nM arba mažesniu negu 0,15 nM; kur EC50 yra aptiktas netiesioginės ELISA metodu.

12. Izoliota nukleorūgšties molekulė, koduojanti bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų.

13. Vektorius, apimantis izoliuotą nukleorūgšties molekulę pagal 12 punktą.

14. Ląstelė šeimininkė, apimanti izoliuotą nukleorūgšties molekulę pagal 12 punktą arba vektorių pagal 13 punktą.

15. Bispecifinio antikūno pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų gamybos būdas, apimantis: ląstelės šeimininkės pagal 14 punktą kultivavimą tinkamomis sąlygomis ir bispecifinio antikūno išskyrimą iš ląstelių kultūrų.

16. Konjugatas, apimantis bispecifinį antikūną ir konjuguotą fragmentą, kur bispecifinis antikūnas yra bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, ir konjuguotas fragmentas yra aptinkama žymė; pasirinktinai, kur konjuguotas fragmentas yra radioizotopas, fluorescencinė medžiaga, liuminescencinė medžiaga, spalvota medžiaga arba fermentas.

17. Rinkinys, apimantis bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba konjugatą pagal 16 punktą;

kur rinkinys papildomai apima antrą antikūną, galintį specifiškai rištis prie bispecifinio antikūno; pasirinktinai,

kur antrasis antikūnas papildomai apima aptinkamą žymę, tokią kaip radioizotopas, fluorescencinė medžiaga, liuminescencinė medžiaga, spalvota medžiaga arba fermentas.

18. Bispecifinio antikūno pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų panaudojimas gaminant rinkinį, skirtą VEGFA ir (arba) PD-1 aptikimui arba jų lygio nustatymui mėginyje.

19. Farmacinė kompozicija, apimanti bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba konjugatą pagal 16 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

20. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų arba konjugatas pagal 16 punktą, skirti panaudoti piktybinio naviko prevencijai ir (arba) gydymui, kur pasirinktinai piktybinis navikas yra pasirinktas iš storosios žarnos vėžio, tiesiosios žarnos vėžio, plaučių vėžio, tokio kaip nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, kepenų vėžio, kiaušidžių vėžio, odos vėžio, gliomos, melanomos, inkstų naviko, prostatos vėžio, šlapimo pūslės vėžio, virškinimo trakto vėžio, krūties vėžio, smegenų vėžio ir leukemijos.