

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991151** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.12.07

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(54) НОВЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИММУНОТЕРАПИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

(31) 10 2016 123 847.3; 62/431,588

(32) 2016.12.08

(33) DE; US

(86) PCT/EP2017/081800

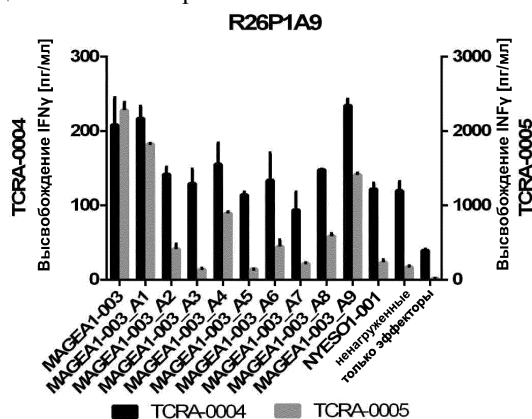
(87) WO 2018/104438 2018.06.14

(71) Заявитель:
**ИММАТИКС БАЙОТЕКНОЛОДЖИЗ
ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Альтен Леони, Бунк Себастьян,
Маурер Доминик, Вагнер Клаудиа
(DE)**

(74) Представитель:
Глухарёва А.О., Угрюмов В.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к антигенраспознающим структурам к опухолеассоциированным антигенам (MAGEA1). В частности, в изобретении предложены новые молекулы на основе Т-клеточного рецептора (ТКР), являющиеся селективными и специфическими для экспрессируемого опухолью антигена по изобретению. ТКР по изобретению и связывающиеся с ТАА фрагменты, полученные из этого ТКР, применимы для диагностики, лечения и профилактики раковых заболеваний, при которых экспрессируется антиген ТАА. Предложены также нуклеиновые кислоты, кодирующие антигенраспознающие структуры по изобретению, векторы, содержащие данные нуклеиновые кислоты, рекомбинантные клетки, экспрессирующие эти антигенраспознающие структуры, и фармацевтические композиции, включающие соединения по изобретению.



A1

201991151

201991151

A1

НОВЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИММУНОТЕРАПИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к антигенраспознающим структурам к опухолеассоциированному антигенам (ТАА), образованным из пептида MAGEA1-003. В частности, в изобретении предложены новые молекулы на основе Т-клеточного рецептора (ТКР), являющиеся селективными и специфическими для антигена ТАА по изобретению. ТКР по изобретению и связывающиеся с ТАА фрагменты, полученные из этого ТКР, применимы для диагностики, лечения и профилактики раковых заболеваний, при которых экспрессируется антиген ТАА. Предложены также нуклеиновые кислоты, кодирующие антигенраспознающие структуры по изобретению, векторы, включающие данные нуклеиновые кислоты, рекомбинантные клетки, экспрессирующие эти антигенраспознающие структуры, и фармацевтические композиции, включающие соединения по изобретению.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что гены, кодирующие антигены меланомы (MAGE-A) экспрессируются в ряде опухолей различного гистологического происхождения. Белки, кодируемые генами MAGE, являются антигенами отторжения опухоли, которые способны индуцировать специфические цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), обладающие способностью распознавать и уничтожать раковые клетки. Гены и белки семейства MAGE являются, таким образом, предпочтительной мишенью для разработки новых лекарственных препаратов для борьбы с раковыми заболеваниями в рамках иммунотерапии. Белки семейства MAGE-A образуют подсемейство раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются, в основном, но не исключительно, в линии зародышевых клеток. Они могут также экспрессироваться в клетках различных видов рака человека, где они ассоциируются с, и могут вызывать злокачественность. Данные

специфический вид экспрессии антигенов MAGE в опухолях, но не в нормальных окружающих здоровых тканях, делает данное семейство антигенов крайне интересным для направленного адоптивного переноса Т-клеток. Тем не менее, до сих пор не известно ни одного удовлетворительного метода иммунотерапии. Это связано с отсутствием специфических и высоко авидных антител или Т-клеточных рецепторов, мишенью которых является антиген MAGE.

Мишени иммунотерапии, основанной на Т-клетках, представлены пептидными эпитопами, полученными из опухолеассоциированных или опухолеспецифических белков, которые презентруются молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (МНС). Данные опухолеассоциированные антигены (ТАА) могут быть пептидами, образованными из любого класса белков, таких как ферменты, рецепторы, факторы транскрипции и т. д., которые экспрессируются и обычно имеют, по сравнению с неизмененными клетками того же происхождения, повышенный уровень в клетках соответствующей опухоли.

Специфические элементы клеточных иммунных ответов способны к селективному распознаванию и уничтожению опухолевых клеток. Выделение Т-клеток из популяций опухоль-инфильтрирующих клеток или из периферической крови предполагает, что такие клетки играют важную роль в естественной иммунной защите против рака. В частности, CD8-положительные Т-клетки, которые распознают пептиды, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, играют важную роль в этом ответе. Эти пептиды обычно состоят из 8-10 аминокислотных остатков, полученных из белков или дефектных рибосомных продуктов (DRiP), находящихся в цитозоле. Молекулы МНС человека называются также человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA).

Существуют два класса молекул МНС, МНС I класса и МНС II класса. Комплексы пептида и молекул МНС I класса распознаются CD8-

положительными Т-клетками, несущими подходящий (ТКР), тогда как комплексы пептида и молекул МНС II класса распознаются CD4-положительными хелперными Т-клетками, несущими подходящий ТКР. Поскольку оба вида ответов, зависящие от клеток CD8 и CD4, вносят свой вклад в противоопухолевый эффект сообща и синергически, то идентификация и определение характеристик опухолеассоциированных антигенов и соответствующих Т-клеточных рецепторов являются важными при разработке видов противораковой иммунотерапии, таких как вакцины и клеточная терапия.

В зависящей от МНС I класса иммунной реакции пептиды не только должны быть в состоянии связываться с конкретными молекулами МНС I класса, экспрессируемыми опухолевыми клетками, но они также должны затем распознаваться Т-клетками, несущими специфические Т-клеточные рецепторы (ТКР). Поэтому антигены ТАА являются отправной точкой для разработки терапии на основе Т-клеток, включающей противоопухолевые вакцины и средства клеточной терапии, но не ограничивающейся ими.

Приблизительно 90 процентов Т-клеток периферической крови экспрессирует ТКР, состоящий из α -полипептида и β -полипептида. Кроме $\alpha\beta$ Т-клеток, небольшая доля Т-клеток (около 5% всех Т-клеток), как было показано, экспрессируют ТКР, состоящий из $\gamma\delta$ -полипептида и δ -полипептида. $\gamma\delta$ Т-клетки были обнаружены с наиболее высокой копийностью на слизистой оболочке кишечника, в составе популяции лимфоцитов, известных как внутриэпителиальные лимфоциты (IELs). До сих пор мало известно об антигенных молекулах, которые активируют $\gamma\delta$ Т-клетки. Тем не менее, $\gamma\delta$ Т-клетки не рестриктированы по МНС и, по-видимому, способны распознавать белки целиком, а не пептиды, требуемые для презентации молекулами МНС на антигенпрезентирующих клетках, хотя некоторые из них распознают молекулы МНС класса IB. V γ 9/V δ 2 Т-клетки человека, которыми представлена наиболее крупная популяция $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови, являются уникальными в том, что они специфически и быстро отвечают на небольшой непептидный

микробный метаболит, HMB-PP, предшественник изопентенил пирофосфата.

Каждая из цепей Т-клеточного антигенного рецептора клона Т-клетки состоит из уникальной комбинации доменов, называемых вариабельный (V), [участок разнообразия (D),] соединительный (J) и константный (C). В каждом клоне Т-клетки комбинация доменов V, D и J обеих цепей, альфа и бета, или дельта и гамма, участвует в распознавании антигена таким способом, который является исключительно характерным для этого клона Т-клетки, и определяет уникальный сайт связывания, также известный как идиотип клона Т-клетки. Напротив, домен C не участвует в связывании антигена.

ТКР – это гетеродимерный белок клеточной поверхности надсемейства иммуноглобулинов, которое ассоциируется с инвариантными белками комплекса CD3, участвующими в опосредовании передачи сигналов. ТКР существуют в $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -формах, которые сходны по структуре, однако имеют весьма различное анатомическое расположение и, вероятно, функции. Внеклеточная часть каждого из встречающихся в природе гетеродимерных $\alpha\beta$ ТКР и $\gamma\delta$ ТКР содержит два полипептида, каждый из которых имеет расположенный ближе к мембране константный домен и расположенный дальше от мембраны вариабельный домен. Каждый из константных и вариабельных доменов включает дисульфидную связь внутри цепи. Вариабельные домены содержат высоко полиморфные петли, аналогичные участкам, определяющим комплементарность (CDR) антител. Применение генной терапии на основе ТКР позволяет преодолеть многие из имеющихся преград. Она позволяет снабдить собственные Т-клетки пациента желаемой специфичностью и вырабатывать достаточное число Т-клеток в короткий период времени без их истощения. ТКР трансдуцируют в центральные Т-клетки памяти или Т-клетки с характеристиками стволовых клеток, что может обеспечить лучшую устойчивость и сохранение функциональности при переносе. Пациентам, больным раком, с лимфопенией, вызванной химиотерапией или лучевой терапией, с

помощью инфузии вводят Т-клетки с встроенными ТКР, что позволяет провести успешное приживление, но при этом ингибирует иммуносупрессию.

Несмотря на достижения в разработке молекулярно-таргетных препаратов для противораковой терапии, в этой области остается потребность в развитии новых противораковых препаратов, мишенями которых были бы молекулы, высоко специфические для раковых клеток. Настоящее описание направлено на удовлетворение этой потребности, предлагая новые MAGEA1-специфичные ТКР, соответствующие рекомбинантные ТКР-структуры, нуклеиновые кислоты, векторы и клетки-хозяева, которые специфически связываются с предложенными в изобретении эпитопами ТАА; и способы применения таких молекул в лечении рака. Понятие «ТАА - опухолеассоциированный антиген» в контексте настоящего изобретения относится, в частности, к следующим предпочтительным белкам, а именно белкам семейства MAGEA1, их фрагментам, в частности, антигенным пептидам, презентируемым HLA, и – предпочтительно – ассоциированным с пролиферативным нарушением. Предпочтительным антигенным пептидом по изобретению является пептид MAGEA1-003 с аминокислотной последовательностью в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID NO: 133 по 142 и с 154 по 162, как указано в таблице 2 ниже. Пептид ТАА, предпочтительно, является пептидом согласно любой из последовательностей с SEQ ID NO: 133 по 142 и с 154 по 162.

Антигенраспознающие структуры

Задача изобретения в первом аспекте решена с помощью антигенраспознающей структуры, содержащей по меньшей мере один комплементарный детерминантный участок (CDR) 3, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или предпочтительно на 100% идентична последовательности аминокислоты, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 и 117.

В некоторых вариантах осуществления антигенраспознающая структура по изобретению специфически связывается с комплексом пептида ТАА и молекулы HLA, где пептид ТАА содержит или – альтернативно – состоит из варианта ТАА, который по меньшей мере на 66%, предпочтительно, по меньшей мере на 77% и более предпочтительно по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, по меньшей мере на 77% или по меньшей мере на 88% идентичен) аминокислотной последовательности ТАА по изобретению, где указанный вариант связывается с молекулой HLA I или II класса и/или индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом, или его фармацевтически приемлемой солью, где указанный пептид не является базовым полипептидом полной длины.

В контексте настоящего описания понятия «идентичный» или процентная доля «идентичности», если они используются где-либо в настоящем документе в контексте двух или более последовательностей нуклеиновой кислоты или белка/полипептида, относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или обладают (или обладают по меньшей мере) указанным процентом аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются одинаковыми (т. е., они идентичны на, или по меньшей мере примерно на 60%, предпочтительно идентичны на, или по меньшей мере на 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93% или 94%, и, более предпочтительно, идентичны на, или по меньшей мере примерно на 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, или выше на протяжении указанной области - предпочтительно на протяжении всей длины последовательности, при сравнении и выравнивании для максимального соответствия на протяжении окна сравнения или намеченной области) при определении с использованием алгоритмов сравнения последовательностей или путем выравнивания вручную и визуального исследования (см., например, веб-сайт NCBI). В конкретном варианте осуществления, например, при сравнении последовательности белка или нуклеиновой кислоты антигенпрезентирующей структуры по изобретению с другим белком /геном

процентная доля идентичности может быть определена с помощью инструмента «Blast searches», поддерживаемого платформой «Human Olfactory Data Explorer» (например, <https://genome.weizmann.ac.il/cgi-bin/horde/bblastHorde.pl>); в частности, в отношении идентичности аминокислоты для тех, кто использует версию BLASTP 2.2.28+ со следующими параметрами: матрица: BLOSUM62; *Gap Penalties* (штраф за пропуск в последовательности): *Existence* (открытие): 11, *Extension* (удлинение): 1; *Neighboring words threshold* (пороговая длина соседних слов): 11; *Window for multiple hits* (окно для многократного попадания): 40.

В контексте настоящего изобретения следует понимать, что любые варианты осуществления, в которых упомянуто «включающие/содержащие» конкретные признаки изобретения, следует трактовать как такие, которые в некоторых более предпочтительных вариантах осуществления включают более ограниченные описания понятиями «состоящие из» или «по существу состоящие из» тех же самых признаков данного изобретения.

В другом дополнительном или альтернативном варианте осуществления изобретения антигенраспознающая структура может дополнительно содержать последовательность доменов CDR1 и/или CDR2. Внутри вариабельного домена CDR1 и CDR2 расположены в вариабельном домене (V) полипептидной цепи, и CDR3 содержит некоторые из V-доменов, все сегменты разнообразия (D) и соединительные сегменты (J). CDR3 является наиболее вариабельным и основным CDR, отвечающим за специфическое и селективное распознавание антигена. Последовательности CDR1 и CDR2 могут быть выбраны из последовательности CDR аллеля вариабельного домена цепи человека.

Встречающиеся в природе альфа-бета гетеродимерные TCR имеют альфа-цепь и бета-цепь. Каждая цепь включает вариабельные, соединительные и константные сегменты, а бета-цепь обычно также включает между вариабельными и соединительными сегментами короткий сегмент

разнообразия, однако этот сегмент разнообразия часто рассматривается как часть соединительного сегмента. Каждая переменная область включает три участка CDR (*Complementarity Determining Regions*, участки, определяющие комплементарность), внедренных в каркасную последовательность, один из них является гипервариабельным участком, называемым CDR3. Имеется несколько видов переменных областей ($V\alpha$) альфа-цепи и несколько видов переменных областей ($V\beta$) бета-цепи, различаемых по их каркасным областям, последовательностям CDR1 и CDR2, и по – отчасти определенной – последовательности CDR3. В номенклатуре IMGT (международная иммуногенетическая информационная система) виды $V\alpha$ обладают уникальным номером TRAV, виды $V\beta$ – уникальным номером TRBV. Более подробную информацию о иммуноглобулине (антитело) и генах ТКР можно получить в международной информационной системе ImMunoGeneTics information system®, Lefranc M-P et al (Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43 (выпуск о банках данных):D413-22; и по адресу <http://www.imgt.org/>).

Таким образом, в одном дополнительном или альтернативном варианте осуществления изобретения антигенраспознающая структура согласно изобретению включает последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 в комбинациях, как далее представлено в таблице 1 настоящего документа, в которой демонстрируется соответствующий аллель переменного участка цепи вместе с последовательностью CDR3. Таким образом, предпочтительными являются антигенраспознающие структуры согласно изобретению, которые включают по меньшей мере одну, предпочтительно, все три последовательности CDR – CDR1, CDR2 и CDR3. Предпочтительно, если антигенраспознающая структура согласно изобретению включает соответствующие последовательности с CDR1 по CDR3 одной отдельной раскрытой в данном документе переменной области ТКР согласно изобретению (см. Таблицу 1, представленную в настоящем документе ниже и раздел примеров).

Понятия «специфичность» или «специфичность к антигену» или «специфичный к» данному антигену, используемые в настоящем контексте, означают, что антигенраспознающая структура может специфически связываться с указанным антигеном, предпочтительно ТАА-антигеном, более предпочтительно, с высокой авидностью, когда указанный антиген представляется в комплексе с HLA, предпочтительно, с HLA A2. Например, можно считать, что ТКР, представленный в качестве антигенраспознающей структуры, имеет «антигенную специфичность» к антигену ТАА, если Т-клетки, экспрессирующие ТКР секретируют по меньшей мере 200 пг/мл или более (например, 250 пг/мл или более, 300 пг/мл или более, 400 пг/мл или более, 500 пг/мл или более, 600 пг/мл или более, 700 пг/мл или более, 1000 пг/мл или более, 2000 пг/мл или более, 2500 пг/мл или более, 5000 пг/мл или более) интерферона γ (IFN- γ) при совместном культивировании с HLA A2-положительными клетками-мишенями, нагруженными низкой концентрацией антигена ТАА, такими как эпитопы ТАА и антигены, предложенные в настоящем контексте (например, около 10^{-11} моль/л, 10^{-10} моль/л, 10^{-9} моль/л, 10^{-8} моль/л, 10^{-7} моль/л, 10^{-6} моль/л, 10^{-5} моль/л). Альтернативно или дополнительно можно считать, что ТКР имеет «антигенную специфичность» к ТАА, если Т-клетки, экспрессирующие ТКР, секретируют по меньшей мере в два раза больше IFN- γ по сравнению с фоновым уровнем IFN- γ в нетрансдуцированных клетках при совместном культивировании с клетками-мишенями, нагруженными низкой концентрацией ТАА-антигенов. Анализ такой «специфичности», описанной выше, можно провести, например, с помощью метода ELISA.

В одном альтернативном или дополнительном варианте осуществления изобретения антигенраспознающая структура селективно связывается с антигеном ТАА, образованным из антигенного пептида; предпочтительно, если антигенный пептид ТАА является эпитопом или пептидом белка с аминокислотной последовательностью, представленной последовательностью с SEQ ID NO: 133, или ее вариантом, где вариант содержит делецию, добавление, вставку или замену аминокислоты не

более чем в трех, предпочтительно – двух и, наиболее предпочтительно – не более чем в одной аминокислотной позиции. В некоторых вариантах осуществления антигенраспознающая структура по изобретению селективно связывается с любым из модифицированных пептидов MAGEA1-003 с последовательностями SEQ ID NO: 132–142 и 154–162. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления антигенраспознающая структура по изобретению не связывается селективно с любым из модифицированных пептидов MAGEA1-003 с последовательностями с SEQ ID NO: 143–152.

Под термином «селективность» или «селективное распознавание/связывание» понимается свойство антигенраспознающей структуры, такой как ТКР или антитело, селективно распознавать или связываться, предпочтительно, только с одним специфическим эпитопом и, предпочтительно не проявлять, или по существу не проявлять перекрестного взаимодействия с другим эпитопом. Предпочтительно, «селективность» или «селективное распознавание/связывание» означает, что антигенраспознающая структура (например, ТКР) селективно распознает или связывается с предпочтительно, только с одним специфическим эпитопом и, предпочтительно, не проявляет, или по существу не проявляет перекрестного взаимодействия с другим эпитопом, где указанный эпитоп является уникальным для одного белка, так что антигенраспознающая структура не проявляет или, по существу, не проявляет перекрестного взаимодействия с другим эпитопом и другим белком.

Антигенраспознающая структура в соответствии с изобретением предпочтительно выбрана из антитела или его производного или его фрагмента, или Т-клеточного рецептора (ТКР) или его производного или его фрагмента. Производное или его фрагмент антитела или ТКР по изобретению предпочтительно сохраняет способность связываться/распознавать антиген, свойственную родительской молекуле, в частности, ее специфичность и/или селективность, как поясняется выше.

Такая функциональность по связыванию может быть сохранена за счет присутствия участка CDR3, как определено в контексте настоящего изобретения.

В одном из вариантов осуществления изобретения ТКР по изобретению способны распознавать ТАА-антигены за счет главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса. Понятие «за счет МНС I класса» в контексте настоящего изобретения обозначает, что ТКР вызывает иммунный ответ при связывании с ТАА-антигенами в контексте молекулы МНС I класса. Молекула МНС I класса может быть любой молекулой МНС I класса, известной в этой области техники, например, молекулами HLA-A. В предпочтительном варианте осуществления изобретения молекула МНС I класса является молекулой HLA-A2.

В изобретении предложены как одноцепочечная антигенраспознающая структура, так и двухцепочечные распознающие структуры.

В одном варианте осуществления альфа-вариабельный домен ТКР имеет по меньшей мере одну мутацию по отношению к альфа-домену ТКР, представленному в Таблице 1; и/или бета-вариабельный домен ТКР имеет по меньшей мере одну мутацию по отношению к альфа-домену ТКР, представленному в Таблице 1. В одном варианте осуществления ТКР, содержащий по меньшей мере одну мутацию в альфа-вариабельном домене ТКР и/или бета-вариабельном домене ТКР, имеет аффинность связывания по отношению к и/или полупериод связывания с комплексом пептида ТАА и молекулы HLA, которые по меньшей мере вдвое выше, чем у ТКР, содержащего альфа-домен ТКР без мутаций и/или бета-домен ТКР без мутаций.

Альфа-цепи ТКР согласно настоящему описанию могут дополнительно включать трансмембранный домен альфа-цепи ТКР и/или внутриклеточный домен альфа-цепи ТКР. Бета-цепи ТКР согласно настоящему описанию

могут дополнительно включать трансмембранный домен бета-цепи ТКР и/или внутриклеточный домен бета-цепи ТКР.

В изобретении, в частности, в качестве антигенраспознающей структуры предложен ТКР или его фрагмент или его производное. Предпочтительно, если это ТКР человека, что подразумевает, что он получен из человеческого локуса ТКР и, таким образом, включает последовательности человеческого ТКР. Более того, ТКР по изобретению может быть охарактеризован таким образом, что он имеет человеческое происхождение и специфически распознает ТАА-антиген по изобретению.

В другом варианте осуществления изобретения дополнительно или в качестве альтернативы предложена антигенраспознающая структура, описанная выше, которая вызывает иммунный ответ, предпочтительно, где иммунный ответ характеризуется увеличением уровней интерферона (ИФН)-гамма.

ТКР по изобретению могут быть предложены в виде одноцепочечных α или β , или γ или δ , молекул или, в качестве альтернативы, в виде двухцепочечной структуры, состоящей из обеих цепей, α - и β -цепи, или γ - и δ -цепи.

Антигенраспознающая структура в соответствии с изобретением может включать α - или γ -цепь ТКР; и/или β - или δ -цепь ТКР; где α - или γ -цепь ТКР включает CDR3, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID No. 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99 и 111, и/или где β -или δ -цепь ТКР включает CDR3, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID No. 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105 и 117.

Наиболее предпочтительно, в некоторых дополнительных вариантах осуществления, где раскрытие сущности изобретения относится к антигенраспознающим структурам, включающим любые один, два или все участки CDR1 – CDR3 раскрытых в настоящем документе цепей ТКР (см. Таблицу 1), предпочтительными могут быть такие антигенраспознающие структуры, которые включают соответствующую последовательность CDR по изобретению, имеющую не более трех, двух и, предпочтительно, одного модифицированного аминокислотного остатка. Модифицированный аминокислотный остаток может быть выбран из вставки, делеции или замены аминокислоты. Наиболее предпочтительно, когда все три, два, предпочтительно один модифицированный аминокислотный остаток является первым или последним аминокислотным остатком соответствующей последовательности CDR. Если модификация является заменой, тогда в некоторых вариантах осуществления предпочтительно, чтобы замена была консервативной заменой аминокислоты.

Если антигенраспознающая структура в соответствии с изобретением образована по меньшей мере двумя аминокислотными цепями, такими как двухцепочечный ТКР или его антиген-связывающий фрагмент, эта антигенраспознающая структура может включать в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 3, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 9; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 15, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 21; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 27, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 33; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 39, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 45; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 51, и во

второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 57; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 63, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 69; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 75, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 81; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 87, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 93; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 99, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 105; или в первой полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 111, и во второй полипептидной цепи аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 117. Любой из упомянутых ранее двухцепочечных ТКР или его антиген-связывающих фрагментов является предпочтительным ТКР согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления CDR3 двухцепочечного ТКР по изобретению может иметь мутацию. Мутации последовательностей CDR3 с SEQ ID NO с 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 и 117, как представлено выше, предпочтительно включают замену, делецию, добавление или вставку не более трех, предпочтительно не более двух, и, наиболее предпочтительно, не менее одного аминокислотного остатка. В некоторых вариантах осуществления первая полипептидная цепь может быть α - или γ -цепью ТКР и вторая полипептидная цепь может быть β - или δ -цепью ТКР. Предпочтительной является комбинация $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -ТКР.

ТКР или его антиген-связывающий фрагмент в некоторых вариантах осуществления образован из α - и β -цепи ТКР или γ - и δ -цепи ТКР. Такой двухцепочечный ТКР включает в каждой из своих цепей переменные области, и каждая из переменных областей включает одну

последовательность CDR1, одну последовательность CDR2 и одну последовательность CDR3. Эти ТКР включают последовательности с CDR1 по CDR3, которые включены в аминокислотную последовательность вариабельной цепи с SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 10 (R26P1A9), или SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 22 (R26P2A6); или SEQ ID NO: 28 и SEQ ID NO: 34 (R26P3H1) или SEQ ID NO: 40 и SEQ ID NO: 46 (R35P3A4), или SEQ ID NO: 52 и SEQ ID NO: 58 (R37P1C9), или SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 70 (R37P1H1), или SEQ ID NO: 76 и SEQ ID NO: 82 (R42P3A9), или SEQ ID NO: 88 и SEQ ID NO: 94 (R43P3F2), или SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 106 (R43P3G5), или SEQ ID NO: 112 и SEQ ID NO: 118 (R59P2E7).

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к ТКР или его фрагменту, образованному α -цепью ТКР и β -цепью ТКР, где указанный ТКР включает последовательности вариабельной области, последовательность которых по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или предпочтительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из α - и β -цепи в соответствии с последовательностями с SEQ ID NO: 4 и 10, соответственно, или с 16 и 22, соответственно; или с 28 и 34, соответственно, или с 40 и 46, соответственно; или с 52 и 58, соответственно; или с 64 и 70, соответственно; или с 76 и 82, соответственно; или с 88 и 94, соответственно; или с 100 и 106, соответственно; или с 112 и 118, соответственно.

ТКР согласно изобретению могут дополнительно включать константную область, полученную от любых подходящих видов, таких как любое млекопитающее, например, человек, крыса, обезьяна, кролик, осел или мышь. В одном варианте осуществления изобретения ТКР согласно изобретению дополнительно включают константную область человека. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления константная область ТКР по изобретению может быть незначительно модифицирована, например, за счет введения гетерологичных последовательностей, предпочтительно, последовательностей мыши, что может повышать экспрессию и стабильность ТКР.

Некоторые варианты осуществления изобретения относятся к ТКР или его фрагменту, образованному α -цепью ТКР и β -цепью ТКР, где указанный ТКР включает константную область, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или предпочтительно на 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из α - и β -цепи в соответствии с последовательностями с SEQ ID NO: 5 и 11, соответственно, или с 17 и 23, соответственно; или с 29 и 35, соответственно, или с 41 и 47, соответственно; или с 53 и 59, соответственно; или с 65 и 71, соответственно; или с 77 и 83, соответственно; или с 89 и 95, соответственно; или с 101 и 107, соответственно; или с 113 и 119, соответственно.

α - или γ -цепь ТКР по изобретению может далее включать CDR1, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 и 109, и/или CDR2, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 86, 98 и 110.

В соответствии с изобретением β - или δ -цепь ТКР может далее включать CDR1, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103 и 115, и/или CDR2, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104 и 116.

Антигенраспознающая структура в другом варианте осуществления может включать связывающий фрагмент ТКР, и где указанный связывающий

фрагмент включает CDR1–CDR3, необязательно выбранный из последовательностей CDR1–CDR3, имеющих аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1, 2, 3, или 7, 8, 9, или 13, 14, 15, или 19, 20, 21, или 25, 26, 27, или 31, 32, 33 или 37, 38, 39 или 43, 44, 45 или 49, 50, 51 или 55, 56, 57 или 61, 62, 63 или 67, 68, 69 или 73, 74, 75 или 79, 80, 81 или 85, 86, 87 или 91, 92, 93 или 97, 98, 99 или 103, 104, 105 или 109, 110, 111 или 115, 116, 117.

В других вариантах осуществления изобретения антигенраспознающая структура согласно представленному в данном документе ранее описанию является ТКР или его фрагментом, состоящим по меньшей мере из одной последовательности α - и одной последовательности β -цепи ТКР, где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1–3, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 7–9; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 13–15, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 19–21; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 25–27, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 31–33; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 37–39, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 43–45; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–

CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 49–51, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 55–57; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 61–63, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 67–69; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 73–75, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 79–81; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 85–87, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 91–93; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 97–99, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 103–105; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 109–111, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 115–117.

В других вариантах осуществления изобретения антигенраспознающая структура согласно представленному в данном документе ранее описанию является ТКР или его фрагментом, включающим по меньшей мере одну

NO. 76, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 82; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 88, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 94; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 100, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 106; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 112, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 118.

В других вариантах осуществления изобретения антигенраспознающая структура согласно представленному в данном документе ранее описанию является ТКР или его фрагментом, дополнительно включающая константную область ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113 и 119, предпочтительно, где ТКР состоит по меньшей мере из одной последовательности α -цепи ТКР и одной последовательности β -цепи ТКР, где эта последовательность α -цепи ТКР включает константную область, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, 89, 101 и 113.

Также предложены антигенраспознающие структуры согласно представленному в данном документе ранее описанию, включающие первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 6, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 12. В изобретении также предложены ТКР, включающие первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 18, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 24. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 30, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 36. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 42, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 48. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 54, и вторую

цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 60. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 66, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 72. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 78, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 84. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 90, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 96. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 102, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 108. В других вариантах осуществления в изобретении предложены антигенраспознающие структуры, которые являются ТКР и включают первую цепь ТКР, последовательность которой

по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 114, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 120.

В контексте настоящего описания понятия «мышиный» или «человеческий», когда они относятся к антигенраспознающей структуре или к ТКР, или к любому из компонентов ТКР, описанных в настоящем контексте (например, участок, определяющий комплементарность (CDR), переменная область, константная область, α -цепь и/или β -цепь), обозначают ТКР (или его компонент), который получен из локуса мышинного или человеческого ТКР без перегруппировок, соответственно.

В одном варианте осуществления изобретения предложены химерные ТКР, где цепи ТКР включают последовательности нескольких биологических видов. Предпочтительно, когда ТКР согласно изобретению может включать α -цепь, включающую человеческую переменную область α -цепи и, например, мышиную константную область α -цепи ТКР мыши.

В одном варианте осуществления ТКР по изобретению является человеческим ТКР, включающим человеческие переменные области в соответствии с представленными выше вариантами осуществления и человеческие константные области.

В некоторых вариантах осуществления антигенраспознающая структура мураинизирована или гуманизирована. Эти понятия используются, когда аминокислотные последовательности чужеродных видов введены в структуру по изобретению.

ТКР по изобретению может быть предложен в виде одноцепочечного ТКР. Одноцепочечный ТКР может включать полипептид переменной области первой цепи ТКР (например, альфа-цепи) и полипептид всей (полной

длины) второй цепи ТКР целиком (например, бета-цепи), или наоборот. Более того, одноцепочечный ТКР может, необязательно, включать один или несколько линкеров, которые соединяют два или более полипептидов друг с другом. Линкер может быть, например, пептидом, который соединяет вместе две одиночные цепи согласно описанию в данном документе. Также предложен такой одноцепочечный ТКР по изобретению, который слит с человеческим цитокином, таким как ИЛ-2, ИЛ-7 или ИЛ-15.

Антигенраспознающая структура в соответствии с изобретением может быть также предложена в форме мультимерного комплекса, включающего по меньшей мере две молекулы одноцепочечных ТКР, где каждая из указанных молекул одноцепочечных ТКР слита по меньшей мере с одним биотиновым компонентом или другой связывающей молекулой/линкером, и где указанные одноцепочечные ТКР соединены между собой за счет взаимодействия биотин-стрептавидин, позволяя образовываться указанному мультимерному комплексу. Возможными являются также похожие подходы, известные в области техники для получения мультимерных ТКР, и они включены в настоящее изобретение. Также предложены мультимерные комплексы более высокого порядка, включающие более чем два двухцепочечных ТКР по изобретению.

В целях настоящего изобретения ТКР является компонентом, имеющим по меньшей мере один переменный домен альфа- или гамма-цепи ТКР и/или переменный домен бета- или дельта-цепи ТКР. В общем, они включают как альфа-переменный домен ТКР, так и бета-переменный домен ТКР, альтернативно как гамма-переменный домен ТКР, так и дельта-переменный домен ТКР. Они могут быть $\alpha\beta/\gamma\delta$ -гетеродимерами или иметь одноцепочечный формат. Для применения в рамках адоптивной терапии $\alpha\beta$ - или $\gamma\delta$ -гетеродимерные ТКР могут быть, например, трансфицированы как цепи полной длины, имеющие как цитоплазматические, так и трансмембранные домены. По желанию может присутствовать введенная дисульфидная связь между остатками соответствующих константных доменов.

В предпочтительном варианте осуществления антигенраспознающая структура является ТКР человека или его фрагментом или его производным. ТКР человека или его фрагмент или его производное является ТКР, который включает свыше 50% соответствующей последовательности ТКР человека. Предпочтительно, если только малая часть последовательности ТКР искусственного происхождения или получена от других видов. Тем не менее, известно, что преимущества имеют химерные ТКР, например, человеческого происхождения с мышинными последовательностями в константных доменах. Поэтому особенно предпочтительным является ТКР в соответствии с настоящим изобретением, который содержит мышинные последовательности во внеклеточной части их константных доменов.

Таким образом, также предпочтительным является то, что антигенраспознающая структура по изобретению способна распознавать свой антиген по зависимому от человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) механизму, предпочтительно по HLA-A02-зависимому механизму. Понятие «по HLA-зависимому механизму» в контексте настоящего описания означает, что антигенраспознающая структура связывается с антигеном только в том случае, если антигенный пептид презентруется указанным HLA.

Антигенраспознающая структура в соответствии с изобретением в одном варианте осуществления предпочтительно индуцирует иммунный ответ, предпочтительно где иммунный ответ характеризуется повышением уровней интерферона (ИФН)-гамма.

В изобретении также предложен полипептид, включающий функциональный участок любого из ТКР (или его функциональных вариантов), описанных в настоящем контексте, например, любого из ТКР, выбранных из R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1, R35P3A4, R37P1C9, R37P1H1, R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5 и R59P2E7, предложенных в разделе

примеров и таблице 1. Понятие «полипептид» в контексте настоящего описания включает олигопептиды и относится к одиночной цепи аминокислот, связанных одной или несколькими пептидными связями. В отношении полипептидов по изобретению функциональный участок может быть любым участком, включающим смежные аминокислоты ТКР (или его функционального варианта), частью которого он является, при условии, что функциональный участок специфически связывается с ТАА-антигеном, предпочтительно, как раскрыто в настоящем описании в Таблице 2, и пептидами MAGEA1-003_A1 по A9 (SEQ ID NO: 134–142) и MAGEA1-003_T1 по T9 (SEQ ID NO: 154–162). Понятие «функциональный участок», когда оно используется в отношении ТКР (или его функционального варианта), относится к любой части или фрагменту ТКР (или его функционального варианта) по изобретению, часть или фрагмент которого сохраняет биологическую активность ТКР (или его функционального варианта), частью которого он является (исходный ТКР или его исходный функциональный вариант). Функциональные участки охватывают, например, те части ТКР (или его функционального варианта), которые сохраняют способность специфически связываться с ТАА-антигеном (по HLA-зависимому механизму) или выявлять, лечить или предотвращать рак в подобной степени, в равной степени или в большей степени, чем исходный ТКР (или его функциональный вариант). В отношении исходного ТКР (или его функционального варианта) функциональный участок может включать, например, около 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95% или более переменных последовательностей исходного ТКР (или его функционального варианта).

Функциональный участок может включать дополнительные аминокислоты на аминном или карбоксильном конце участка или на обоих концах, на которых дополнительные аминокислоты не обнаруживаются в аминокислотной последовательности исходного ТКР или его функционального варианта. Желательно, чтобы дополнительные аминокислоты не мешали осуществлению биологической функции функционального участка, например, специфическому связыванию с ТАА-

антигенами; и/или имеющейся способности выявлять рак, лечить или предотвращать рак и т. д. Более желательно, чтобы дополнительные аминокислоты усиливали биологическую активность по сравнению с биологической активностью исходного ТКР или его функционального варианта.

Полипептид может включать функциональный участок одной из или обеих α - и β -цепей ТКР или его функционального варианта согласно изобретению, такой как, например, функциональный участок, включающий один или более CDR1, CDR2 и (предпочтительно) CDR3 вариательной(-ых) области(-ей) α -цепи и/или β -цепи ТКР или его функционального варианта согласно изобретению. В одном варианте осуществления изобретения полипептид может включать функциональный участок, включающий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 и 117 (CDR3 вариательных областей ТКР по изобретению) или их комбинацию. В одном варианте осуществления изобретения полипептид по изобретению может включать, например, вариательную область ТКР по изобретению или его функционального варианта, включающий комбинацию участков CDR, предложенных выше. В этом отношении полипептид может включать аминокислотную последовательность с любой из SEQ ID NO: 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 и 118 (вариательные области α - или β -цепей ТКР по изобретению).

В некоторых случаях структура по изобретению может включать одну или две полипептидные цепи, включающие последовательности в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 120 (последовательности CDR, константные и вариательные области и последовательности полной длины), или их функциональные фрагменты, и дополнительно включает(ют) другие аминокислотные последовательности, например, аминокислотную последовательность, кодирующую иммуноглобулин или его фрагмент, тогда белок по изобретению может быть слитым белком. В этом отношении в изобретении также предложен слитый

белок, включающий по меньшей мере один из полипептидов по изобретению, описанный в данном контексте наряду с по меньшей мере одним другим полипептидом. Другой полипептид может существовать как отдельный полипептид слитого белка, или может существовать в качестве полипептида, который экспрессирован в рамке (в тандеме) с одним из полипептидов по изобретению, описанных в данном контексте. Другой полипептид может включать любую пептидную или белковоподобную молекулу или ее фрагмент, включая иммуноглобулин, CD3, CD4, CD8, молекулу МНС, молекулу CD1, например, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d и т. д., но без ограничения ими.

Слитый белок может включать одну или несколько копий полипептида по изобретению и/или одну или несколько копий другого полипептида. Например, слитый белок может включать 1, 2, 3, 4, 5 или более копий полипептида по изобретению и/или другого полипептида. Подходящие способы получения слитых белков известны из области техники и включают, например, рекомбинантные способы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ТКР (и их функциональные участки и их функциональные варианты), полипептиды и белки по изобретению могут быть экспрессированы в виде отдельного белка, включающего линкерный пептид, связывающий α -цепь и β -цепь и связывающий γ -цепь и δ -цепь. В этом отношении ТКР (и их функциональные участки и их функциональные варианты), полипептиды и белки по изобретению, включающие аминокислотные последовательности вариабельных областей ТКР по изобретению, и могут дополнительно включать линкерный пептид. Линкерный пептид может с пользой способствовать экспрессии рекомбинантного ТКР (включая его функциональные участки и его функциональные варианты), полипептида и/или белка в клетке-хозяине. Линкерный пептид может включать любую подходящую аминокислотную последовательность. Линкерные последовательности для одноцепочечных ТКР-структур хорошо известны из уровня техники. Так, одноцепочечная структура может дополнительно включать одну или две последовательности константного домена. При экспрессии структуры,

включающей линкерный пептид, в клетке-хозяине линкерный пептид также может быть расщеплен, приводя к образованию отдельных α - и β -цепей и отдельных γ - и δ -цепей.

ТКР по изобретению может быть модифицирован, чтобы избежать ошибочного спаривания цепей ТКР. Понятие «ошибочное спаривание» относится к неправильному спариванию цепи ТКР трансгенных α/γ - или β/δ -форм ТКР по изобретению и эндогенных α/γ - или β/δ -форм цепи ТКР, соответственно, и обуславливает «разбавленный» уровень экспрессии на поверхности клеток трансгенного гетеродимера $\alpha\beta/\gamma\delta$ -форм ТКР, что снижает функциональную avidность модифицированных Т-клеток. Предпочтительно, чтобы Q в положении 44 вариабельного домена ТКР согласно нумерации IMGT была замещена другой аминокислотой в одной или обеих цепях ТКР по изобретению. Замена, предпочтительно, выбирается из группы, состоящей из R, D, E, K, I, W и V.

Как уже упоминалось выше, функциональность по связыванию ТКР по изобретению может быть обеспечена за счет каркаса антитела. Например, последовательности CDR ТКР по изобретению, включающие, возможно, дополнительные 3, 2 или 1 N- и/или C-концевые каркасные остатки, могут быть непосредственно встроены в последовательность вариабельной области тяжелой/легкой цепи антитела. Понятие «антитело» в своих различных грамматических формах используется в настоящем контексте для обозначения молекул иммуноглобулина и иммунологически активных участков молекул иммуноглобулина, т. е. молекул, которые содержат антиген-связывающий центр или паратоп. Такие молекулы называются также «антиген-связывающие фрагменты» молекул иммуноглобулина. В изобретении далее предложено антитело или его антиген-связывающий участок, который специфически связывается с антигенами, описанными в настоящем документе. Антитело может быть иммуноглобулином любого вида, известного из уровня техники. Например, антитело может быть любого изотипа, например, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM и т. д. Антитело может быть моноклональным или поликлональным. Антитело может быть

встречавшимся в природе антителом, например, антителом, выделенным и/или очищенным из клеток млекопитающего, например, мыши, кролика, козы, лошади, курицы, хомяка, человека и т. д. В качестве альтернативы антитело может быть получено методами генной инженерии, например, гуманизированным антителом или химерным антителом. Антитело может быть в форме мономера или полимера.

Понятие «антитело» включает, но без ограничения, полученные методами генной инженерии или модифицированные другими способами формы иммуноглобулинов, такие как интратела, химерные антитела, полностью человеческие антитела, гуманизированные антитела (например, полученные с помощью «трансплантации CDR»), фрагменты антител и гетероконъюгированные антитела (например, биспецифические антитела, диатела, триатела, тетратела и т. д.). Понятие «антитело» включает цис-диатела и мини-антитела. Таким образом, все без исключения варианты осуществления, предложенные в данном контексте в отношении «антител» или «подобных антителам структур» также предполагают в качестве варианта осуществления биспецифические антитела, диатела, scFv-фрагменты, конструкции химерных рецепторов антител (CAR), диатела и/или мини-антитела, если не было явно указано иное. Понятие «антитело» включает полипептид из семейства иммуноглобулинов или полипептид, включающий фрагменты иммуноглобулина, который способен нековалентно, обратимо и специфическим образом связываться с соответствующим антигеном, предпочтительно, ТАА по изобретению согласно раскрытию сущности в данном контексте. Типичные структурные единицы антитела включают тетрамер. В некоторых вариантах осуществления антитело полной длины может состоять из двух идентичных пар полипептидных цепей, причем каждая пара имеет одну «легкую» и одну «тяжелую» цепь (связанную посредством дисульфидной связи). Структура и изотипы антител хорошо известны опытному специалисту данной области (например, из работы Janeway, Immunobiology, издание 9-ое, 2016 г.).

Известные гены иммуноглобулинов млекопитающих включают гены константной области каппа-, лямбда-, альфа-, гамма-, дельта-, эpsilon- и мю-цепей в равной степени, как и большое число генов вариабельной области иммуноглобулинов (более подробную информацию о генах иммуноглобулинов см. в международной информационной системе ImMunoGeneTics information system®, Lefranc M-P et al, Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D413-22; и <http://www.imgt.org/>). В случае цепей полной длины легкие цепи классифицируют либо как каппа, либо как лямбда. В случае цепей полной длины тяжелые цепи классифицируют как гамма, мю, альфа, дельта или эpsilon, которые, в свою очередь, определяют собой классы иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, соответственно. N-конец каждой из цепей определяет вариабельную область из примерно 100–110 или более аминокислот, отвечающих, в первую очередь, за распознавание антигена. Понятия «вариабельная область легкой цепи» (VL) и «вариабельная область тяжелой цепи» (VH) относятся к этим областям легкой или тяжелой цепи, соответственно. Согласно использованию в контексте настоящего изобретения, «антитело» включает в себя все вариации антител и их фрагментов. Таким образом, в пределы данной концепции входят все антитела полной длины, химерные антитела, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела (scFv), Fab, Fab' и мультимерные варианты этих фрагментов (например, F(ab')₂) с такой же, по существу такой же или подобной специфичностью связывания. В некоторых вариантах осуществления антитело специфически связывается с пептидом ТАА по изобретению. Предпочтительные антигенраспознающие структуры в соответствии с изобретением включают тяжелую цепь антитела, предпочтительно ее вариабельный домен или ее антиген-связывающий фрагмент, и/или легкую цепь антитела, предпочтительно ее вариабельный домен или ее антиген-связывающий фрагмент. Подобным образом стабилизированные дисульфидной связью фрагменты вариабельной области (dsFv) могут быть получены по технологии рекомбинантных ДНК, фрагменты антител по изобретению, тем не менее, не ограничены этими отдельными типами фрагментов антител. Также антитело или его антиген-связывающий участок могут быть

модифицированы таким образом, чтобы включать поддающуюся обнаружению метку, такую как, например, радиоизотоп, флуорофор (например, флуоресцеинизотиоцианат (FITC), фикоэритрин (PE)), фермент (например, щелочную фосфатазу, пероксидазу хрена) и частицы элементов (например, частицы золота). В некоторых случаях последовательность CDR3 ТКР может иметь несущественные модификации, но, предпочтительно, не более чем 3 аминокислотных остатков, предпочтительно только в двух и – наиболее предпочтительно – только в одной аминокислотной позиции в сравнении с последовательностями CDR3, предложенными в SEQ ID NO. 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 и 117. Предпочтительно, если антитела включают CDR3, предпочтительно, все области с CDR1 по CDR3 в комбинации, как указано для ТКР по изобретению в таблице 1, в каждом случае независимо, необязательно – с не более чем тремя или двумя, предпочтительно, одной заменой(ами), вставкой(ами) и/или делецией(ами) аминокислоты по сравнению с этими последовательностями.

Подходящие способы получения антител известны из уровня техники. Например, стандартные гибридомные технологии описаны, например, в работе Kohler and Milstein, *Eur. J. Immunol*, 5, 51 1-519 (1976), Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988) и C.A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 8 Ed., Garland Publishing, New York, NY (201 1)). В качестве альтернативы, другие способы, такие как технологии гибридомы EBV (Haskard and Archer, *J. Immunol. Methods*, 74(2), 361-67 (1984) и Roder et al, *Methods Enzymol*, 121, 140-67 (1986)), и векторные системы экспрессии на основе бактериофагов (см., например, Huse et al., *Science*, 246, 1275-81 (1989)) известны из уровня техники. Кроме того, способы получения антител у животных нечеловеческого происхождения описаны, например, в патентах США 5 545 806, 5 569 825 и 5 714 352 и патентной заявке США № 2002/0197266.

Некоторые варианты осуществления изобретения также относятся к ТКР или их функциональным фрагментам и их полипептидам, которые являются

растворимыми ТКР. В контексте настоящего описания понятие «растворимый Т-клеточный рецептор» относится к гетеродимерным усеченным вариантам природных ТКР, которые включают внеклеточные участки α -цепи и β -цепи ТКР, например, связанные дисульфидной связью, но не имеющих трансмембранный и цитозольный домены природного белка. Понятия «последовательность α -цепи растворимого Т-клеточного рецептора» и «последовательность β -цепи растворимого Т-клеточного рецептора» относятся к последовательностям α -цепи и β -цепи ТКР, в которых отсутствуют трансмембранный и цитозольный домены. Последовательность (аминокислот или нуклеиновых кислот) α -цепи и β -цепи растворимого ТКР может быть идентичной соответствующим последовательностям природного ТКР или могут включать варианты последовательностей α -цепи и β -цепи растворимого ТКР по сравнению с соответствующими последовательностями природного ТКР. Понятие «растворимый Т-клеточный рецептор», используемое в настоящем контексте, включает растворимые ТКР с вариантными или невариантными последовательностями α -цепи и β -цепи растворимого ТКР. Вариации могут быть в переменных или константных областях последовательностей α -цепи и β -цепи растворимого ТКР и могут включать, но без ограничения, мутации аминокислотной делеции, вставки, замещения, а также изменения в последовательности нуклеиновой кислоты, которые не изменяют аминокислотную последовательность. Растворимый ТКР по изобретению в любом случае сохраняет функциональность своих исходных молекул по связыванию.

Обозначенная выше проблема решена также с помощью нуклеиновой кислоты, кодирующей антигенраспознающую структуру по изобретению или любую из упомянутых ранее белковых или полипептидных структур. Нуклеиновая кислота предпочтительно (а) имеет нить, кодирующую антигенраспознающую структуру в соответствии с изобретением; (б) имеет нить, комплементарную по отношению к нити из (а); или (с) имеет нить, которая при жестких условиях гибридизируется с молекулой, описанной в (а) или (б). Жесткие условия известны специалисту данной области, в

частности, из работы Sambrook и соавт., «Molecular Cloning». Кроме того, нуклеиновая кислота необязательно имеет дополнительные последовательности, которые необходимы для экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты, соответствующей белку, в особенности для экспрессии в клетке млекопитающего/человека. Используемая нуклеиновая кислота может быть включена в вектор, пригодный для осуществления экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты, соответствующей пептиду, в клетке. Тем не менее, нуклеиновые кислоты могут также использоваться для трансформации антигенпрезентирующей клетки, которые не ограничиваются классическими антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки, таким образом, что они сами образуют соответствующие белки на их клеточной поверхности.

В некоторых вариантах осуществления полипептиды антигенраспознающих структур могут кодироваться нуклеиновыми кислотами и экспрессироваться *in vivo* или *in vitro*. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предложена нуклеиновая кислота, кодирующая антигенраспознающую структуру. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота кодирует одну часть или мономер антигенраспознающей структуры по изобретению (например, одну или двух цепей ТКР по изобретению), и/или другая нуклеиновая кислота кодирует другую часть или мономер антигенраспознающей структуры по изобретению (например, другую из двух цепей ТКР по изобретению). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота кодирует две или более полипептидные цепи антигенраспознающей структуры, например по меньшей мере 2 цепи ТКР. Нуклеиновые кислоты, кодирующие несколько цепей антигенраспознающей структуры, могут включать сайты расщепления нуклеиновых кислот между, по меньшей мере, двумя последовательностями цепей, могут кодировать сайт начала транскрипции или трансляции между двумя или несколькими последовательностями цепей, и/или могут кодировать протеолитические сайты-мишени между двумя или несколькими цепями антигенраспознающей структуры.

Понятия «нуклеиновая кислота» в настоящем контексте включает «полинуклеотид», «олигонуклеотид» и «молекулу нуклеиновой кислоты» и в общем обозначает полимер ДНК или РНК, который может быть одноцепочечным или двухцепочечным, синтезированным или полученным (например, выделенным и/или очищенным) из природных источников, который может содержать встречающиеся в природе, не встречающиеся в природе или измененные нуклеотиды и может содержать встречающуюся в природе, не встречающуюся в природе или измененную межнуклеотидную связь, такую как фосфороамидатную связь или фосфоротиоатную связь вместо фосфодиэфирной, существующей между нуклеотидами немодифицированного олигонуклеотида.

Предпочтительно, если нуклеиновые кислоты по изобретению являются рекомбинантными. В настоящем контексте понятие «рекомбинантный» означает (i) молекулы, конструкции которых получены вне живых клеток за счет соединения фрагментов встречающихся в природе или синтетических нуклеиновых кислот с молекулами нуклеиновых кислот, которые могут реплицироваться в живой клетке, или (ii) молекул, полученных в результате репликации тех, что описаны выше в (i). В целях настоящего изобретения репликация может быть репликацией *in vitro* или репликацией *in vivo*. Нуклеиновая кислота может включать любую нуклеотидную последовательность, которая кодирует любой из ТКР, полипептидов или белков или их функциональных фрагментов или функциональных вариантов, описанных в настоящем контексте.

Кроме того, в изобретении предложен вектор, включающий нуклеиновую кислоту в соответствии с изобретением, как описано выше. Желательно, чтобы вектор являлся вектором экспрессии или рекомбинантным вектором экспрессии. Понятие «рекомбинантный вектор экспрессии» в контексте настоящего изобретения относится к нуклеиновокислотной конструкции, которая делает возможной экспрессию мРНК, белка или полипептида в подходящей клетке-хозяине. Рекомбинантный вектор экспрессии по

изобретению может быть любым подходящим рекомбинантным вектором экспрессии и может быть использован для трансформации или трансфекции любого подходящего хозяина. Подходящие векторы включают такие векторы, которые сконструированы для распространения и размножения или для экспрессии или того и другого, такие как плазмиды и вирусы. Примеры векторов экспрессии животных включают рEUK-CI, рMAM и рMAMneo. Предпочтительно, когда рекомбинантный вектор экспрессии является вирусным вектором, например, ретровирусным вектором. Рекомбинантный вектор экспрессии включает регуляторные последовательности, такие как инициации транскрипции и трансляции и терминирующие кодоны, которые являются специфическими для вида клетки-хозяина (например, бактериальная, грибная, растительная или животная), в которую необходимо ввести вектор и в которой может быть осуществлена экспрессия нуклеиновой кислоты по изобретению. Кроме того, вектор согласно изобретению может включать один или более маркерный ген, который позволяет производить выбор трансформированных или трансфицированных хозяев. Рекомбинантный вектор экспрессии может включать нативный или нормальный промотор, функционально связанный с нуклеотидной последовательностью, кодирующей структуры по изобретению, или с нуклеотидной последовательностью, которая является комплементарной по отношению к или которая гибридизируется с нуклеотидной последовательностью, кодирующей структуры по изобретению. Выбор промоторов включает, например, сильные, слабые, индуцируемые, специфические для тканей и органов промоторы. Промотор может быть вирусного или невирусного происхождения. Рекомбинантные векторы экспрессии по изобретению могут быть сконструированы для кратковременной или устойчивой экспрессии или обоих видов. Также рекомбинантные векторы экспрессии могут быть сконструированы для конститутивной экспрессии или для индуцируемой экспрессии.

Изобретение также относится к клетке-хозяину, включающей антигенраспознающую структуру в соответствии с изобретением. В

частности, клетка-хозяин по изобретению содержит нуклеиновую кислоту или вектор, как описано в данном контексте выше. Клетка-хозяин может быть эукариотической клеткой, например, клеткой растения, животного, грибов или водорослей, или может быть прокариотической клеткой, например, клеткой бактерий или простейших. Клетка-хозяин может быть клеткой из культуры или первичной клеткой, т. е. выделенной непосредственно из организма, например, человека. Клетка-хозяин может быть прилипающей клеткой или суспендированной клеткой, т. е. клеткой, выращиваемой в суспензии. В целях получения рекомбинантного ТКР, полипептида или белка клетка-хозяин предпочтительно является клеткой млекопитающего. Наиболее предпочтительно, чтобы клетка-хозяин являлась клеткой человека. Хотя клетка-хозяин может быть клеткой любого вида, может быть получена из любого вида ткани и может находиться на любой стадии развития, предпочтительно, чтобы клетка-хозяин являлась лейкоцитом периферической крови (ЛПК) или моноклеарной клеткой периферической крови (МКПК). Более предпочтительно, если клетка-хозяин является Т-клеткой. Т-клетка может быть любой Т-клеткой, такой как Т-клетка из культуры клеток, например, первичной Т-клеткой, или Т-клеткой из культуры линии Т-клеток, например, Jurkat, SupT1 и т. д., или Т-клеткой, полученной из организма млекопитающего, предпочтительно, Т-клеткой или предшественником Т-клетки организма пациента-человека. Если Т-клетка получена из организма млекопитающего, то она может быть получена из многочисленных источников, включая кровь, костный мозг, лимфатический узел, вилочковую железу или другие ткани или жидкости, но без ограничения перечисленным. Т-клетки также могут быть обогащены или очищены. Предпочтительно, если Т-клетка является Т-клеткой человеческого происхождения. Более предпочтительно, если Т-клетка является Т-клеткой, выделенной из человеческого организма. Т-клетка может быть Т-клеткой любого вида и любой стадии развития, включая CD4-положительные и/или CD8-положительные, CD4-положительные хелперные Т-клетки, например, клетки Th1 и Th2, CD8-положительные Т-клетки (например, цитотоксические Т-клетки), инфильтрующие опухоль клетки (TIL), Т-клетки памяти, наивные Т-клетки и тому подобное, но без

ограничения перечисленным. Предпочтительно, если Т-клетка является CD8-положительной Т-клеткой или CD4-положительной Т-клеткой.

Предпочтительно, если клетка-хозяин по изобретению является лимфоцитом, предпочтительно, Т-лимфоцитом, таким как CD4-положительная или CD8-положительная Т-клетка. Клетка-хозяин, кроме того, предпочтительно, является опухолереактивной Т-клеткой, специфической для опухолевых клеток, экспрессирующих ТАА.

Задача изобретения также решена за счет предложения способа получения ТАА-специфичной антигенраспознающей структуры или линии клеток, экспрессирующей ТАА-специфичную антигенраспознающую структуру, включающего

- а. обеспечение подходящей клетки-хозяина,
- б. обеспечение генетической конструкции, включающей кодирующую последовательность, кодирующую антигенраспознающую структуру в соответствии с настоящим изобретением,
- в. введение в указанную подходящую клетку-хозяина указанной генетической конструкции,
- г. экспрессию указанной генетической конструкции указанной подходящей клеткой-хозяином.

Способ может далее включать этап презентации указанной антигенраспознающей структуры на поверхности указанной подходящей клетки-хозяина.

В других предпочтительных вариантах осуществления генетическая конструкция является экспрессионной конструкцией, включающей промоторную последовательность, функционально связанную с указанной кодирующей последовательностью.

Предпочтительно, если указанная антигенраспознающая структура происходит от млекопитающего, предпочтительно от человека.

Предпочтительная подходящая клетка-хозяин для применения в способе по изобретению является клеткой млекопитающего, такой как клетка человека, в частности, Т-лимфоцит человека. Т-клетки для применения в изобретении описаны в настоящем контексте выше.

Изобретение включает также варианты осуществления, где указанная антигенраспознающая структура является модифицированным ТКР, где указанная модификация представляет собой добавление функциональных доменов, таких как метка или терапевтически активная субстанция. Кроме того, предложены ТКР с альтернативными доменами, такими как альтернативный мембранный якорный домен вместо эндогенной трансмембранной области.

Желательно, если система трансфекции для введения генетической конструкции в указанную подходящую клетку-хозяина является ретровирусной векторной системой. Такие системы хорошо известны для опытного специалиста.

В настоящее изобретение также включен в одном варианте осуществления дополнительный этап способа – выделения и очистки антигенраспознающей структуры из клетки и, необязательно, восстановления транслированных фрагментов антигенраспознающей структуры в Т-клетке.

В альтернативном аспекте изобретения предложена Т-клетка, полученная или которую можно получить способом получения Т-клеточного рецептора (ТКР), который специфичен для опухолевых клеток и обладает высокой авидностью, как это описывалось ранее в настоящем контексте. Такая Т-клетка зависит от клетки-хозяина, используемой в способе по изобретению, например, Т-клетка человеческого или нечеловеческого происхождения, предпочтительно, ТКР человеческого происхождения.

Понятие «выделенный», используемое в настоящем контексте в отношении полипептида, такого как антигенраспознающая структура (примером которого может быть антитело), относится к полипептиду, очищенному от белков или полипептидов или других загрязнений, которые оказывали бы негативное влияние на его применение в лечении, постановке диагноза, предупреждении заболеваний, исследованиях или другие виды применения. Антигенраспознающая структура в соответствии с изобретением может быть рекомбинантной, синтетической или модифицированной (не встречающийся в природе) антиген-связывающей структурой. Понятие «выделенная» («выделенные»), используемое в настоящем контексте в отношении нуклеиновой кислоты или клеток относится к нуклеиновой кислоте или клеткам, которая(ые) очищена(ы) от ДНК, РНК, белков или полипептидов или других загрязнений (таких как другие клетки), которые оказывали бы негативное влияние на ее (их) применение в лечении, постановке диагноза, профилактике заболеваний, исследованиях или другие виды применения, или оно относится к рекомбинантной, синтетической или модифицированной (не встречающийся в природе) нуклеиновой кислоте. В настоящем контексте «рекомбинантный» («рекомбинантная») белок/полипептид или нуклеиновая кислота является полученным(ой) с помощью рекомбинантных технологий. Способы и методики получения рекомбинантных нуклеиновых кислот и белков хорошо известны из уровня техники.

Способы лечения и заболевания

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение относится к предложенным в настоящем контексте антигенраспознающим структурам, нуклеиновым кислотам, векторам, фармацевтическим композициям и/или клетке-хозяину для применения в медицине. Применение в медицине в одном предпочтительном варианте осуществления включает применение в диагностике, предупреждении и/или лечении опухолевого заболевания, такого как злокачественное или доброкачественное опухолевое заболевание. Опухолевое заболевание является, например, опухолевым

заболеванием, характеризующимся экспрессией антигена ТАА в раковой или опухолевой клетке указанного опухолевого заболевания.

В отношении упомянутого выше медицинского применения антигенраспознающих структур и других материалов, полученных из них, относящихся к ним или кодирующих их в соответствии с настоящим описанием, подлежащие лечению и/или диагностике заболевания могут быть любым пролиферативным нарушением, предпочтительно характеризующимся экспрессией ТАА или последовательности эпитопа ТАА по изобретению, например любым раковым заболеванием, включая любое из заболеваний: острый лимфоцитарный рак, острый миелолейкоз, альвеолярная рабдомиосаркома, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы, рак анального отверстия, анального канала или аноректальной области, рак глаза, рак внутривенных желчных протоков, рак суставов, рак шеи, желчного пузыря или плевры, рак носа, полости носа или среднего уха, рак полости рта, рак влагалища, рак вульвы, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный рак, рак толстой кишки, рак пищевода, рак шейки матки, гастроинтестинальная карциноидная опухоль, глиома, ходжкинская лимфома, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легких, злокачественная мезотелиома, меланома, множественная миелома, рак носоглотки, неходжкинская лимфома, рак ротоглотки, рак яичника, рак пениса, рак поджелудочной железы, брюшины, сальника и рак брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечный рак, рак кожи, рак тонкой кишки, рак мягких тканей, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки, рак мочеочника и рак мочевого пузыря. Предпочтительным видом рака является рак шейки матки, ротоглотки, анального отверстия, анального канала, аноректальной области, влагалища, вульвы или пениса. Особенно предпочтительным видом рака является ТАА-положительный рак, включая, предпочтительно, меланому, гастроинтестинальный рак и рак желудка.

Структуры, белки, антитела к ТКР, полипептиды и нуклеиновые кислоты по изобретению предназначены, в частности, для применения в иммунной терапии, предпочтительно, в адоптивной Т-клеточной терапии. Введение соединений по изобретению может, например, включать инфузию Т-клеток по изобретению указанному пациенту. Предпочтительно, если такие Т-клетки являются аутологичными клетками пациента, трансдуцированными *in vitro* нуклеиновой кислотой или антигенраспознающей структурой согласно настоящему изобретению.

Антигенраспознающие структуры, ТКР, полипептиды, белки (в том числе их функциональные варианты), нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии, клетки-хозяева (в том числе их популяции) и антитела (в том числе их антигенсвязывающие фрагменты) по изобретению, все из которых далее именуется совместно «ТКР-материалы по изобретению», могут быть в составе композиции, такой как фармацевтическая композиция. В этом отношении в изобретении также предложена фармацевтическая композиция, включающая любые из антигенраспознающих структур, ТКР, полипептидов, белков, функциональных фрагментов, функциональных вариантов, нуклеиновых кислот, векторов экспрессии, клеток-хозяев (в том числе их популяции) и антител (в том числе их антигенсвязывающие фрагменты), описанных в настоящем контексте, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество и/или стабилизатор. Фармацевтические композиции по изобретению, содержащие любой из ТКР-материалов по изобретению, могут включать более чем один ТКР-материал по изобретению, например, полипептид и нуклеиновую кислоту или два или более различных ТКР (в том числе их функциональные фрагменты и функциональные варианты). Альтернативно фармацевтические композиции могут включать ТКР-материал по изобретению в комбинации с другим(и) фармацевтически активным(и) веществом(ами) или лекарственным(и) средством(ами), таким как химиотерапевтические средства, например, аспарагиназа, бусульфан, карбоплатин, цисплатин, даунорубицин, доксорубицин, фтороурацил, гемцитабин, гидроксимочевина, метотрексат, паклитаксел, ритуксимаб,

винбластин, винкристин, и т. д. Предпочтительно, если носитель является фармацевтически приемлемым носителем. В отношении фармацевтических композиций носитель может быть любым из обычно используемых для конкретного рассматриваемого ТКР-материала по изобретению. Такие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны специалистам данной области и являются общедоступными. Предпочтительно, чтобы фармацевтически приемлемый носитель был таким, который в условиях применения не имеет негативных побочных эффектов или токсичности.

Таким образом, также предложена фармацевтическая композиция, включающая любой из описанных в контексте продуктов по изобретению и ТКР-материалов по изобретению, в особенности любые белки, нуклеиновые кислоты или клетки-хозяева. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для иммунной терапии, предпочтительно для адоптивной клеточной терапии.

Предпочтительно, чтобы ТКР-материал по изобретению вводился с помощью инъекции, например, внутривенно. Если ТКР-материал по изобретению является клеткой-хозяином, экспрессирующей ТКР по изобретению (или его функциональный вариант), фармацевтически приемлемый носитель для клеток для инъекции может включать любой изотонный носитель, такой как, например, нормальный физиологический раствор (около 0,90% мас./об. NaCl в воде, около 300 мОсм/л NaCl в воде или около 9,0 г NaCl на литр воды), электролитный раствор NORMOSOL R (Abbott, Чикаго, Иллинойс, США), PLASMA-LYTE A (Baxter, Дирфилд, Иллинойс, США), около 5% декстрозы в воде или Рингера лактат. В одном варианте осуществления в фармацевтически приемлемый носитель добавлен сывороточный альбумин человека.

В целях настоящего изобретения количество или доза (например, количество клеток, когда ТКР-материал по изобретению является одной или несколькими клетками) вводимого ТКР-материала по изобретению может

быть достаточным для оказания влияния, например, вызвать терапевтический или профилактический ответ, у субъекта или животного в течение приемлемого промежутка времени. Например, доза ТКР-материала по изобретению должно быть достаточной для связывания с раковым антигеном или для выявления, лечения или предупреждения рака в течение периода времени от около 2 часов или дольше, например, 12–24 или более часов, начиная с момента введения. В определенных вариантах осуществления период времени может быть даже длиннее. Дозу определяют по эффективности конкретного ТКР-материала по изобретению и состоянию животного (например, человека), а также по весу тела животного (например, человека), подлежащего лечению.

Во внимание принимается тот факт, что фармацевтические композиции, антигенраспознающие структуры, ТКР (в том числе их функциональные варианты), полипептиды, белки, нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии, клетки-хозяева или популяции клеток по изобретению могут применяться в способах лечения или предупреждения рака или ТАА-положительного предопухолевого состояния. ТКР по изобретению (и их функциональные варианты), как считается, специфически связываются с ТАА по изобретению, так что ТКР (или родственный полипептид или белок по изобретению и их функциональные варианты), когда он экспрессируется клеткой или на клетке, такой как Т-клетке, способен опосредовать иммунный ответ по отношению к клетке-мишени, экспрессирующей ТАА по изобретению, предпочтительно, презентирова пептиды ТАА с помощью молекулы МНС I или II класса на поверхности указанной клетки-мишени. В этом отношении в изобретении предложен способ лечения или предупреждения патологического состояния, в частности, рака, у млекопитающего, включающий введение млекопитающему любых из фармацевтических композиций, антигенраспознающих структур, в частности, ТКР (и их функциональных вариантов), полипептидов или белков, описанных в настоящем контексте, любой нуклеиновой кислоты или рекомбинантного вектора экспрессии, включающего нуклеотидную последовательность, кодирующую любой из ТКР (и их функциональных

вариантов), полипептидов, белков, описанных в настоящем контексте, или любой клетки-хозяина или популяции клеток, включающей нуклеиновую кислоту или рекомбинантный вектор, который кодирует любую из структур по изобретению (и их функциональные варианты), полипептиды или белки, описанные в настоящем контексте, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения патологического состояния у млекопитающего, где состояние, предпочтительно, является раковым заболеванием, таким как рак, экспрессирующий ТАА по изобретению.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей, применимых в рамках настоящего изобретения, включают стабилизаторы, такие как СФГА, углеводы (например, сорбит, маннит, крахмал, сахароза, глюкоза, декстран), белки, такие как альбумин или казеин, содержащие белок продукты, такие как бычья сыворотка или обезжиренное молоко, и буферы (например, фосфатный буфер).

Понятия «лечить» и «предупреждать», а также образованные от них слова в контексте настоящего описания не обязательно подразумевают 100%-ное или полное излечение или предупреждение. Скорее, это разные степени излечения или предупреждения, которые средний специалист данной области определяет как имеющие потенциальную пользу или терапевтический эффект. В этом отношении способы по изобретению могут обеспечить любую степень любого уровня излечения или предупреждения патологического состояния у млекопитающего. Кроме того, лечение или предупреждение, обеспечиваемые способом по изобретению, могут включать лечение или предупреждение одного или нескольких патологических состояний или симптомов этих состояний, например, рака, подвергающихся лечению или предупреждению. Например, лечение или предупреждение может включать стимуляцию регрессии опухоли. Также в целях настоящего изобретения «предупреждение» может охватывать замедление развития патологического состояния или его симптома или состояния.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, включающему введение ТКР, нуклеиновой кислоты или клетки-хозяина согласно настоящему описанию в комбинации с по меньшей мере одним химиотерапевтическим препаратом и/или лучевой терапией.

Другой аспект изобретения, кроме того, относится к способу выявления белка ТАА или комплекса молекулы МНС и белка ТАА (белковый эпитоп ТАА), в (биологическом) образце – полученном, например, от субъекта или пациента – включающему контактирование образца с антигенраспознающей структурой, специфически связывающейся с указанным пептидом ТАА, или комплексом пептида ТАА и молекулы МНС, и выявление связывания между указанной антигенраспознающей структурой и указанным пептидом ТАА или комплексом пептида ТАА и молекулы МНС. В некоторых вариантах осуществления антигенраспознающая структура является ТКР или антителом или подобными структурами или, предпочтительно, антигенраспознающей структурой в соответствии с представленным описанием изобретения. В некоторых вариантах осуществления (биологический) образец является образцом опухолевого или ракового заболевания (такого как те, что описаны в другом месте в настоящем документе), например, образцом, включающим опухолевые или раковые клетки.

Также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в нем, включающий:

- а) выделение клетки из организма указанного субъекта;
- б) трансформацию клетки по меньшей мере одним вектором, кодирующим антигенраспознающую структуру согласно настоящему изобретению, для получения трансформированной клетки;
- в) культивирование трансформированной клетки для получения множества трансформированных клеток; и
- г) введение множества трансформированных клеток указанному субъекту.

Также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающемуся в нем, включающий:

- а) выделение клетки из организма здорового донора;
- б) трансформацию клетки вектором, кодирующим антигенраспознающую структуру согласно настоящему изобретению, для получения трансформированной клетки;
- в) культивирование трансформированной клетки для получения множества трансформированных клеток; и
- г) введение множества трансформированных клеток указанному субъекту.

Также предложен способ выявления рака в биологическом образце, включающий:

- а) контактирование биологического образца с антигенраспознающей структурой согласно настоящему описанию;
- б) выявление связывания антигенраспознающей структуры с биологическим образцом.

В некоторых вариантах осуществления способ выявления рака осуществляется *in vitro*, *in vivo* или *in situ*.

Также предложен способ выявления патологического состояния у млекопитающего. Способ включает (i) контактирование образца, включающего одну или более клеток из организма млекопитающего, с любыми из ТКР (и их функциональными вариантами), полипептидов, белков, нуклеиновых кислот, рекомбинантных векторов экспрессии, клеток-хозяев, популяций клеток, антител или их антигенсвязывающих фрагментов по изобретению, или фармацевтическими композициями, описываемыми в настоящем контексте, что ведет к образованию комплекса, и выявление этого комплекса, причем выявление этого комплекса является индикатором наличия патологического состояния у млекопитающего, где состояние является раковым заболеванием, таким как ТАА-экспрессирующее злокачественное заболевание.

В отношении способа выявления патологического состояния у млекопитающего, образцом клеток может быть образец, содержащий цельные клетки, их лизаты или фракцию лизата цельных клеток, например, ядерную или цитоплазматическую фракцию, фракцию цельных белков или фракцию нуклеиновых кислот.

В целях способа выявления по изобретению контактирование по отношению к млекопитающему может проходить *in vitro* или *in vivo*. Предпочтительно, если контактирование проходит *in vitro*.

Выявление комплекса может также осуществляться с помощью любого количества способов, известных из уровня техники. Например, антигенраспознающие структуры (и их функциональные варианты), полипептиды, белки, нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии, клетки-хозяева, популяции клеток или антитела или ТКР или их антигенсвязывающие фрагменты, описываемые в настоящем контексте, могут быть помечены поддающейся обнаружению меткой, такой как, например, радиоизотоп, флуорофор (например, флуоресцеинизотиоцианат (FITC), фикоэритрин (PE)), фермент (например, щелочная фосфатаза, пероксидаза хрена) и частицы элементов (например, частицы золота).

В целях способов по изобретению, когда вводятся клетки-хозяева или популяции клеток, клетки могут быть клетками, которые являются аллогенными или аутологичными по отношению к млекопитающему. Предпочтительно, если клетки являются аутологичными по отношению к млекопитающему.

В отношении упомянутых ранее видов медицинского применения ТКР-материала согласно изобретению, требующее лечения и/или диагностики раковое заболевание может быть любым раковым заболеванием, включая острый лимфоцитарный рак, острый миелолейкоз, альвеолярная рабдомиосаркома, рак кости, рак головного мозга, рак молочной железы,

рак анального отверстия, анального канала или аноректальной области, рак глаза, рак внутривенных желчных протоков, рак суставов, рак шеи, желчного пузыря или плевры, рак носа, полости носа или среднего уха, рак полости рта, рак влагалища, рак вульвы, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный рак, рак толстой кишки, рак пищевода, рак шейки матки, гастроинтестинальная карциноидная опухоль, глиома, ходжкинская лимфома, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легких, злокачественная мезотелиома, меланома, множественная миелома, рак носоглотки, неходжкинская лимфома, рак ротоглотки, рак яичника, рак пениса, рак поджелудочной железы, брюшины, сальника и рак брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечный рак, рак кожи, рак тонкой кишки, рак мягких тканей, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы, рак матки, рак мочеочника и рак мочевого пузыря. Предпочтительным видом рака является рак шейки матки, ротоглотки, анального отверстия, анального канала, аноректальной области, влагалища, вульвы или пениса. Особенно предпочтительным видом рака является ТАА-положительный рак, такой как рак кожи, такой как, предпочтительно, меланома, гастроинтестинальный рак или рак желудка.

В целом, в изобретении предложен способ лечения субъекта, страдающего от опухоли или опухолевого заболевания, который включает введение антигенраспознающих структур, нуклеиновых кислот, векторов, фармацевтических композиций и/или клетки-хозяина, как раскрыто в настоящем изобретении. Предпочтительно, если субъект является субъектом, которому необходимо такое лечение. Субъект в предпочтительных вариантах осуществления является млекопитающим субъектом, предпочтительно пациентом человеческого происхождения, страдающим от опухоли или опухолевого заболевания, являющегося ТАА-положительным.

Исходя из раскрытой в настоящем контексте информации следует понимать, что изобретение далее представлено в изложенных ниже пунктах:

Пункт 1: Антигенраспознающая структура, включающая по меньшей мере одну комплементарную детерминантную группу (CDR) 3, последовательность которой по меньшей мере на 50% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO. 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 и 117.

Пункт 2: Антигенраспознающая структура в соответствии с пунктом 1, где указанная антигенраспознающая структура способна специфически и/или селективно связываться с антигенным пептидом ТАА по изобретению.

Пункт 3: Антигенраспознающая структура в соответствии с пунктом 1 или 2, где антигенраспознающая структура является антителом, или его производным или его фрагментом, или Т-клеточным рецептором (ТКР), или его производным или его фрагментом.

Пункт 4: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–3, где указанная антигенраспознающая структура связывается с антигенным пептидом ТАА, презентируемым человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA), где указанный HLA необязательно представлен типом A2.

Пункт 5: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–4, где эта структура специфически и/или селективно связывается с эпитопом, имеющим аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей с SEQ ID NO: 133 по 142, предпочтительно, с SEQ ID NO: 133.

Пункт 6: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–5, где эта структура является α/β -ТКР или его фрагментом или его производным, или где эта структура является γ/δ -ТКР или его фрагментом или его производным.

Пункт 7: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–6, характеризующаяся тем, что структура имеет человеческое происхождение и специфически и/или селективно распознает антигенный пептид ТАА.

Пункт 8: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–7, где указанная антигенраспознающая структура способна индуцировать иммунный ответ у субъекта, необязательно, где иммунный ответ характеризуется повышением уровней интерферона (IFN)- γ .

Пункт 9: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–8, включающая α - или γ -цепь ТКР; и/или β - или δ -цепь ТКР; где α - или γ -цепь ТКР включает CDR3, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99 и 111, и/или где β -или δ -цепь ТКР включает CDR3, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105 и 117.

Пункт 10: Антигенраспознающая структура в соответствии с пунктом 9, где α - или γ -цепь ТКР дополнительно включает CDR1, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 и 109, и/или CDR2, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 86, 98 и 110.

Пункт 11: Антигенраспознающая структура в соответствии с пунктом 9 или пунктом 10, где β - или δ -цепь ТКР дополнительно включает CDR1,

последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103 и 115, и/или CDR2, последовательность которого по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104 и 116.

Пункт 12: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–11, включающая переменную область цепи ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 и 118.

Пункт 13: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–12, где эта структура является гуманизированной, химерной и/или мураинизированной.

Пункт 14: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–13, включающая связывающий фрагмент ТКР, и где указанный связывающий фрагмент включает CDR1–CDR3, необязательно выбранные из последовательностей CDR1–CDR3, имеющих аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1, 2, 3, или 7, 8, 9, или 13, 14, 15, или 19, 20, 21, или 25, 26, 27, или 31, 32, 33, или 37, 38, 39, или 43, 44, 45, или 49, 50, 51, или 55, 56, 57, или 61, 62, 63, или 67, 68, 69, или 73, 74, 75, или 79, 80, 81, или 85, 86, 87, или 91, 92, 93, или 97, 98, 99, или 103, 104, 105, или 109, 110, 111, или 115, 116, 117.

Пункт 15: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–14, где эта структура является ТКР или его фрагментом, состоящим по меньшей мере из одной последовательности α - и одной последовательности β -цепи ТКР, где указанная последовательность α -цепи

CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 79–81; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 85–87, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 91–93; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 97–99, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 103–105; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 109–111, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательности CDR1–CDR3, имеющие аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 115–117.

Пункт 16: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–15, где эта структура является ТКР или его фрагментом, включающим по меньшей мере одну последовательность α - и одну последовательность β -цепи ТКР, где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO: 4, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO: 10; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO: 16, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO: 22; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной

NO. 106; или где указанная последовательность α -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 112, и где указанная последовательность β -цепи ТКР включает последовательность вариабельной области с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO. 118.

Пункт 17: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–16, где эта структура является ТКР или его фрагментом, дополнительно включающая константную область ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113 и 119, предпочтительно, где ТКР состоит по меньшей мере из одной последовательности α -цепи ТКР и одной последовательности β -цепи ТКР, где эта последовательность α -цепи ТКР включает константную область, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, 89, 101 и 113.

Пункт 18: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 6, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 12.

Пункт 19: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100%

идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 18, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 24.

Пункт 20: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 30, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 36.

Пункт 21: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 42, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 48.

Пункт 22: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 54, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 60.

Пункт 23: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 66, и вторую

цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 72.

Пункт 24: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 78, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 84.

Пункт 25: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 90, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 96.

Пункт 26: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 102, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 108.

Пункт 27: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–17, включающая первую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 114, и вторую цепь ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 50%, 60%, 70%,

80%, 90%, 95%, 98%, 99% или 100% идентична аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 120.

Пункт 28: Нуклеиновая кислота, кодирующая антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пунктов 1–27.

Пункт 29: Вектор, включающий нуклеиновую кислоту в соответствии с пунктом 28.

Пункт 30: Клетка-хозяин, включающая антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пунктов 1–27, или нуклеиновую кислоту в соответствии с пунктом 28 или вектор в соответствии с пунктом 29.

Пункт 31: Клетка-хозяин в соответствии с пунктом 30, где эта клетка является лимфоцитом, предпочтительно, Т-лимфоцитом или предшественником Т-лимфоцита, более предпочтительно – CD4 или CD8-положительной Т-клеткой.

Пункт 32: Фармацевтическая композиция, включающая антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пунктов 1–27, или нуклеиновую кислоту в соответствии с пунктом 28, или вектор в соответствии с пунктом 29, или клетку-хозяина в соответствии с пунктом 30 или пунктом 31 и фармацевтически приемлемый носитель, стабилизатор и/или вспомогательное вещество.

Пункт 33: Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пунктов 1–27, или нуклеиновая кислота в соответствии с пунктом 28, или вектор в соответствии с пунктом 29, или клетка-хозяин в соответствии с пунктом 30 или пунктом 31, или фармацевтическая композиция в соответствии с пунктом 32 для применения в медицине.

Пункт 34: Антигенраспознающая структура или нуклеиновая кислота, или вектор, или клетка-хозяин, или фармацевтическая композиция для

применения в соответствии с пунктом 33, для применения при постановке диагноза, предупреждении и/или в лечении пролиферативного заболевания, где заболевание включает злокачественное или доброкачественное опухолевое заболевание.

Пункт 35: Антигенраспознающая структура, или нуклеиновая кислота, или вектор, или клетка-хозяин, или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с пунктом 34, где опухолевое заболевание характеризуется экспрессией ТАА в опухолевой клетке опухолевого заболевания.

Пункт 36: Антигенраспознающая структура, или нуклеиновая кислота, или вектор, или клетка-хозяин, или фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из пунктов 33–35, где применение в медицине является применением в иммунной терапии, необязательно включающим адоптивный клеточный перенос, где иммунная терапия включает адоптивную терапию аутологичными или гетерогенными Т-клетками.

Пункт 37: Способ производства линии клеток, экспрессирующей ТАА-специфическую антигенраспознающую структуру, включающий

- а. обеспечение подходящей клетки-хозяина,
- б. обеспечение генетической конструкции, включающей кодирующую последовательность, кодирующую антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пунктов 1–27,
- в. введение в указанную подходящую клетку-хозяина указанной генетической конструкции,
- г. экспрессию указанной генетической конструкции указанной подходящей клеткой-хозяином.

Пункт 38: Способ в соответствии с пунктом 37, дополнительно включающий презентацию указанной антигенраспознающей структуры на поверхности клетки.

Пункт 39: Способ в соответствии с пунктом 37 или 38, где генетическая конструкция является экспрессионной конструкцией, включающей промоторную последовательность, функционально связанную с указанной кодирующей последовательностью.

Пункт 40: Способ в соответствии с любым из пунктов 37–39, где указанная антигенраспознающая структура происходит от млекопитающего, предпочтительно происходит от человека.

Пункт 41: Способ в соответствии с любым из пунктов 37–40, где указанная подходящая клетка-хозяин является клеткой млекопитающего, необязательно выбранной из клетки человека или Т-лимфоцита человека.

Пункт 42: Способ в соответствии с любым из пунктов 37–41, где указанная антигенраспознающая структура является модифицированным ТКР, где указанная модификация включает добавление функционального домена, включающего метку, или альтернативного домена, включающего мембранный якорный домен.

Пункт 43: Способ в соответствии с пунктом 42, где указанная антигенраспознающая структура является альфа-/бета-ТКР, гамма-/дельта-ТКР или одноцепочечным ТКР.

Пункт 44: Способ в соответствии с любым из пунктов 37–43, где указанная генетическая конструкция введена в указанную подходящую клетку-хозяина с помощью ретровирусной трансфекции.

Пункт 45: Способ в соответствии с любым из пунктов 37–44, дополнительно включающий выделение и очистку антигенраспознающей структуры из подходящей клетки-хозяина и, необязательно, восстановление антигенраспознающей структуры в Т-клетке.

Пункт 46: Способ уничтожения клеток-мишеней у пациента, клетки-мишени которого аберрантно экспрессируют ТАА, причем способ включает введение пациенту эффективного количества Т-клеток, экспрессирующих ТКР по любому из упомянутых ранее пунктов, нуклеиновой кислоты, вектора экспрессии, клетки-хозяина и/или фармацевтической композиции по упомянутым ранее пунктам.

Пункт 47: ТКР по любому из упомянутых ранее пунктов, где альфа-цепь включает альфа-вариабельный домен ТКР, который по меньшей мере на 95% идентичен аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:4; и бета-цепь включает бета-вариабельный домен ТКР, который по меньшей мере на 95% идентичен аминокислотной последовательности с SEQ ID NO:10, и где ТКР специфически связывается с комплексом пептида ТАА и молекулы МНС.

Пункт 48: ТКР по любому из упомянутых ранее пунктов, имеющий по меньшей мере одну мутацию в альфа-цепи относительно последовательности SEQ ID NO:4 и/или имеющий по меньшей мере одну мутацию в бета-цепи относительно последовательности SEQ ID NO:10, и где ТКР имеет аффинность связывания по отношению к и/или полупериод связывания с комплексом пептида ТАА и молекулы HLA, которые по меньшей мере вдвое выше, чем у ТКР без мутаций для того же пептида.

Пункт 49: ТКР по любому из упомянутых ранее пунктов, имеющий по меньшей мере одну мутацию в альфа-цепи относительно последовательности SEQ ID NO:4 и/или имеющий по меньшей мере одну мутацию в бета-цепи относительно последовательности SEQ ID NO:10, и где ТКР обладает модифицированным гликозилированием в сравнении с ТКР без мутаций.

Пункт 50: Способ лечения по любому из упомянутых ранее пунктов, где ТКР, нуклеиновую кислоту, вектор экспрессии, клетку-хозяина или

фармацевтическую композицию вводят в виде по меньшей мере двух введений с интервалом не менее чем 24 часа.

Пункт 51: Способ по пункту 50, где ТКР, нуклеиновую кислоту, вектор экспрессии, клетку-хозяина или фармацевтическую композицию вводят субъекту в течение периода времени в несколько дней, недель или месяцев, например, местной инфузией при использовании инфузионного насоса и/или системы катетеров.

Пункт 52: Способ по пункту 51, где указанная местная инфузия проводится в солидную опухоль, кровеносный сосуд, который питает солидную опухоль, и/или участок, окружающий солидную опухоль.

Пункт 52: Способ лечения по любому из упомянутых ранее пунктов, где ТКР, нуклеиновую кислоту, вектор экспрессии, клетку-хозяина или фармацевтическую композицию вводят с дозировкой от около 10^4 до около 10^{10} клеток на дозу.

Пункт 53: ТКР, включающий по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность (CDR), альфа-цепи, выбранный из группы, состоящей из CDR1, CDR2 и CDR3 альфа-цепи с последовательностью SEQ ID NO:4; и/или по меньшей мере один участок, определяющий комплементарность (CDR), бета-цепи, выбранный из группы, состоящей из CDR1, CDR2 и CDR3 бета-цепи с последовательностью SEQ ID NO:10, и где ТКР специфически связывается с комплексом пептида TAA и молекулы MHC.

Настоящее изобретение будет далее описано с помощью последующих примеров со ссылкой на сопровождающие фигуры и последовательности, тем не менее, не ограничивая ими изобретение. В соответствии с целями настоящего изобретения все цитируемые источники включены в данное описание во всей полноте путем ссылки. На фигурах и в последовательностях:

Фигура 1: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P1A9 (SEQ ID NO:1-12), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134-142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 2: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P2A6 (SEQ ID NO:13-24), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134-142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 3: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P3H1 (SEQ ID NO:25-36), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID

NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 4: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R35P3A4 (SEQ ID NO:37-48), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 5: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R37P1C9 (SEQ ID NO:49-60), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 6: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R37P1H1 (SEQ ID NO:61-72), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 7: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R42P3A9 (SEQ ID NO:73-84), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 8: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R43P3F2 (SEQ ID NO:85-96), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$

Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8⁺ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 9: Высвобождение IFN γ из CD8⁺ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R43P3G5 (SEQ ID NO:97-108), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8⁺ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8⁺ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 10: Высвобождение IFN γ из CD8⁺ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R59P2E7 (SEQ ID NO:109-120), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:134–142) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8⁺ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8⁺ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 11: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R26P1A9 (SEQ ID NO:1-12) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 12: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R26P2A6 (SEQ ID NO:13-24) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 13: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R26P3H1 (SEQ ID NO:25-36) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 14: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R35P3A4 (SEQ ID NO:37-48) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 15: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R37P1C9 (SEQ ID NO:49-60) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 16: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R37P1H1 (SEQ ID NO:61-72) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 17: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R42P3A9 (SEQ ID NO:73-84) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 18: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R43P3F2 (SEQ ID NO:85-96) после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 19: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R43P3G5 (SEQ ID NO:97-108) после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 20: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R59P2E7 (SEQ ID NO:109-120) после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или гомологичным, но не родственным пептидом TMEM175-001 (SEQ ID NO:143), EPAS-001 (SEQ ID NO:144), PTRF-001 (SEQ ID NO:145), GALNTL4-001 (SEQ ID NO:146), PSME2-001 (SEQ ID NO:147), KIAA103-002 (SEQ ID NO:148), NSD1-001 (SEQ ID NO:149), TBC1D9-002 (SEQ ID NO:150), TMTC4-001 (SEQ ID NO:151) или RASAL2-002 (SEQ ID NO:152) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0004) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0005) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 21: Окрашивание тетрамером HLA-A*02/MAGEA1-003 или тетрамером HLA-A*02/NYESO1-001, соответственно, CD8+ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P2A6 и R26P3H1, соответственно. CD8+ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК ТКР 1G4, который специфически связывается с комплексом HLA-A*02/NYESO1-001, и CD8+ Т-клетки после имитации электропорации, служили в качестве контролей.

Фигура 22: Высвобождение IFN γ из CD8+ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P1A9 (SEQ ID NO:1-12), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8+ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8+ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 23: Высвобождение IFN γ из CD8+ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P2A6 (SEQ ID NO:13-24), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8+ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8+ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 24: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R26P3H1 (SEQ ID NO:25-36), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 25: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R35P3A4 (SEQ ID NO:37-48), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 26: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R37P1C9 (SEQ ID NO:49-60), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID

NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 27: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R37P1H1 (SEQ ID NO:61-72), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от одного донора. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей.

Фигура 28: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R42P3A9 (SEQ ID NO:73-84), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от одного донора. CD8 $^{+}$ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей.

Фигура 29: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R43P3F2 (SEQ ID NO:85-96), после

совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8+ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8+ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 30: Высвобождение IFN γ из CD8+ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R43P3G5 (SEQ ID NO:97-108), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8+ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8+ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 31: Высвобождение IFN γ из CD8+ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R59P2E7 (SEQ ID NO:109-120), после совместной инкубации с клетками-мишенями T2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) или различными вариантами MAGEA1-003 с заменами треонина в положениях 1–9 последовательности SEQ ID NO:1 (SEQ ID NO:154-162) или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153). Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8+ Т-клеток, полученных от двух различных доноров. CD8+ Т-клетки с введенной с помощью электропорации РНК в отдельности или после

совместной инкубации с ненагруженными клетками-мишенями служили в качестве контролей. Данные донора 1 (TCRA-0006) представлены на левой оси Y, донора 2 (TCRA-0007) – на правой оси Y, соответственно.

Фигура 32: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепей ТКР R35P3A4 (SEQ ID NO:37-48), R37P1C9 (SEQ ID NO:49-60) и R43P3G5 (SEQ ID NO:97-108) после совместной инкубации с различными линиями опухолевых клеток. U266B1 и UACC-257 презентируют мишень, KMM-1, NCI-H2023, L-1236, MCF-7 и A-375 не презентируют мишень. Клетки-мишени T2, нагруженные пептидом MAGEA1-003 или контрольным пептидом NYESO1-001 (SEQ ID NO:153) и CD8 $^{+}$ Т-клетки, электропорированные РНК при самостоятельной инкубации служили в качестве контролей.

Фигура 33: Высвобождение IFN γ из Т-клеток после лентивирусной трансдукции с помощью различных конструкций, содержащих альфа- и бета-цепь ТКР R35P3A4 (SEQ ID NO:37-48; конструкции R35D, R35G), R37P1C9 (SEQ ID NO:49-60; конструкции R37D, R37G) и R43P3G5 (SEQ ID NO:97-108; конструкции R43A, R43H) после совместной инкубации с различными первичными клетками и видами клеток, полученными из iPSC. U266B1 и UACC-257 и Т-клетки в отдельности служили в качестве контролей.

Вид клеток	Сокращение	источник
Нормальные фибробласты кожи человека	NHDF	Первичные клетки
Клетки гладких мышц коронарной артерии человека	HCASMC	Первичные клетки
Клетки гладких мышц трахеи человека	HTSMC	Первичные клетки
Эпителиальные клетки почек человека	HREpC	Первичные клетки
Кардиомиоциты человека	HCM	Первичные клетки
Эндотелиальные клетки микрососудов сердечной мышцы человека	HCMEC	Первичные клетки

Гепатоциты iCell 2.0	-	Клетки, полученные из iPSC
Астроциты iCell	-	Клетки, полученные из iPSC
Нейроны iCell	-	Клетки, полученные из iPSC

Фигура 34: Высвобождение IFN γ из Т-клеток после лентивирусной трансдукции с помощью различных конструкций, содержащих альфа- и бета-цепь ТКР R37P1C9, в целях оценки LV-R37D-опосредованного распознавания эндогенно процессируемого и презентируемого MAGEA1-003. (А) Т-клетки трех здоровых доноров, нетрансдуцированные (NT) или трансдуцированные с помощью LV-R37D, культивировали совместно с 3 различными линиями опухолевых клеток. Выработка IFN- γ в контексте HLA-A*02+ линии опухолевых клеток, эндогенно экспрессирующей MAGEA1 (UACC257 и U266B1), или при отсутствии презентации на поверхности (KMM1). Указано соотношение эффектор-мишень Е:Т. (В) Выработка IFN- γ в контексте серийных разведений клеток Т2, нагруженных пептидом MAGEA1. Соотношение Е:Т для совместного культивирования было установлено на уровне 4:1 (60 000 Т-клеток; 15 000 клеток Т2). Среднее и стандартное отклонение для высвобождения IFN- γ через 20 ч для трех репликатов (доноров) представлено в виде параллельных измерений с помощью метода ELISA.

Фигура 35: Анализ эффективности для оценки цитотоксической активности трансдуцированных лентивирусом Т-клеток, экспрессирующих ТКР R37P1C9 (конструкция R37D), в отношении MAGEA1+ опухолевым клеткам. Цитотоксический ответ трансдуцированных с помощью LV-R37D и нетрансдуцированных (НТ) Т-клеток измеряли по отношению к (А) U138MG MAGEA1+ опухолевым клеткам (HLA-A*02+), (В) U138MG MAGEA1- (HLA-A*02+), или (С) U2-OS MAGEA1+ (HLA-A*02+) опухолевым клеткам. Анализы проводили при различных соотношениях Е:Т (А и В) или при

соотношении Е:Т 10:1 (С) в рамках 96-часового анализа цитотоксичности на основе флуоресцентной микроскопии. Результаты представлены как среднее значение $\pm$ SD (стандартное отклонение) 3 повторных измерений. NT- нетрансдуцированные. На диаграммах А и В, % уничтожения = (площадь под кривой экспериментального образца с Т-клетками / площадь под кривой для опухолевых мишеней в отдельности) * 100, где площадь под кривой рассчитывается из измерений роста в динамике, как это показано на диаграмме С; значения для отрицательных % показателей уничтожения приняты за 0.

Фигура 36: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R26P1A9 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ. Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных здоровых доноров.

Фигура 37: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R26P2A6 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ. Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных здоровых доноров.

Фигура 38: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R35P3A4 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ.

Фигура 39: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R37P1C9 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ. Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных здоровых доноров.

Фигура 40: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R37P1H1 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ.

Фигура 41: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R42P3A9 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ.

Фигура 42: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R43P3F2 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ. Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8 $^{+}$ Т-клеток, полученных от двух различных здоровых доноров.

Фигура 43: Высвобождение IFN γ из CD8 $^{+}$ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R43P3G5 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ. Данные по высвобождению IFN γ были

получены с помощью CD8⁺ Т-клеток, полученных от двух различных здоровых доноров.

Фигура 44: Высвобождение IFN γ из CD8⁺ Т-клеток, электропорированных РНК альфа- и бета-цепи ТКР R59P2E7 (Таблица 1), после совместной инкубации с клетками-мишенями Т2, нагруженными пептидом MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) при различных концентрациях нагружаемого пептида в диапазоне от 10 мкМ до 10 пМ. Данные по высвобождению IFN γ были получены с помощью CD8⁺ Т-клеток, полученных от двух различных здоровых доноров.

Таблица 1: Последовательности ТКР по изобретению

SEQ ID NO:	ТКР	Цепь	Участок	Последовательность
1	R26P1A9	альфа	CDR1	TSINN
2	R26P1A9	альфа	CDR2	IRS
3	R26P1A9	альфа	CDR3	CLIGASGSRLTF
4	R26P1A9	альфа	вариабельный домен	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEED PQALSIQEGENATMNC SYKTSINN LQW YRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRRL VTLDTSKKSSSLLITASRAADTASYFCLI GASGSRLTFGEGTQLTVNP
5	R26P1A9	альфа	константный домен	DIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNL SVIGFRILL LKVAGFNLLMTLRLWS S
6	R26P1A9	альфа	полной длины	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEED PQALSIQEGENATMNC SYKTSINN LQW YRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHSGRRL VTLDTSKKSSSLLITASRAADTASYFCLI GASGSRLTFGEGTQLTVNPDIQNPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVI GFRILL LKVAGFNLLMTLRLWSS
7	R26P1A9	бета	CDR1	SGHDY
8	R26P1A9	бета	CDR2	FNNNVP
9	R26P1A9	бета	CDR3	CASSYFGWNEKLFF

10	R26P1A9	бета	вари- бельный домен	MGSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPR HEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYR QTMMRGLELLIYFNNNPIDDSGMPED RFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYF CASSYFGWNEKLFFGSGTQLSVL
11	R26P1A9	бета	констант- ный домен	EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF
12	R26P1A9	бета	полной длины	MGSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPR HEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYR QTMMRGLELLIYFNNNPIDDSGMPED RFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYF CASSYFGWNEKLFFGSGTQLSVLEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDF
13	R26P2A6	альфа	CDR1	NSAFQY
14	R26P2A6	альфа	CDR2	TY
15	R26P2A6	альфа	CDR3	CAMSDVSGGYNKLIF
16	R26P2A6	альфа	вари- бельный домен	MMKSLRVLLVILWLQLSWWWSQQKEVE QDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYF MWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDG RFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATY LCAMSDVSGGYNKLIFGAGTRLAVHP
17	R26P2A6	альфа	констант- ный домен	YIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
18	R26P2A6	альфа	полной длины	MMKSLRVLLVILWLQLSWWWSQQKEVE QDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYF MWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDG RFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATY LCAMSDVSGGYNKLIFGAGTRLAVHPYI QNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM FKSNSA VAWSNKSD FACANAFNNSIIP DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

19	R26P2A6	бета	CDR1	MNHEY
20	R26P2A6	бета	CDR2	SMNVEV
21	R26P2A6	бета	CDR3	CASTTPDGTDEQFF
22	R26P2A6	бета	вариабельный домен	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNP RYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWY RQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPE GYKVSРKEKRNFLILESPSPNQTSLYF CASTTPDGTDEQFFGPGTRLTVL
23	R26P2A6	бета	констант-ный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
24	R26P2A6	бета	полной длины	MGPQLLGYVVLCLLGAGPLEAQVTQNP RYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWY RQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPE GYKVSРKEKRNFLILESPSPNQTSLYF CASTTPDGTDEQFFGPGTRLTVLEDLK NVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG
25	R26P3H1	альфа	CDR1	VSGNPY
26	R26P3H1	альфа	CDR2	YITG
27	R26P3H1	альфа	CDR3	CAVRDMNRDDKIIF
28	R26P3H1	альфа	вариабельный домен	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFW YVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGF EAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMNRDDKIIFGKGTRLHILP
29	R26P3H1	альфа	констант-ный домен	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
30	R26P3H1	альфа	полной длины	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQE DQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFW YVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGF EAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMNRDDKIIFGKGTRLHILPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN

				VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
31	R26P3H1	бета	CDR1	LNHDA
32	R26P3H1	бета	CDR2	SQIVND
33	R26P3H1	бета	CDR3	CASSRAEGGEQYF
34	R26P3H1	бета	вари- бельный домен	MSNQVLCCVVLFCFLGANTVDGGITQSP KYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMYW YRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAE GYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYL CASSRAEGGEQYFGPGTRLTVT
35	R26P3H1	бета	констант- ный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
36	R26P3H1	бета	полной длины	MSNQVLCCVVLFCFLGANTVDGGITQSP KYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMYW YRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAE GYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYL CASSRAEGGEQYFGPGTRLTVTEDLKN VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG
37	R35P3A4	альфа	CDR1	DSASNY
38	R35P3A4	альфа	CDR2	IRS
39	R35P3A4	альфа	CDR3	CAASPTGGYNKLIF
40	R35P3A4	альфа	вари- бельный домен	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPS TLVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWY KQELGKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVT LNKTAKHFS LHITETQPEDSAVYFCAAS PTGGYNKLIFGAGTRLAVHP
41	R35P3A4	альфа	констант- ный домен	YIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLF QNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
42	R35P3A4	альфа	полной длины	MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPS TLVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWY

				KQELGKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVT LNKTAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAAS PTGGYNKLIFGAGTRLAVHPYIQNPDP VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVI GFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
43	R35P3A4	бета	CDR1	MNHEY
44	R35P3A4	бета	CDR2	SVGAGI
45	R35P3A4	бета	CDR3	CASSLGASQEYF
46	R35P3A4	бета	вари- бельный домен	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTP KFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSW YRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVP NGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSV YFCASSLGASQEYFGPGTRLTVT
47	R35P3A4	бета	констант- ный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
48	R35P3A4	бета	полной длины	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTP KFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSW YRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVP NGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSV YFCASSLGASQEYFGPGTRLTVTED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSE SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDSRG
49	R37P1C9	альфа	CDR1	TISGTDY
50	R37P1C9	альфа	CDR2	G
51	R37P1C9	альфа	CDR3	CILFNFNKFYF
52	R37P1C9	альфа	вари- бельный домен	MKLVTSTVLLSLGIMGDAKTTQPNSME SNEEEPVLPCNHSTISGTDYIHWRQL PSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAED RKSSTLILHRATLRDAVYYCILFNFNKF YFGSGTKLNVKP
53	R37P1C9	альфа	констант- ный домен	NIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKNSNAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN

				FQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
54	R37P1C9	альфа	полной длины	MKLVTSTVLLSLGIMGDAKTTQPNSME SNEEEPVHLPCHSTISGTDYIHWRQL PSQGPEYVIHGLTSNVNNRMASLAIAED RKSSTLILHRATLRDAAVYYCILFNFNKF YFGSGTKLNVKPNIQNPDPVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
55	R37P1C9	бета	CDR1	LNHNV
56	R37P1C9	бета	CDR2	YYDKDF
57	R37P1C9	бета	CDR3	CATSSGETNEKLFF
58	R37P1C9	бета	вариа- бельный домен	MGPGLLHWMALCCLGTGHGDAMVIQN PRYQVTQFGKPVTLSCSQTLNHNVMY WYQQKSSQAPKLLFHYYDKDFNNEADT PDNFQSRPNTSFCFLDIRSPGLGDAA MYLCATSSGETNEKLFFGSGTQLSVL
59	R37P1C9	бета	констант- ный домен	EDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF
60	R37P1C9	бета	полной длины	MGPGLLHWMALCCLGTGHGDAMVIQN PRYQVTQFGKPVTLSCSQTLNHNVMY WYQQKSSQAPKLLFHYYDKDFNNEADT PDNFQSRPNTSFCFLDIRSPGLGDAA MYLCATSSGETNEKLFFGSGTQLSVLE DLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFT SVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
61	R37P1H1	альфа	CDR1	TSESNNY
62	R37P1H1	альфа	CDR2	QEAY
63	R37P1H1	альфа	CDR3	CAFGYSGGGADGLTF
64	R37P1H1	альфа	вариа- бельный домен	MTRVSLWVAVVSTCLESMAQTVTQS QPEMSVQEAETVTLSTYDTSESNNYL FWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATE NRFSVNFQKAASFSLKISDSQLGDTA

				MYFCAFGYSGGGADGLTFGKGTHLIQ P
65	R37P1H1	альфа	констант- ный домен	YIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
66	R37P1H1	альфа	полной длины	MTRVSLWVAVVSTCLESMAQTVTQS QPEMSVQEAETVTLSTYDTSESNNYL FWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATE NRFSVNFQKAASFSLKISDSQLGDTA MYFCAFGYSGGGADGLTFGKGTHLIQ PYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRS MDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNI IPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRL WSS
67	R37P1H1	бета	CDR1	SGHDT
68	R37P1H1	бета	CDR2	YEEEE
69	R37P1H1	бета	CDR3	CASSNEGQGWEAEAFF
70	R37P1H1	бета	вариа- бельный домен	MGPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQSP THLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWY QQALGQGPQFIFQYEEEEERQRGNFPD RFSGHQFPNYSSELNVNALLGDSALYL CASSNEGQGWEAEAFFGQGTRLTV
71	R37P1H1	бета	констант- ный домен	EDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF
72	R37P1H1	бета	полной длины	MGPGLLCWALLCLLGAGLVDAGVTQSP THLIKTRGQQVTLRCSPKSGHDTVSWY QQALGQGPQFIFQYEEEEERQRGNFPD RFSGHQFPNYSSELNVNALLGDSALYL CASSNEGQGWEAEAFFGQGTRLTVE DLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
73	R42P3A9	альфа	CDR1	DSVNN

74	R42P3A9	альфа	CDR2	I
75	R42P3A9	альфа	CDR3	CAVHNFNKFYF
76	R42P3A9	альфа	вариабельный домен	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSP PDLILQEGANSTLR CNFSDSVNNLQWF HQNPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATT VATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAVHN FNKFYFGSGTKLNVKP
77	R42P3A9	альфа	константный домен	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
78	R42P3A9	альфа	полной длины	MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSP PDLILQEGANSTLR CNFSDSVNNLQWF HQNPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATT VATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAVHN FNKFYFGSGTKLNVKPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWS NKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
79	R42P3A9	бета	CDR1	PRHDT
80	R42P3A9	бета	CDR2	FYEKM
81	R42P3A9	бета	CDR3	CASSLLGQGYNEQFF
82	R42P3A9	бета	вариабельный домен	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAV SVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYP RHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKM QSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSS LELGDSALYFCASSLLGQGYNEQFFGP GTRLTVL
83	R42P3A9	бета	константный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
84	R42P3A9	бета	полной длины	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAV SVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYP RHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKM QSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSS LELGDSALYFCASSLLGQGYNEQFFGP GTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWWN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC

				LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFY GLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK ATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG
85	R43P3F2	альфа	CDR1	TRDTTTY
86	R43P3F2	альфа	CDR2	RNSF
87	R43P3F2	альфа	CDR3	CALSNNNAGNMLTF
88	R43P3F2	альфа	вариан- бельный домен	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAAQ TEISVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFW YKQPPSGELVFLIRNSFDEQNEISGRY SWNFQKSTSSFNFTITASQVVDASVYF CALSNNNAGNMLTFGGGTRLMVKP
89	R43P3F2	альфа	констант- ный домен	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
90	R43P3F2	альфа	полной длины	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAAQ TEISVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFW YKQPPSGELVFLIRNSFDEQNEISGRY SWNFQKSTSSFNFTITASQVVDASVYF CALSNNNAGNMLTFGGGTRLMVKPHIQ NPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS QTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDF KNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
91	R43P3F2	бета	CDR1	PRHDT
92	R43P3F2	бета	CDR2	FYEKM
93	R43P3F2	бета	CDR3	CASSPTGTSGYNEQFF
94	R43P3F2	бета	вариан- бельный домен	MLSPDLPDASAWNTRLLCHVMLCLLGAV SVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYP RHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEM QSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSS LELGDSALYFCASSPTGTSGYNEQFFG PGTRLTVL
95	R43P3F2	бета	констант- ный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVVKRKDSRG
96	R43P3F2	бета	полной длины	MLSPDLPDASAWNTRLLCHVMLCLLGAV SVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYP RHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEM

				QSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSS LELGDSALYFCASSPTGTSGYNEQFFG PGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWW NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVСALVLMAMVKRKDSRG
97	R43P3G5	альфа	CDR1	SSNFYA
98	R43P3G5	альфа	CDR2	MTL
99	R43P3G5	альфа	CDR3	CALNRDDKIIF
100	R43P3G5	альфа	вари- бельный домен	MEKNPLAAPLLILWFHLCVSSILNVEQ SPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYAL HWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKK GRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSAT YLCALNRDDKIIFGKGTRLHILP
101	R43P3G5	альфа	констант- ный домен	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSM DFKNSNAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLСVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
102	R43P3G5	альфа	полной длины	MEKNPLAAPLLILWFHLCVSSILNVEQ SPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYAL HWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKK GRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSAT YLCALNRDDKIIFGKGTRLHILPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLС VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
103	R43P3G5	бета	CDR1	MDHEN
104	R43P3G5	бета	CDR2	SYDVKM
105	R43P3G5	бета	CDR3	CASRLPSRTYEQYF
106	R43P3G5	бета	вари- бельный домен	MGIRLLCRVAFСFLAVGLVDVKVTQSSR YLVKRTGEKVFLCVDMDHENMFWY RQDPGLGLRLIYFSYDVКMKEKGDIPЕG YSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLC ASRLPSRTYEQYFGPGTRLTVT
107	R43P3G5	бета	констант- ный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF

				TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
108	R43P3G5	бета	полной длины	MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSR YLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWY RQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIEG YSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLC ASRLPSRTYEQYFGPGTRTLTVTEDLKN VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESY QQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKDSRG
109	R59P2E7	альфа	CDR1	DSAIYN
110	R59P2E7	альфа	CDR2	IQS
111	R59P2E7	альфа	CDR3	CAVNSDYKLSF
112	R59P2E7	альфа	вариа- бельный домен	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPA ALSVPEGENLVNCSFTDSAIYNLQWFR QDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNA SLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAV NSDYKLSFGAGTTVTVA
113	R59P2E7	альфа	констант- ный домен	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSM DFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWS S
114	R59P2E7	альфа	полной длины	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPA ALSVPEGENLVNCSFTDSAIYNLQWFR QDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNA SLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAV NSDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ SKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIG FRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
115	R59P2E7	бета	CDR1	PHRDT
116	R59P2E7	бета	CDR2	FYEKM
117	R59P2E7	бета	CDR3	CASSLGLGTGDYGYTF
118	R59P2E7	бета	вариа- бельный домен	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAV SVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYP RHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYEKM QSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSS LELGDSALYFCASSLGLGTGDYGYTFG SGTRLTVV

119	R59P2E7	бета	констант- ный домен	EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGF TSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF
120	R59P2E7	бета	полной длины	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCCLLGAV SVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYP RHDTVYWYQQGPGQDPQFLISFYKEM QSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELMSS LELGDSALYFCASSLGLGTGDYGYTFG SGTRLTVVEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWW NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG KATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
121	1G4	альфа	CDR1	DSAIYN
122	1G4	альфа	CDR2	IQS
123	1G4	альфа	CDR3	CAVRPTSGGSYIPTF
124	1G4	альфа	вари- бельный домен	METLLGLLILWLQLQWSSKQEVTPQIPA ALSVPEGENLVNCSFTDSAIYNLQWFR QDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNA SLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAV RPTSGGSYIPTFGRGTSLIVHP
125	1G4	альфа	констант- ный домен	YIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSM DFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWS S
126	1G4	альфа	полной длины	METLLGLLILWLQLQWSSKQEVTPQIPA ALSVPEGENLVNCSFTDSAIYNLQWFR QDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNA SLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAV RPTSGGSYIPTFGRGTSLIVHPYIQNPDP PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
127	1G4	бета	CDR1	MNHEY
128	1G4	бета	CDR2	SVGAGI
129	1G4	бета	CDR3	CASSYVGNTGELFF

130	1G4	бета	вариан- бельный домен	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTP KFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSW YRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVP NGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSV YFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVL
131	1G4	бета	констант- ный домен	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYDPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGF TSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
132	1G4	бета	полной длины	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTP KFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSW YRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVP NGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSV YFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYDPDHVELSWWWNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSE SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLMAMVKRKDSRG

Таблица 2: Последовательности пептида по изобретению

Код пептида	Последовательность	SEQ ID NO:
MAGEA1-003	KVLEYVIKV	133
MAGEA1-003_A1	AVLEYVIKV	134
MAGEA1-003_A2	KALEYVIKV	135
MAGEA1-003_A3	KVAEYVIKV	136
MAGEA1-003_A4	KVLAYVIKV	137
MAGEA1-003_A5	KVLEAVIKV	138
MAGEA1-003_A6	KVLEYAIKV	139
MAGEA1-003_A7	KVLEYVAKV	140
MAGEA1-003_A8	KVLEYVIAV	141
MAGEA1-003_A9	KVLEYVIKA	142
TMEM175-001	ILLPYVSKV	143
EPAS-001	KALEGFIAV	144

PTRF-001	KLLEKVRKV	145
GALNTL4-001	KLTEYVDKV	146
PSME2-001	KVLERVNAV	147
KIAA103-002	KVLNKVITV	148
NSD1-001	KVQEQVHKV	149
TBC1D9-002	LLLPDVIKV	150
TMTC4-001	NVLEIVQKV	151
RASAL2-002	SVLEPVISV	152
NYESO1-001	SLLMWITQV	153
MAGEA1-003_T1	TVLEYVIKV	154
MAGEA1-003_T2	KTLEYVIKV	155
MAGEA1-003_T3	KVTEYVIKV	156
MAGEA1-003_T4	KVLTYVIKV	157
MAGEA1-003_T5	KVLETVIKV	158
MAGEA1-003_T6	KVLEYTIKV	159
MAGEA1-003_T7	KVLEYVTKV	160
MAGEA1-003_T8	KVLEYVITV	161
MAGEA1-003_T9	KVLEYVIKT	162

ПРИМЕРЫ

Десять MAGEA1-003-специфичных ТКР (R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1, R35P3A4, R37P1C9, R37P1H1, R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5 и R59P2E7, см. Таблицу 1), каждый из которых кодирует опухолеспецифические альфа- и бета-цепи ТКР, были выделены и амплифицированы из Т-клеток здоровых доноров. Клетки здоровых доноров стимулировали *in vitro* в соответствии с ранее описанным способом (Walter et al., 2003 J Immunol., Nov 15;171(10):4974-8) и мишень-специфические клетки сортировали по отдельности при использовании мультимеров HLA-A*02, а затем использовали для последующего выделения ТКР. Последовательности ТКР были выделены с помощью метода 5' RACE при использовании стандартных методик, как это описано, например, в лабораторном руководстве Molecular Cloning, изд. 4-е, Green and Sambrook. Альфа- и бета-вариабельные области ТКР R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1 R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5, R59P2E7 35P3A4, R37P1C9 и R37P1H1 секвенировали и с помощью генетического синтеза получали экспрессионные конструкции для дальнейшей функциональной оценки.

R26P1A9, R26P2A6, R26P3H1, R42P3A9, R43P3F2, R43P3G5 и R59P2E7 получены у HLA-A*02-отрицательного донора (условия аллореактивности) и R35P3A4, R37P1C9 и R37P1H1 получены у HLA-A*02-положительного донора.

Интересующие ТКР экспрессировались в Т-клетках человека с помощью трансдукции, например, посредством электропорации мРНК или лентивирусной трансдукции. В целях лентивирусной трансдукции МКПК после размораживания и периода покоя в течение ночи активировали иммобилизованными антителами. Активированные клетки трансдуцировали с помощью лентивирусного вектора, кодирующего MAGEA1-специфичный ТКР и проводили экспандирование в присутствии цитокинов. Проводили сбор и концентрирование Т-клеток с помощью центрифугирования, затем криоконсервацию.

Т-клетки оценивали на высвобождение IFN- γ после совместной инкубации с различными клетками-мишенями, такими как Т2-клетками, нагруженными различными пептидами, а также с линиями опухолевых клеток и первичными клетками из здоровых тканей. Данные по активации Т-клеток представлены в виде абсолютных уровней высвобождения IFN γ или после вычитания фона, как показано ниже.

Эффективность CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих ТКР R35P3A4, R37P1C9 и R43P3G5 определяли с помощью изучения активации Т-клеток (высвобождение IFN γ) или анализов цитотоксичности при использовании различных линий опухолевых клеток в качестве клеток-мишеней. Характеристики профиля безопасности представляющих интерес ТКР-экспрессирующих Т-клеток после совместной культивации с различными видами выделенных первичных клеток из здоровых тканей и клеток, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC), полученных у HLA-A*02-положительных доноров (Фигура 33). Виды клеток были выбраны таким образом, чтобы охватить важнейшие органы, такие как головной мозг, сердце и печень, и различные виды клеток, такие как эпителий, эндотелий или гладкие мышцы. Линии опухолевых клеток анализировали параллельно с положительными и отрицательными контролями.

Метод вычитания фона для определения уровня высвобождения IFN γ :

$$\text{Средн. фон (инт.ТКР; совм)} = [\text{средн. (инт.ТКР; совм)} - \text{средн. (инт.ТКР; только эффектор)}] - [\text{средн. (имитатор; совм)} - \text{средн. (имитатор; только эффектор)}]$$

Соответствующее $CO_{\text{фон}}$ рассчитывали так:

$$CO_{\text{фон (инт. ТКР; совм)}} = [CO_{\text{(инт. ТКР; совм)}}^2 + CO_{\text{(инт. ТКР; только эффектор)}}^2 + CO_{\text{(имитатор; совм)}}^2 + CO_{\text{(имитатор; только эффектор)}}^2]^{1/2}$$

инт.ТКР = эффекторные клетки, экспрессирующие ТКР, представляющий интерес

Имитатор = эффекторные клетки без экспрессии экзогенного ТКР

Совм. = эффекторные клетки после совместной инкубации с клетками-мишенями

Только эффектор = эффекторные клетки без совместной культивации

Средн._(фон) = средний уровень высвобождения IFN γ (с вычитанием фона)

СО_(фон) = стандартное отклонение (с вычитанием фона)

Пример 1: Т-клеточный рецептор R26P1A9

ТКР R26P1A9 (SEQ ID NO:1-12) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 11). R26P1A9 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8⁺ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 1 и 22). ТКР R26P1A9 специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 11). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР R26P1A9 имеет уровень EC₅₀, составляющий 6 нМ (Фигура 36).

Пример 2: Т-клеточный рецептор R26P2A6

ТКР R26P2A6 (SEQ ID NO:13-24) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 12). R26P2A6 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8⁺ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 2 и 23). ТКР R26P2A6

действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 12). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР R26P2A9 имеет уровень EC50, составляющий 100 нМ (Фигура 37).

Пример 3: Т-клеточный рецептор R26P3H1

ТКР R26P3H1 (SEQ ID NO:25-36) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 13). R26P3H1 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8+ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 3 и 24). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 13). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР имеет уровень EC50, составляющий 16 нМ.

Пример 4: Т-клеточный рецептор R35P3A4

ТКР R35P3A4 (SEQ ID NO:37-48) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 14 выше). R35P3A4 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8+ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями и связываются с тетрамерами HLA-A*02, нагруженными, соответственно, либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 4 и 25). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 14). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. Этот ТКР имеет уровень EC50, составляющий 16 нМ (Фигура 38) и аффинность 29 мкМ.

Для CD8+ Т-клеток, экспрессирующих ТКР R35P3A4, активации после совместной культивации с HLA-A*02-положительными видами клеток из здоровых тканей не наблюдалось (см. Фигуру 33), тогда как имела место активность в отношении линий опухолевых клеток UACC-257 и U266B1, экспрессирующих HLA-A*02 и MAGEA1, в качестве исходного гена для пептида MAGEA1-003 (Фигуры 32 и 33). Соответствующая картина активности наблюдалась с CD8+ Т-клетками, экспрессирующими NYESO1-специфический контрольный ТКР 1G4, которые реагируют в отношении HLA-A*02-положительных линий опухолевых клеток, экспрессирующих NYESO1, но не в отношении указанной панели клеток здоровых тканей.

Активация Т-клеток после совместной культивации с линиями клеток, экспрессирующими HLA-A*02 и MAGEA1, отражает, распознавание экспрессируемых и презентируемых эндогенно комплексов pHLA (пептид, презентируемый на человеческом лейкоцитарном антигене) как мишеней рецепторами ТКР R35P3A4.

Пример 5: Т-клеточный рецептор R37P1C9

ТКР R37P1C9 (SEQ ID NO:49-60) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 15). R37P1C9 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8+ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 5 и 26). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 15). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. Этот ТКР имеет уровень EC50, составляющий 13 нМ (Фигуры 34В и 39) и аффинность 8,7 мкМ.

Повторная экспрессия R37P1C9 в первичных CD8⁺ Т-клетках человека ведет к селективному связыванию тетрамеров HLA-A*02/MAGEA1-003, но не тетрамеров HLA-A*02/NYESO1-001 (Фигура 21). Повторная экспрессия NYESO1-001-специфичного ТКР1G4 и имитация экспрессии используются в качестве контролей.

Для CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих ТКР R37P1C9, активации после совместной культивации с HLA-A*02-положительными видами клеток из здоровых тканей не наблюдалось (см. Фигуру 33), тогда как имела место активность в отношении линий опухолевых клеток UACC-257 и U266B1, экспрессирующих HLA-A*02 и MAGEA1, в качестве исходного гена для пептида MAGEA1-003 (Фигуры 32 и 33). Соответствующая картина активности наблюдалась с CD8⁺ Т-клетками, экспрессирующими NYESO1-специфический контрольный ТКР 1G4, которые реагируют в отношении HLA-A*02-положительных линий опухолевых клеток, экспрессирующих NYESO1, но не в отношении указанной панели клеток здоровых тканей.

Активация Т-клеток после совместной культивации с линиями клеток, экспрессирующими HLA-A*02 и MAGEA1, отражает распознавание экспрессируемых и презентируемых эндогенно комплексов pHLA как мишеней рецепторами ТКР R37P1C9, вне зависимости от способа доставки генетического материала, например, электропорации мРНК, лентивирусной трансдукции, и т. д. (Фигуры 32 и 34).

Пример 6: Т-клеточный рецептор R37P1H1

ТКР R37P1H1 (SEQ ID NO:61-72) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 16). R37P1H1 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8⁺ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 6 и 27). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие

пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 16). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР имеет уровень EC50, составляющий 26 нМ (Фигура 40).

Повторная экспрессия R37P1H1 в первичных CD8+ Т-клетках человека ведет к селективному связыванию тетрамеров HLA-A*02/MAGEA1-003, но не тетрамеров HLA-A*02/NYESO1-001 (Фигура 21). Повторная экспрессия NYESO1-001-специфичного ТКР1G4 и имитация экспрессии используются в качестве контролей.

Пример 7: Т-клеточный рецептор R42P3A9

ТКР R42P3A9 (SEQ ID NO:73-84) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 17). R42P3A9 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8+ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с клетками-мишенями HLA-A*02+, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 7 и 28). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 17). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР имеет уровень EC50, составляющий 823 нМ (Фигура 41).

Пример 8: Т-клеточный рецептор R43P3F2

ТКР R43P3F2 (SEQ ID NO:85-96) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 18). R43P3F2 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8+ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 8 и 29). Этот ТКР

действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 18). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР имеет уровень EC50, составляющий 1,7 нМ (Фигура 42).

Пример 9: Т-клеточный рецептор R43P3G5

ТКР R43P3G5 (SEQ ID NO:97-108) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 19). R43P3G5 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8+ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 9 и 30). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 19). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР имеет уровень EC50, составляющий 6,6 нМ (Фигура 43) и аффинность 38 мкМ.

Повторная экспрессия R43P3G5 в первичных CD8+ Т-клетках человека ведет к селективному связыванию тетрамеров HLA-A*02/MAGEA1-003, но не тетрамеров HLA-A*02/NYESO1-001 (Фигура 21). Повторная экспрессия NYESO1-001-специфичного ТКР1G4 и имитация экспрессии используются в качестве контролей.

Для CD8+ Т-клеток, экспрессирующих ТКР R43P3G5, активации после совместной культивации с HLA-A*02-положительными видами клеток из здоровых тканей не наблюдалось (см. Фигуру 33), тогда как имела место активность в отношении линий опухолевых клеток UACC-257 и U266B1, экспрессирующих HLA-A*02 и MAGEA1, в качестве исходного гена для пептида MAGEA1-003 (Фигуры 32 и 33). Соответствующая картина активности наблюдалась с CD8+ Т-клетками, экспрессирующими NYESO1-специфический контрольный ТКР 1G4, которые реагируют в отношении

HLA-A*02-положительных линий опухолевых клеток, экспрессирующих NYESO1, но не в отношении указанной панели клеток здоровых тканей. Активация Т-клеток после совместной культивации с линиями клеток, экспрессирующими HLA-A*02 и MAGEA1, отражает распознавание экспрессируемых и презентируемых эндогенно комплексов pHLA как мишеней рецепторами ТКР R43P3G5.

Пример 10: Т-клеточный рецептор R59P2E7

ТКР R59P2E7 (SEQ ID NO:109-120) рестриктирован по HLA-A*02-презентируемому пептиду MAGEA1-003 (SEQ ID NO:133) (см. Фигуру 20). R59P2E7 специфически распознает MAGEA1-003, поскольку первичные CD8⁺ Т-клетки человека, повторно экспрессирующие данный ТКР, высвобождают IFN γ при совместной инкубации с HLA-A*02+ клетками-мишенями, нагруженными либо пептидом MAGEA1-003, либо вариантами MAGEA1-003 с заменами аланина и треонина (Фигуры 10 и 31). Этот ТКР действительно специфически распознает MAGEA1-003, но не другие пептиды, обладающие высокой степенью сходства последовательности с MAGEA1-003 (Фигура 20). Пептид NYESO1-001 используется в качестве отрицательного контроля. ТКР имеет уровень EC50, составляющий 386 нМ (Фигура 44).

Повторная экспрессия R59P2E7 в первичных CD8⁺ Т-клетках человека ведет к селективному связыванию тетрамеров HLA-A*02/MAGEA1-003, но не тетрамеров HLA-A*02/NYESO1-001 (Фигура 21). Повторная экспрессия NYESO1-001-специфичного ТКР1G4 и имитация экспрессии используются в качестве контролей.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Immatics Biotechnologies GmbH

<120> НОВЫЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИММУНОТЕРАПИЯ С ИХ ПРИМЕНЕНИЕМ

<130> I33001WO

<150> DE 102016123847.3

<151> 2016-12-08

<150> US 62/431,588

<151> 2016-12-08

<160> 162

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Ser Ile Asn Asn

1 5

<210> 2

<211> 3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ile Arg Ser

1

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10

<210> 4

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Leu Ile Gly
100 105 110

Ala Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val
115 120 125

Asn Pro
130

<210> 5
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 6
<211> 271
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Leu Ile Gly
100 105 110

Ala Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val
115 120 125

Asn Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
130 135 140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ser Gly His Asp Tyr
1 5

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Phe Asn Asn Asn Val Pro
1 5

<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Cys Ala Ser Ser Tyr Phe Gly Trp Asn Glu Lys Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 10
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Tyr Phe Gly Trp Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr
 115 120 125

Gln Leu Ser Val Leu
 130

<210> 11
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100

105

110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Phe

<210> 12
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Tyr Phe Gly Trp Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr
 115 120 125

Gln Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195 200 205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210 215 220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245 250 255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
260 265 270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
275 280 285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
1 5

<210> 14
<211> 2
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Thr Tyr
1

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Cys Ala Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe
1 5 10 15

<210> 16
<211> 135
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Ala Val His Pro
130 135

<210> 17
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 18
<211> 276
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Asp Val Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Ala Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 20

<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Ser Met Asn Val Glu Val
1 5

<210> 21
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Cys Ala Ser Thr Thr Pro Asp Gly Thr Asp Glu Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 22
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Thr Thr Pro Asp Gly Thr Asp Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 23
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 24
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly	Pro	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Thr	Gln	Asn	Pro	Arg	Tyr	Leu	Ile	Thr
			20					25					30		
Val	Thr	Gly	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Thr	Cys	Ser	Gln	Asn	Met	Asn	His
		35					40					45			
Glu	Tyr	Met	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Gln
	50					55					60				
Ile	Tyr	Tyr	Ser	Met	Asn	Val	Glu	Val	Thr	Asp	Lys	Gly	Asp	Val	Pro
65					70					75					80
Glu	Gly	Tyr	Lys	Val	Ser	Arg	Lys	Glu	Lys	Arg	Asn	Phe	Pro	Leu	Ile
				85					90					95	
Leu	Glu	Ser	Pro	Ser	Pro	Asn	Gln	Thr	Ser	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser
			100					105					110		
Thr	Thr	Pro	Asp	Gly	Thr	Asp	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
		115					120					125			
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala
	130					135					140				
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr
145					150					155					160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
				165					170					175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro
			180					185					190		
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu
		195					200					205			
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn
	210					215					220				
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu
225					230					235					240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu
				245					250					255	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln
			260					265					270		

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Val Ser Gly Asn Pro Tyr
1 5

<210> 26
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Tyr Ile Thr Gly
1

<210> 27
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Cys Ala Val Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe
1 5 10

<210> 28
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

Ala Glu Gly Asn Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly
35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys
85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125

Leu His Ile Leu Pro
130

<210> 29
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 30
<211> 274
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
20 25 30

Ala Glu Gly Asn Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly
35 40 45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
50 55 60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
65 70 75 80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys
85 90 95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110

Arg Asp Met Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125

Leu His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Leu Asn His Asp Ala
1 5

<210> 32
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5

<210> 33
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Cys Ala Ser Ser Arg Ala Glu Gly Gly Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 34
<211> 131
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
 20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
 35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
 85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Arg Ala Glu Gly Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

Thr Val Thr
 130

<210> 35
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 35

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100

105

110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 36
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
 20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
 35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Gln Ile Val Asn Asp Phe Gln Lys Gly Asp Ile Ala
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
 85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Arg Ala Glu Gly Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
 130 135 140

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Asp Ser Ala Ser Asn Tyr
1 5

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Ile Arg Ser
1

<210> 39
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Cys Ala Ala Ser Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 40
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ala Val His Pro
130

<210> 41
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 42
<211> 273
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ala Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 44

<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Ser Val Gly Ala Gly Ile
1 5

<210> 45
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Gly Ala Ser Gln Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 46
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Leu Gly Gly Ala Ser Gln Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Thr
130

<210> 47
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 48
<211> 311
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly	Pro	Val	Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Gln	Thr	Pro	Lys	Phe	Gln	Val	Leu	20	25	30	
Lys	Thr	Gly	Gln	Ser	Met	Thr	Leu	Gln	Cys	Ala	Gln	Asp	Met	Asn	His	35	40	45	
Glu	Tyr	Met	Ser	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Met	Gly	Leu	Arg	Leu	50	55	60	
Ile	His	Tyr	Ser	Val	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Asp	Gln	Gly	Glu	Val	Pro	65	70	75	80
Asn	Gly	Tyr	Asn	Val	Ser	Arg	Ser	Thr	Thr	Glu	Asp	Phe	Pro	Leu	Arg	85	90	95	
Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Pro	Ser	Gln	Thr	Ser	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	100	105	110	
Ser	Leu	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	Glu	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	115	120	125	
Leu	Thr	Val	Thr	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	130	135	140	
Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	145	150	155	160
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	165	170	175	
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	180	185	190	
Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	195	200	205	
Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	210	215	220	
His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	225	230	235	240
Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	245	250	255	
Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	260	265	270	

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr
1 5

<210> 50
<211> 1
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Gly
1

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe
1 5 10

<210> 52
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys
100 105 110

Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro
115 120 125

<210> 53
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 54
<211> 266
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu
20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp
35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val
50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala
65 70 75 80

Ile Ala Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr
85 90 95

Leu Arg Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Phe Asn Phe Asn Lys
100 105 110

Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro Asn Ile Gln
115 120 125

Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp
130 135 140

Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser
145 150 155 160

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

Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn
180 185 190

Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro
195 200 205

Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu
210 215 220

Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
225 230 235 240

Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
245 250 255

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Leu Asn His Asn Val
1 5

<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe
1 5

<210> 57
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Cys Ala Thr Ser Ser Gly Glu Thr Asn Glu Lys Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 58
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Gly Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr
1 5 10 15

Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr
20 25 30

Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His
35 40 45

Asn Val Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu
 50 55 60

Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro
 65 70 75 80

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp
 85 90 95

Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr
 100 105 110

Ser Ser Gly Glu Thr Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
 115 120 125

Leu Ser Val Leu
 130

<210> 59
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 59

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130

135

140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Phe

<210> 60
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60

Met Gly Pro Gly Leu Leu His Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Thr
 1 5 10 15

Gly His Gly Asp Ala Met Val Ile Gln Asn Pro Arg Tyr Gln Val Thr
 20 25 30

Gln Phe Gly Lys Pro Val Thr Leu Ser Cys Ser Gln Thr Leu Asn His
 35 40 45

Asn Val Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Gln Ala Pro Lys Leu
 50 55 60

Leu Phe His Tyr Tyr Asp Lys Asp Phe Asn Asn Glu Ala Asp Thr Pro
 65 70 75 80

Asp Asn Phe Gln Ser Arg Arg Pro Asn Thr Ser Phe Cys Phe Leu Asp
 85 90 95

Ile Arg Ser Pro Gly Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Leu Cys Ala Thr
 100 105 110

Ser Ser Gly Glu Thr Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
 115 120 125

Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Phe
305

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Thr Ser Glu Ser Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 62
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Gln Glu Ala Tyr
1

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Cys Ala Phe Gly Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
1 5 10 15

<210> 64

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Phe Gly Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro
130 135

<210> 65

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 66
<211> 277
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu
1 5 10 15

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Glu Ser Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Phe Gly Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys
115 120 125

Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
210 215 220

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Ser Gly His Asp Thr
1 5

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

Cys Ala Ser Ser Asn Glu Gly Gln Gly Trp Glu Ala Glu Ala Phe Phe
1 5 10 15

<210> 70
<211> 134
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Gly Pro Gly Leu Leu Cys Trp Ala Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His
35 40 45

Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Asn Glu Gly Gln Gly Trp Glu Ala Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Val
130

<210> 71
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro

1	5	10	15
Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	20	25	30
Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn	35	40	45
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys	50	55	60
Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu	65	70	75
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys	85	90	95
Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp	100	105	110
Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg	115	120	125
Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser	130	135	140
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala	145	150	155
Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp	165	170	175

Phe

<210> 72
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72

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

Asp	Thr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ala	Leu	Gly	Gln	Gly	Pro	Gln	Phe	50	55	60
Ile	Phe	Gln	Tyr	Tyr	Glu	Glu	Glu	Glu	Arg	Gln	Arg	Gly	Asn	Phe	Pro	65	70	75
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	His	Gln	Phe	Pro	Asn	Tyr	Ser	Ser	Glu	Leu	Asn	85	90	95
Val	Asn	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	100	105	110
Ser	Asn	Glu	Gly	Gln	Gly	Trp	Glu	Ala	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gln	Gly	115	120	125
Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Val	Glu	Asp	Leu	Asn	Lys	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	130	135	140
Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	145	150	155
Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Thr	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	165	170	175
Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	180	185	190
Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	195	200	205
Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	210	215	220
Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	225	230	235
Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	245	250	255
Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Val	Ser	Tyr	260	265	270
Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	275	280	285
Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	290	295	300

Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Asp Ser Val Asn Asn
1 5

<210> 74
<211> 1
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Ile
1

<210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Cys Ala Val His Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe
1 5 10

<210> 76
<211> 127
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1 5 10 15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
35 40 45

Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile
50 55 60

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

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
85 90 95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val His Asn Phe
100 105 110

Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asn Val Lys Pro
115 120 125

<210> 77
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 78
<211> 268
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Met	Lys	Arg	Ile	Leu	Gly	Ala	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Ser	Ala	Gln	Val	1	5	10	15
Cys	Cys	Val	Arg	Gly	Ile	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Pro	Pro	Asp	Leu	Ile	20	25	30	
Leu	Gln	Glu	Gly	Ala	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Cys	Asn	Phe	Ser	Asp	Ser	35	40	45	
Val	Asn	Asn	Leu	Gln	Trp	Phe	His	Gln	Asn	Pro	Trp	Gly	Gln	Leu	Ile	50	55	60	
Asn	Leu	Phe	Tyr	Ile	Pro	Ser	Gly	Thr	Lys	Gln	Asn	Gly	Arg	Leu	Ser	65	70	75	80
Ala	Thr	Thr	Val	Ala	Thr	Glu	Arg	Tyr	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ile	Ser	Ser	85	90	95	
Ser	Gln	Thr	Thr	Asp	Ser	Gly	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Val	His	Asn	Phe	100	105	110	
Asn	Lys	Phe	Tyr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Asn	Val	Lys	Pro	Asn	115	120	125	
Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	130	135	140	
Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	145	150	155	160
Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile	Thr	Asp	Lys	Thr	Val	165	170	175	
Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn	Ser	Ala	Val	Ala	Trp	180	185	190	
Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala	Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	195	200	205	
Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Cys	Asp	Val	210	215	220	
Lys	Leu	Val	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Thr	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	225	230	235	240
Asn	Leu	Ser	Val	Ile	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	245	250	255	

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Pro Arg His Asp Thr
1 5

<210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Phe Tyr Glu Lys Met Gln
1 5

<210> 81
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Cys Ala Ser Ser Leu Leu Gly Gln Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10 15

<210> 82
<211> 143
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

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

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
 85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
 100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Leu Gly Gln Gly
 115 120 125

Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 130 135 140

<210> 83
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp

165

170

175

Ser Arg Gly

<210> 84

<211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
 20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
 50 55 60

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

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
 85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
 100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Leu Gly Gln Gly
 115 120 125

Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu
 130 135 140

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
 145 150 155 160

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
 165 170 175

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
 180 185 190

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

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
210 215 220

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
225 230 235 240

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
245 250 255

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
260 265 270

Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
275 280 285

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
290 295 300

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
305 310 315 320

Arg Gly

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 86
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Arg Asn Ser Phe
1

<210> 87
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

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

1 5 10

<210> 88
<211> 135
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Ser Asn Asn Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro
130 135

<210> 89
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 90
<211> 276
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Ser Asn Asn Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Met Val Lys Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Pro Arg His Asp Thr
1 5

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Phe Tyr Glu Lys Met Gln
1 5

<210> 93
<211> 16

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Cys Ala Ser Ser Pro Thr Gly Thr Ser Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10 15

<210> 94
<211> 144
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

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

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Pro Thr Gly Thr Ser
115 120 125

Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
130 135 140

<210> 95
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20

25

30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 96

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
 20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
 50 55 60

Gln	Gln	Gly	Pro	Gly	Gln	Asp	Pro	Gln	Phe	Leu	Ile	Ser	Phe	Tyr	Glu	
65					70					75					80	
Lys	Met	Gln	Ser	Asp	Lys	Gly	Ser	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Ala	Gln	
				85					90					95		
Gln	Phe	Ser	Asp	Tyr	His	Ser	Glu	Leu	Asn	Met	Ser	Ser	Leu	Glu	Leu	
			100					105					110			
Gly	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ser	Ser	Pro	Thr	Gly	Thr	Ser	
		115					120					125				
Gly	Tyr	Asn	Glu	Gln	Phe	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	
	130					135					140					
Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Val	Phe	Pro	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Phe	Glu	Pro	
145					150					155					160	
Ser	Glu	Ala	Glu	Ile	Ser	His	Thr	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	
				165					170					175		
Ala	Thr	Gly	Phe	Tyr	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn	
			180					185					190			
Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	
		195					200					205				
Glu	Gln	Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser	Arg	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	
	210					215					220					
Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	
225					230					235					240	
Gln	Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	
				245					250					255		
Arg	Ala	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile	Val	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	
			260					265					270			
Ala	Asp	Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Glu	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	
		275					280					285				
Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	
	290					295					300					
Val	Leu	Val	Ser	Ala	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asp	
305					310					315					320	

Ser Arg Gly

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
1 5

<210> 98
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Thr Leu
1

<210> 99
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Cys Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe
1 5 10

<210> 100
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
115 120 125

His Ile Leu Pro
130

<210> 101
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 102
<211> 273
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100 105 110

Ala Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
115 120 125

His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Met Asp His Glu Asn
1 5

<210> 104
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Ser Tyr Asp Val Lys Met
1 5

<210> 105
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Cys Ala Ser Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 106
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
 85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Thr
 130

<210> 107
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 107

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130

135

140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 108
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
 35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
 85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

Arg Leu Pro Ser Arg Thr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
1 5

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Ile Gln Ser
1

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Cys Ala Val Asn Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe
1 5 10

<210> 112

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn
100 105 110

Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg
115 120 125

Ala

<210> 113

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 114
<211> 270
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Asn
100 105 110

Ser Asp Tyr Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg
115 120 125

Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140

Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160

Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175

Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190

Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205

Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220

Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255

Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Pro His Arg Asp Thr
1 5

<210> 116
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Phe Tyr Glu Lys Met Gln
1 5

<210> 117
<211> 16

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Leu Gly Thr Gly Asp Tyr Gly Tyr Thr Phe
1 5 10 15

<210> 118
<211> 144
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

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

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Leu Gly Thr
115 120 125

Gly Asp Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
130 135 140

<210> 119
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20

25

30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Phe

<210> 120
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 120

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
 20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
 50 55 60

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

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Leu Gly Thr
115 120 125

Gly Asp Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
130 135 140

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
145 150 155 160

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
165 170 175

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
180 185 190

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

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
210 215 220

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
225 230 235 240

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
245 250 255

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
260 265 270

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
275 280 285

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
290 295 300

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
305 310 315 320

Phe

<210> 121
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
1 5

<210> 122
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Ile Gln Ser
1

<210> 123
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe
1 5 10 15

<210> 124
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg
100 105 110

Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser
115 120 125

Leu Ile Val His Pro
130

<210> 125
<211> 141
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 126
<211> 274
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg
100 105 110

Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser
115 120 125

Leu Ile Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Asn His Glu Tyr
1 5

<210> 128
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Ser Val Gly Ala Gly Ile
1 5

<210> 129
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 130
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
 85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu
 130

<210> 131
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

130

135

140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 132
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
 20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
 85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Ala Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Lys Ala Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Lys Val Ala Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Lys Val Leu Ala Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Lys Val Leu Glu Ala Val Ile Lys Val
1 5

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Lys Val Leu Glu Tyr Ala Ile Lys Val
1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ala Lys Val
1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Ala Val
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Ala
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143

Ile Leu Leu Pro Tyr Val Ser Lys Val
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Lys Ala Leu Glu Gly Phe Ile Ala Val
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Lys Leu Leu Glu Lys Val Arg Lys Val
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Lys Leu Thr Glu Tyr Val Asp Lys Val
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Lys Val Leu Glu Arg Val Asn Ala Val
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Lys Val Leu Asn Lys Val Ile Thr Val
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Lys Val Gln Glu Gln Val His Lys Val
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Leu Leu Leu Pro Asp Val Ile Lys Val
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Asn Val Leu Glu Ile Val Gln Lys Val
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Ser Val Leu Glu Pro Val Ile Ser Val
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Thr Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Lys Thr Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

Lys Val Thr Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Lys Val Leu Thr Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Lys Val Leu Glu Thr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 159

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

Lys Val Leu Glu Tyr Thr Ile Lys Val
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Lys Val Leu Glu Tyr Val Thr Lys Val
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Thr Val
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Thr
1 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антигенраспознающая структура, содержащая по меньшей мере одну комплементарную детерминантную группу (CDR) 3, последовательность которой по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO. 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 87, 93, 99, 105, 111 и 117.
2. Антигенраспознающая структура в соответствии с п. 1, где указанная антигенраспознающая структура способна специфически и/или селективно связываться с антигенным пептидом MAGEA1, предпочтительно, пептидом с последовательностью с SEQ ID NO: 133 по SEQ ID NO: 142, наиболее предпочтительно, с SEQ ID NO: 133.
3. Антигенраспознающая структура в соответствии с п. 1 или 2, где антигенраспознающая структура является антителом, или его производным или его фрагментом, или Т-клеточным рецептором (ТКР), или его производным или его фрагментом.
4. Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пп. 1–3, содержащая α - или γ -цепь ТКР; и/или β - или δ -цепь ТКР; где α - или γ -цепь ТКР содержит CDR3, последовательность которого по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99 и 111, и/или где β -или δ -цепь ТКР содержит CDR3, последовательность которого по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO. 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105 и 117.
5. Антигенраспознающая структура в соответствии с п. 4, где α - или γ -цепь ТКР дополнительно содержит CDR1, последовательность которого по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID

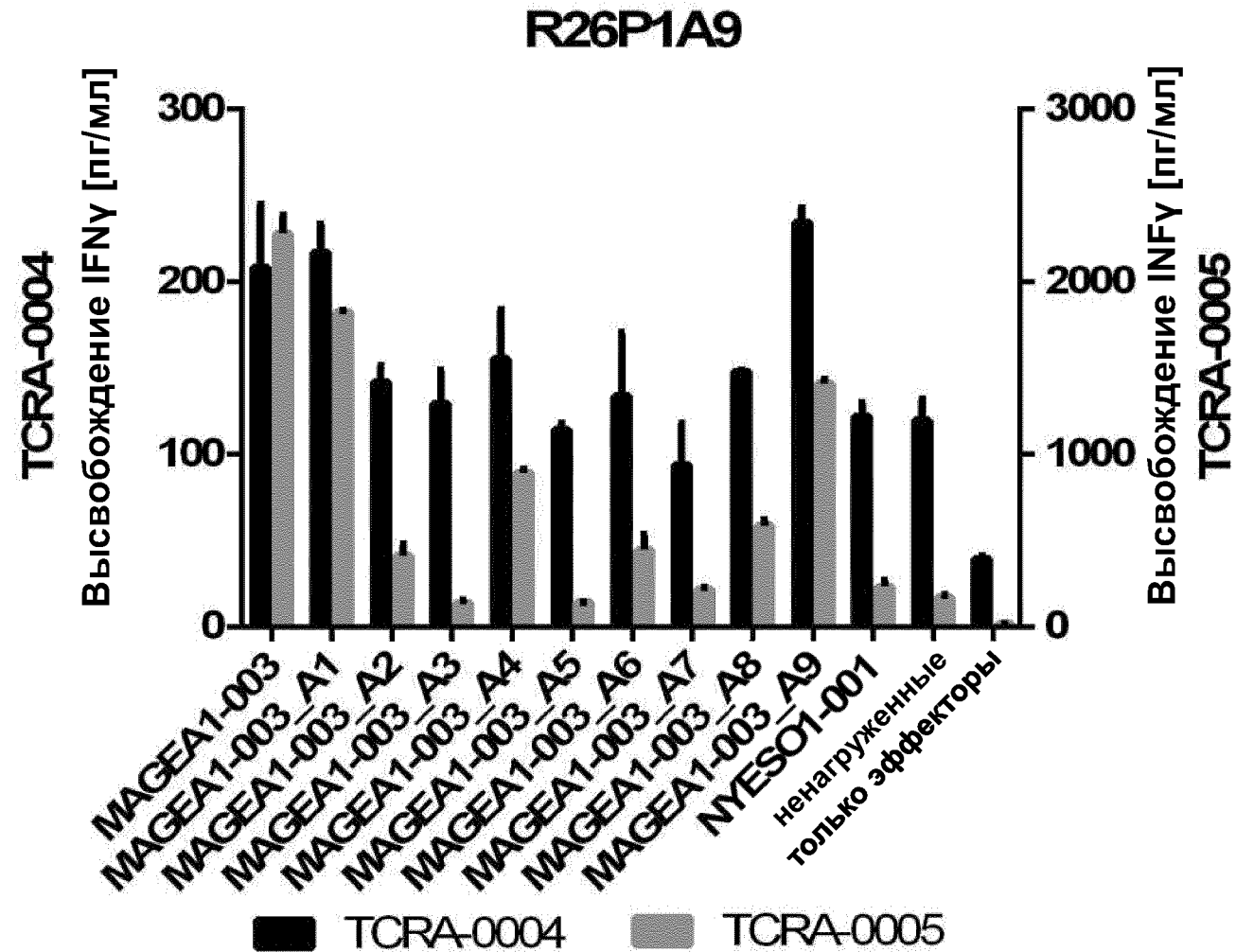
- NO: 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 и 109; и/или CDR2, последовательность которого по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 86, 98 и 110.
6. Антигенраспознающая структура в соответствии с п. 4 или 5, где β -или δ -цепь ТКР дополнительно содержит CDR1, последовательность которого по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103 и 115; и/или CDR2, последовательность которого по меньшей мере на 80% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104 и 116.
7. Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пп. 1–6, содержащая вариабельную область цепи ТКР, последовательность которой по меньшей мере на 90%, предпочтительно на 95%, идентична аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 88, 94, 100, 106, 112 и 118.
8. Антигенраспознающая структура в соответствии с любым из пп. 1–7, содержащая связывающий фрагмент ТКР, и где указанный связывающий фрагмент содержит CDR1–CDR3, необязательно выбранные из последовательностей CDR1–CDR3, имеющих аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1, 2, 3, или 7, 8, 9, или 13, 14, 15, или 19, 20, 21, или 25, 26, 27, или 31, 32, 33, или 37, 38, 39, или 43, 44, 45, или 49, 50, 51, или 55, 56, 57, или 61, 62, 63, или 67, 68, 69, или 73, 74, 75, или 79, 80, 81, или 85, 86, 87, или 91, 92, 93, или 97, 98, 99, или 103, 104, 105, или 109, 110, 111, или 115, 116, 117.

9. Нуклеиновая кислота, кодирующая антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пп. 1–8.
10. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту в соответствии с п. 9.
11. Клетка-хозяин, содержащая антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пп. 1–8, или нуклеиновую кислоту в соответствии с п. 9, или вектор в соответствии с п. 10, необязательно, клетка-хозяин является лимфоцитом, предпочтительно, Т-лимфоцитом или предшественником Т-лимфоцита, более предпочтительно – CD4 или CD8-положительной Т-клеткой.
12. Фармацевтическая композиция, содержащая антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пп. 1–8, или нуклеиновую кислоту в соответствии с п. 9, или вектор в соответствии с п. 10, или клетку-хозяина в соответствии с п. 11, и фармацевтически приемлемый носитель, стабилизатор и/или вспомогательное вещество.
13. Иммунотерапевтическое соединение для применения в лечении заболевания, где иммунотерапевтическое соединение является антигенраспознающей структурой в соответствии с любым из пп. 1–8, или нуклеиновой кислотой в соответствии с п. 9, или вектором в соответствии с п. 10, или клеткой-хозяином в соответствии с п. 11, или фармацевтической композицией в соответствии с п. 12.
14. Иммунотерапевтическое соединение в соответствии с п. 13 для применения в диагностике, предупреждении и/или лечении пролиферативного заболевания, предпочтительно, ракового заболевания, такого как немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, почечноклеточный рак, рак головного мозга, рак желудка, колоректальный рак, гепатоклеточный рак, рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоз, рак молочной железы, карцинома клеток Меркеля,

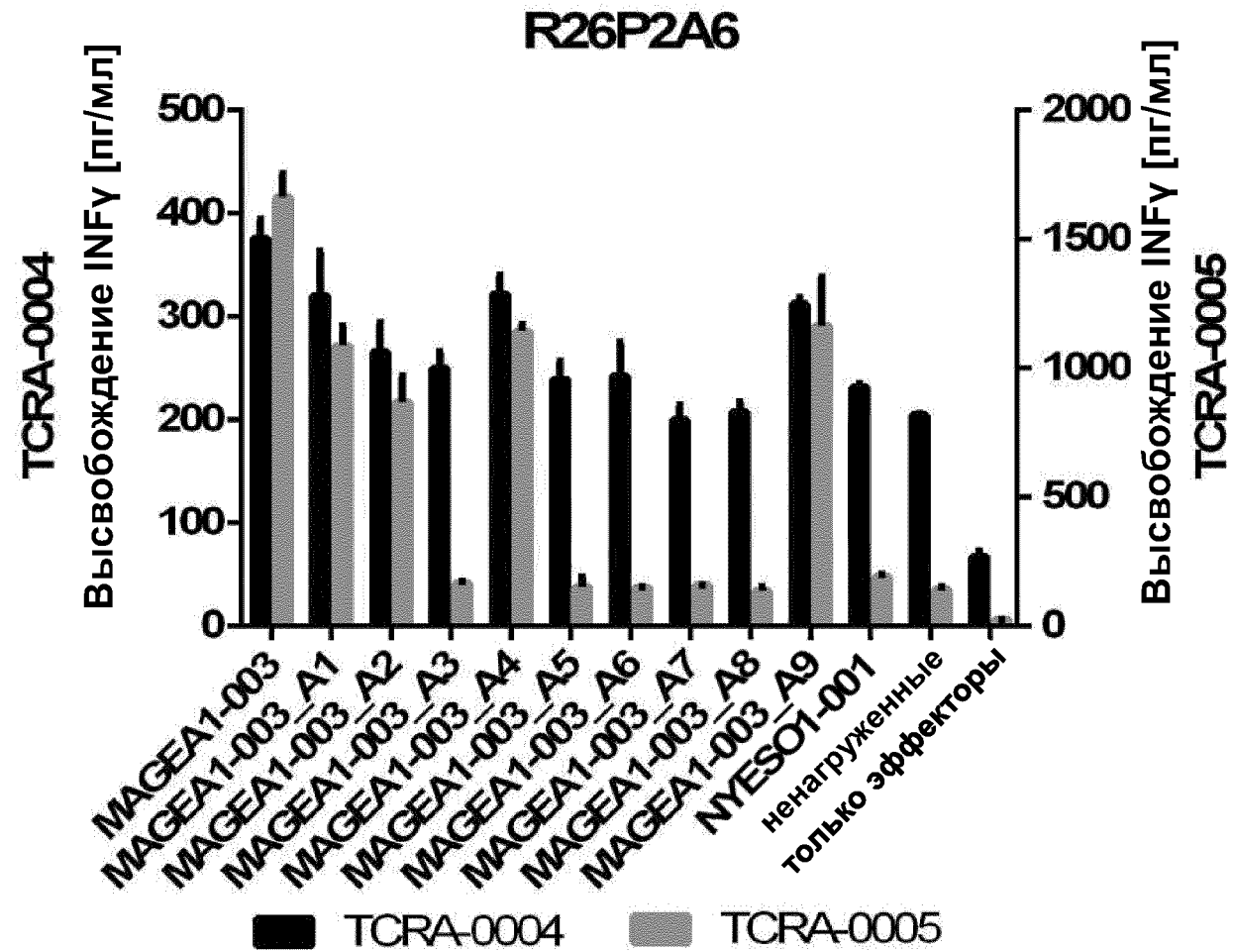
меланома, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и желчных протоков, рак пищевода или их комбинацией.

15. Иммунотерапевтическое соединение в соответствии с п. 14, где лечение включает адоптивный перенос иммунных клеток нуждающемуся в лечении пациенту, такой как перенос гетерологичных или аутологичных Т-клеток.
16. Способ изготовления MAGEA1-специфичной антигенраспознающей структуры, включающий
 - а. обеспечение подходящей клетки-хозяина,
 - б. обеспечение генетической конструкции, содержащей кодирующую последовательность, кодирующую антигенраспознающую структуру в соответствии с любым из пп. 1–8,
 - в. введение в указанную подходящую клетку-хозяина указанной генетической конструкции,
 - г. экспрессию указанной генетической конструкции указанной подходящей клеткой-хозяином.
17. Способ в соответствии с п. 16, дополнительно включающий выделение и очистку антигенраспознающей структуры из подходящей клетки-хозяина и, необязательно, восстановление антигенраспознающей структуры в Т-клетке.
18. Способ выявления рака в биологическом образце *in vitro*, включающий:
 - а) контактирование биологического образца с антигенраспознающей структурой по любому из пп. 1–8,
 - и
 - б) выявление связывания антигенраспознающей структуры с биологическим образцом.
19. ТКР по любому из пп. 3–8, который является растворимым ТКР.

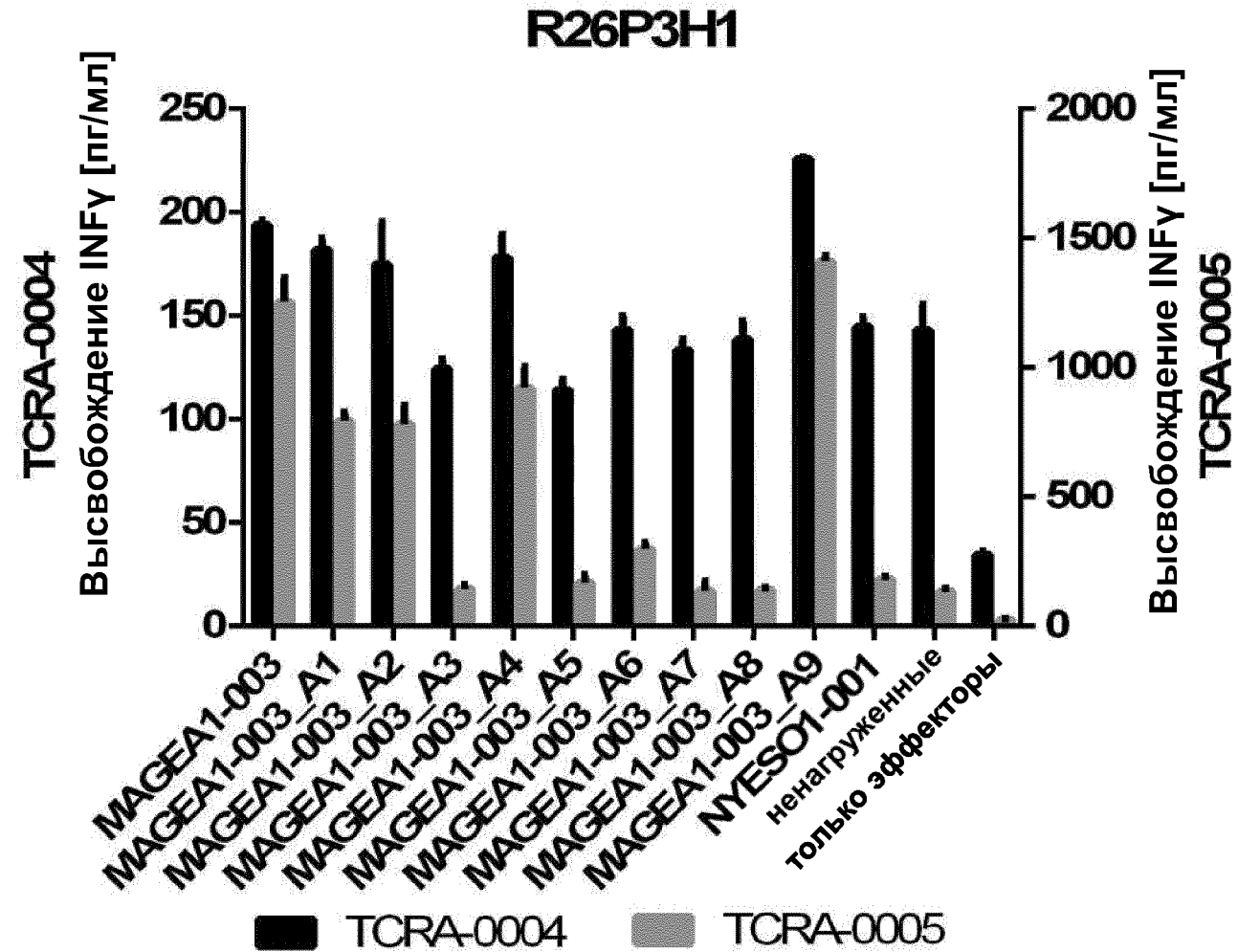
Фигура 1:



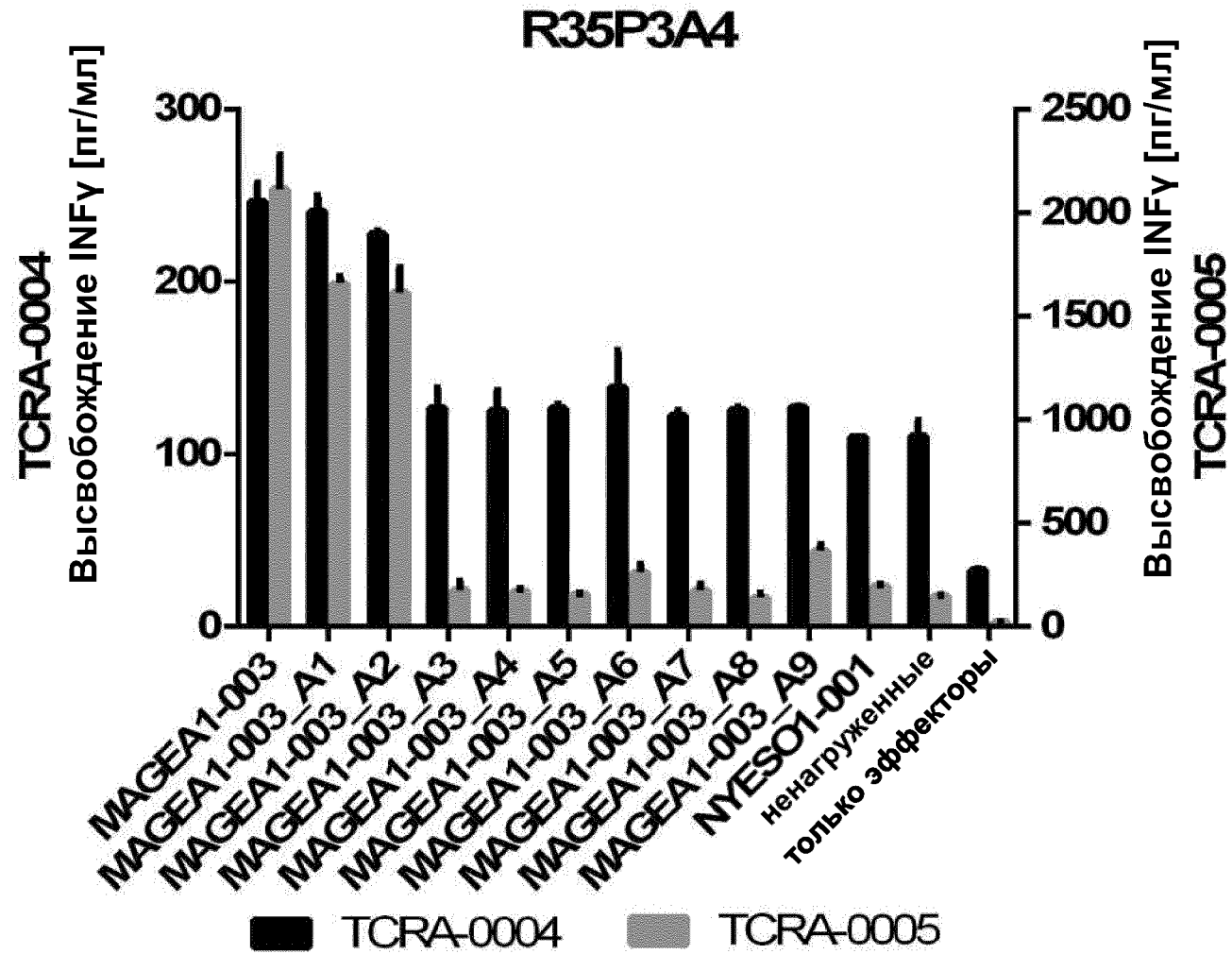
Фигура 2:



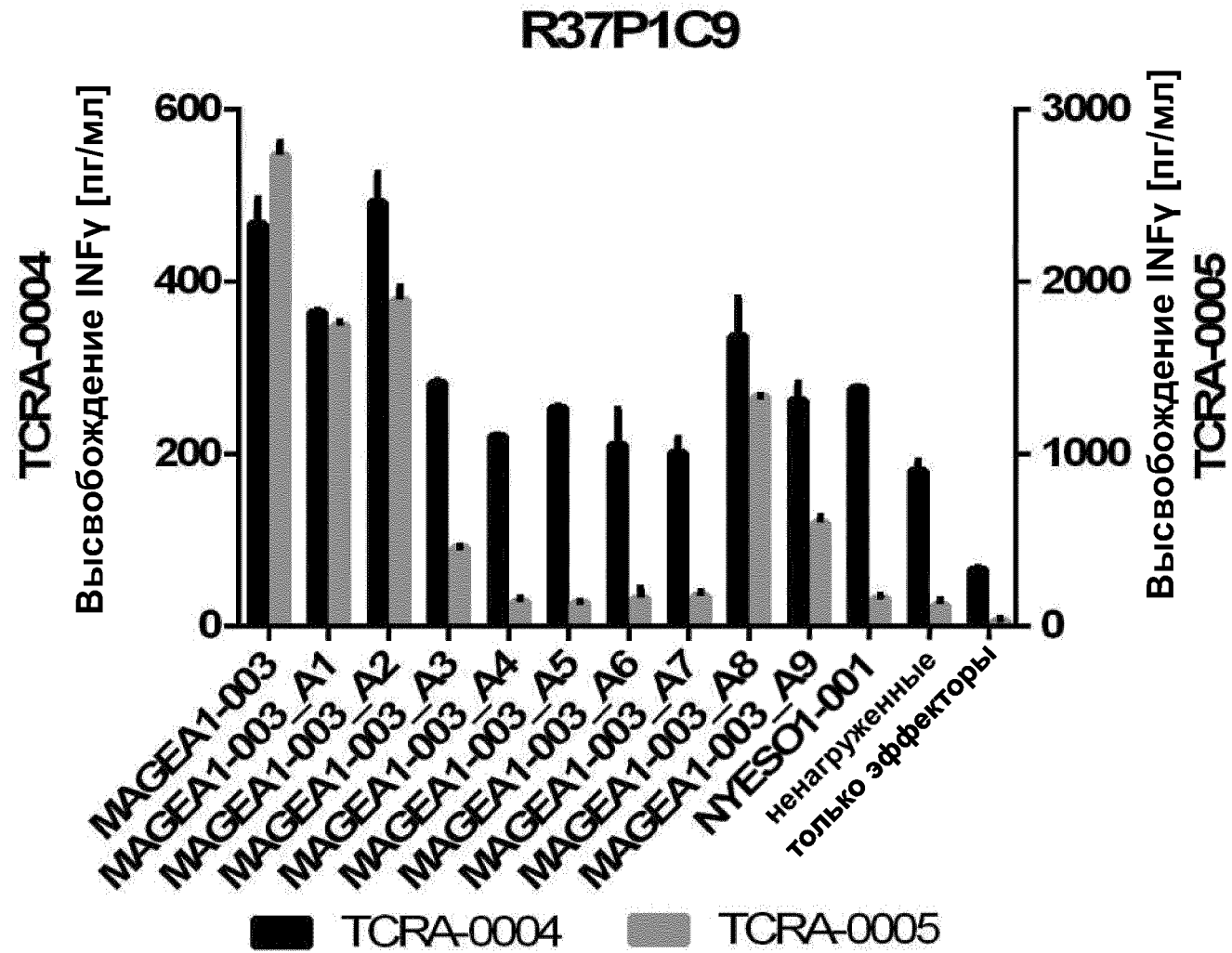
Фигура 3:



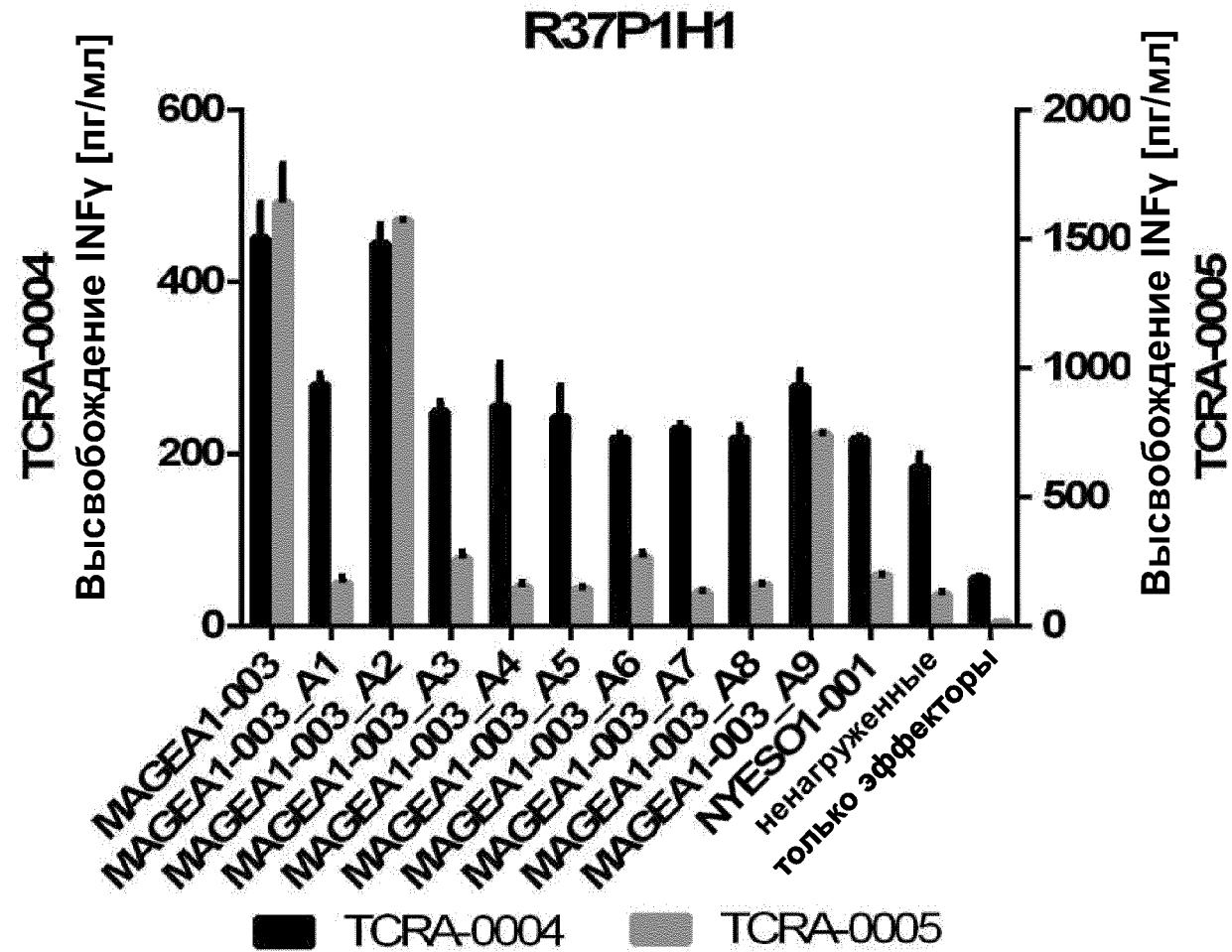
Фигура 4:



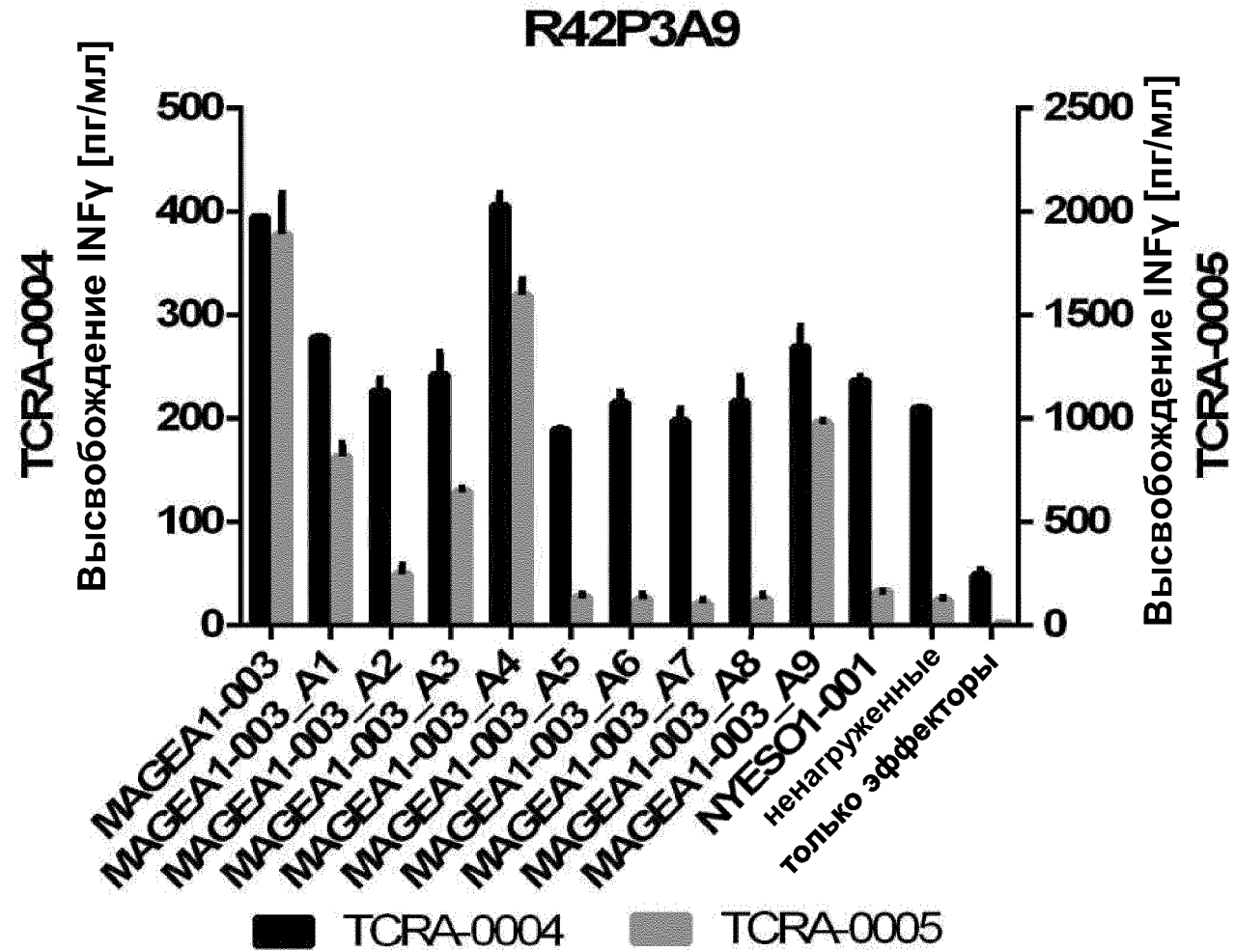
Фигура 5:



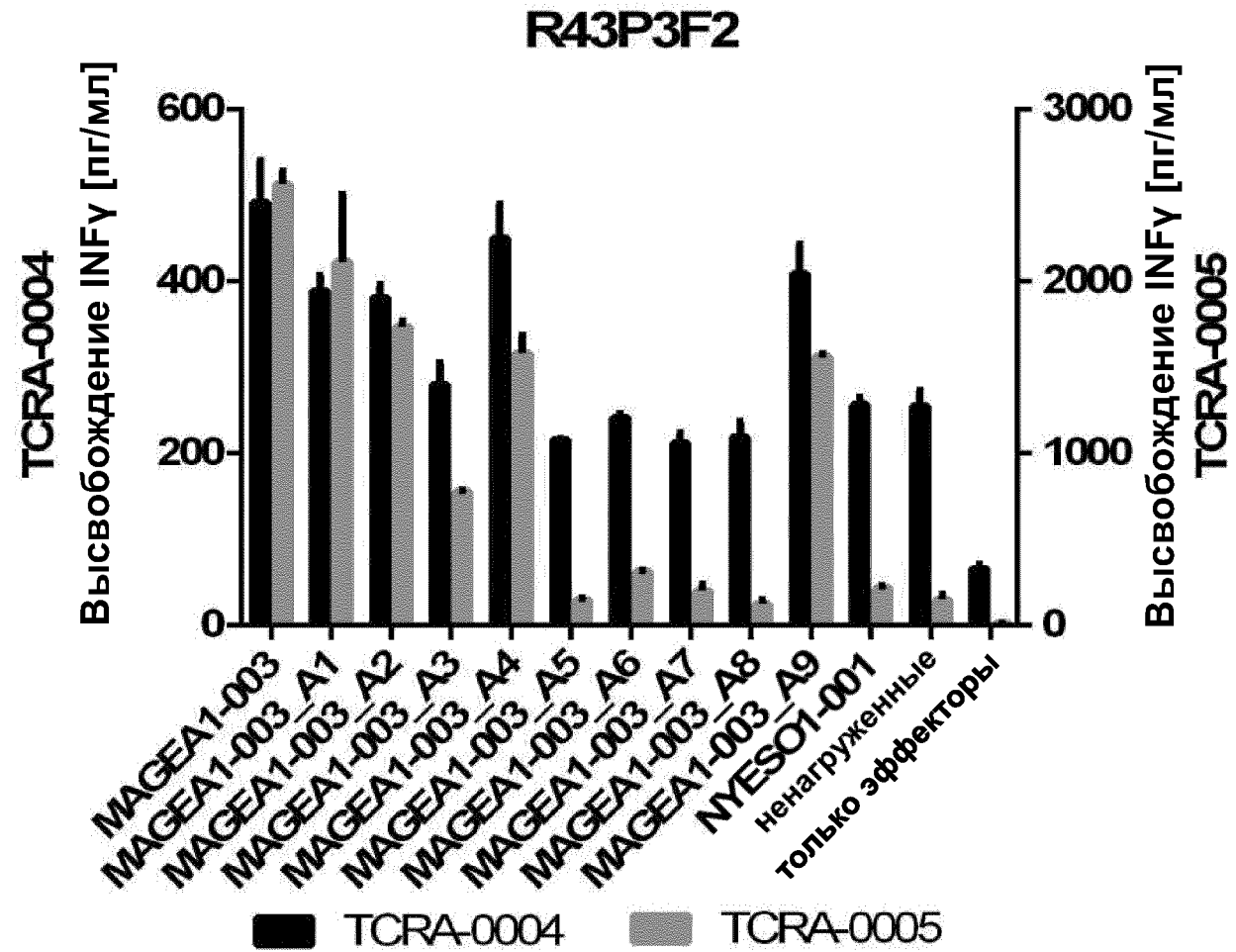
Фигура 6:



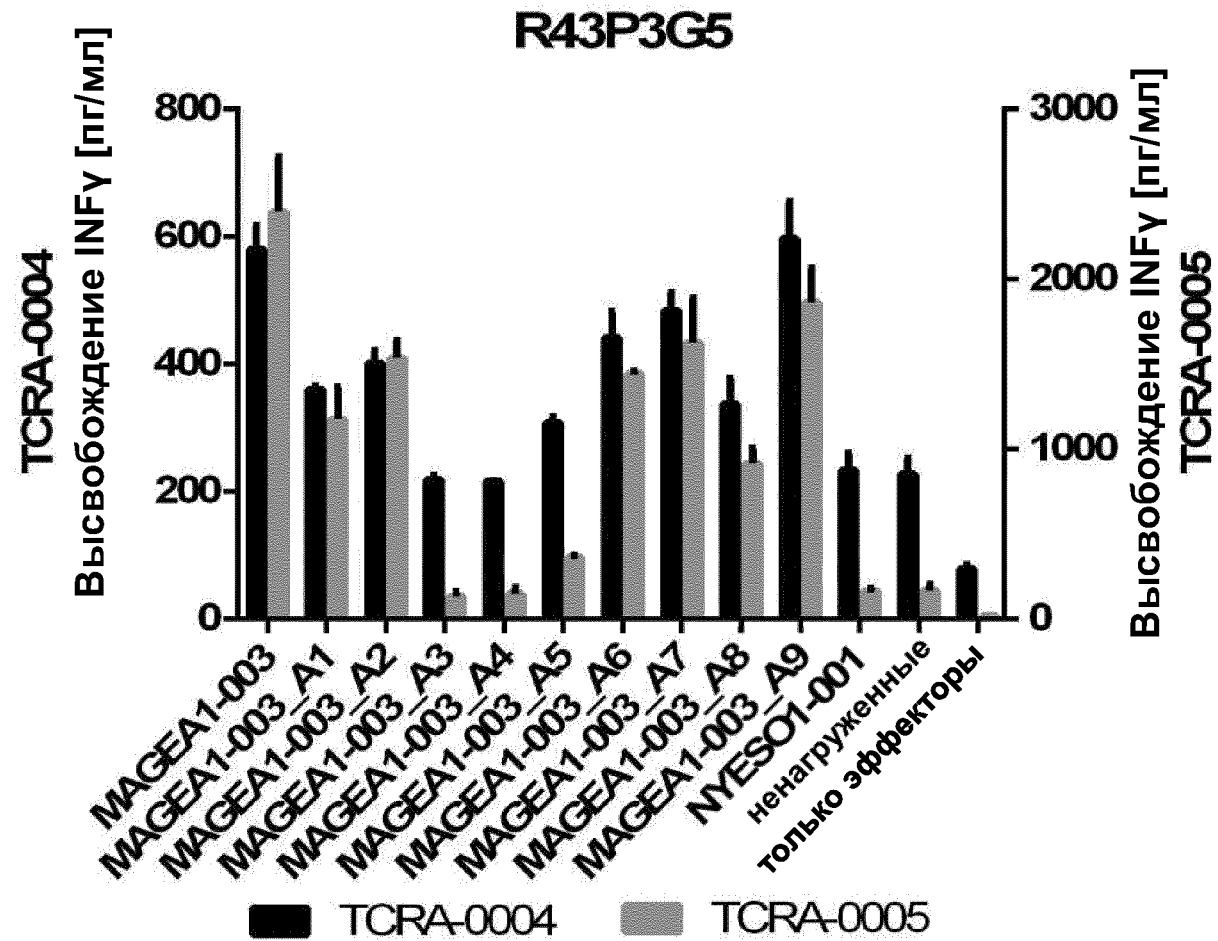
Фигура 7:



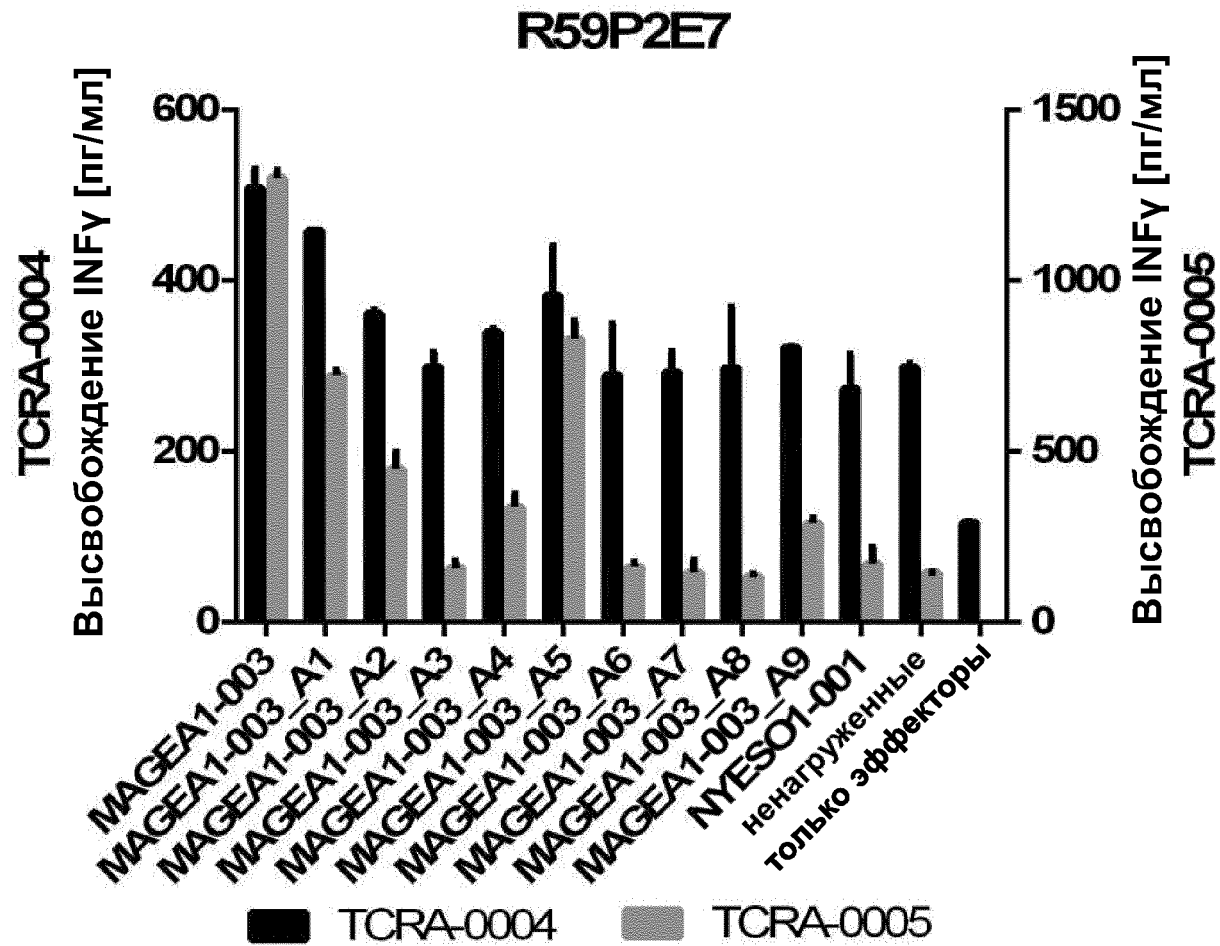
Фигура 8:



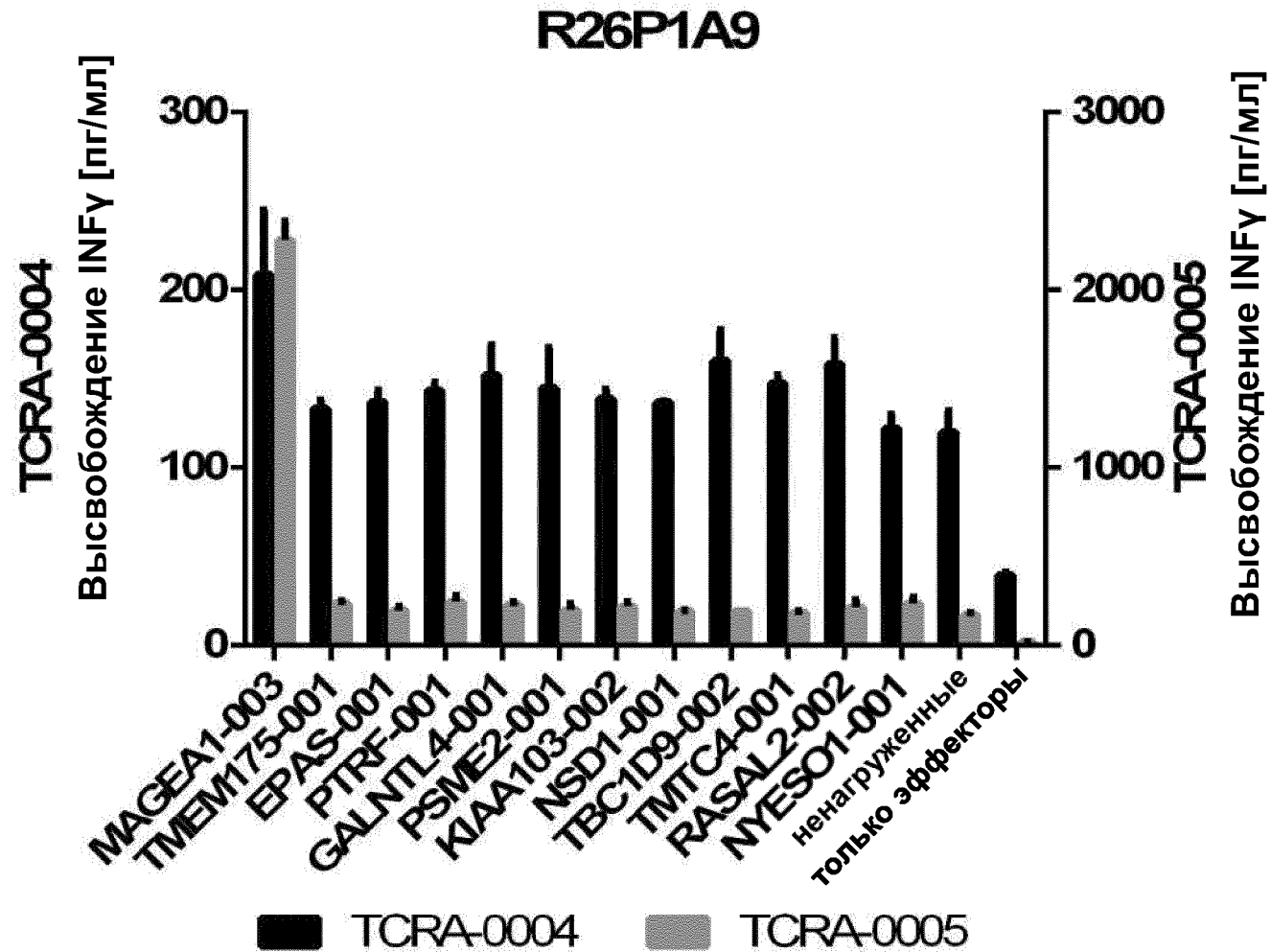
Фигура 9:



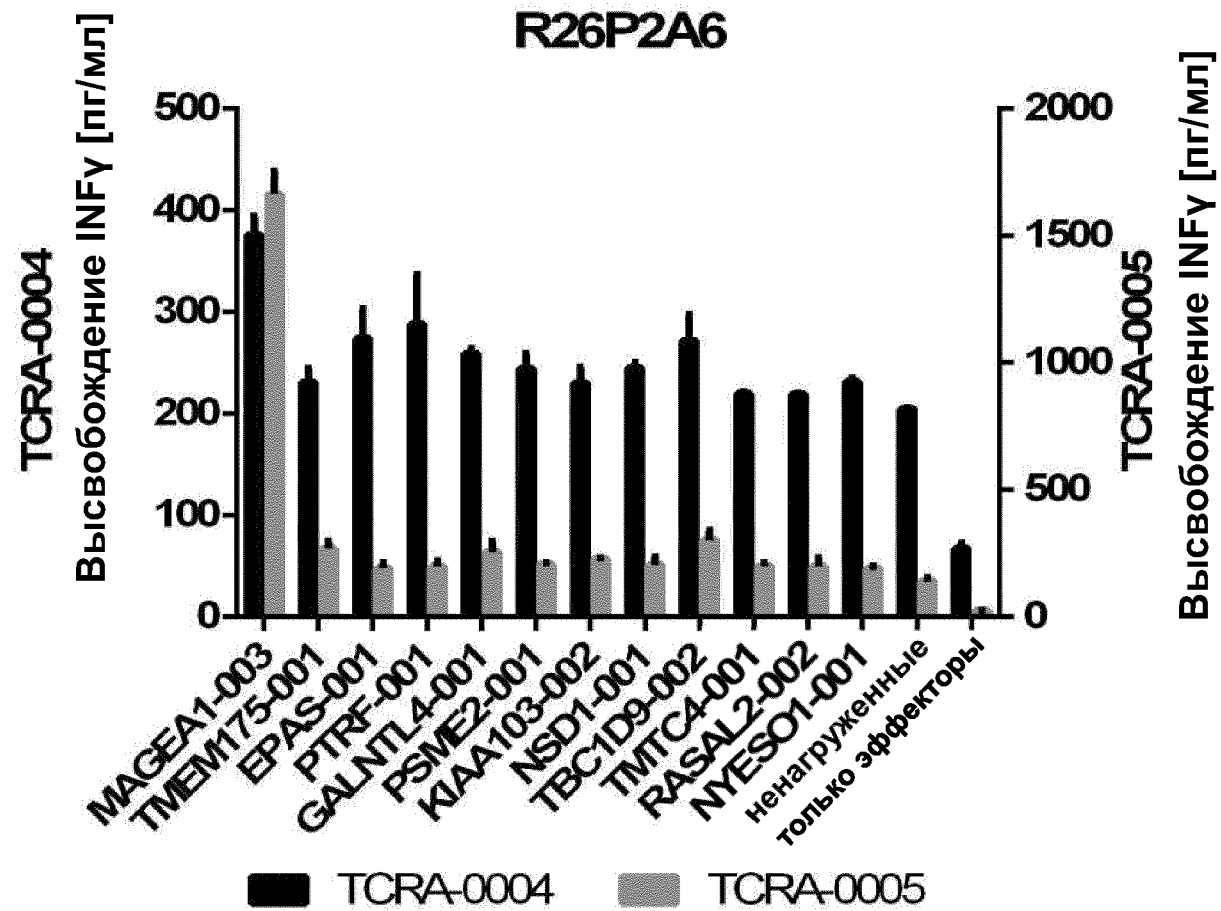
Фигура 10:



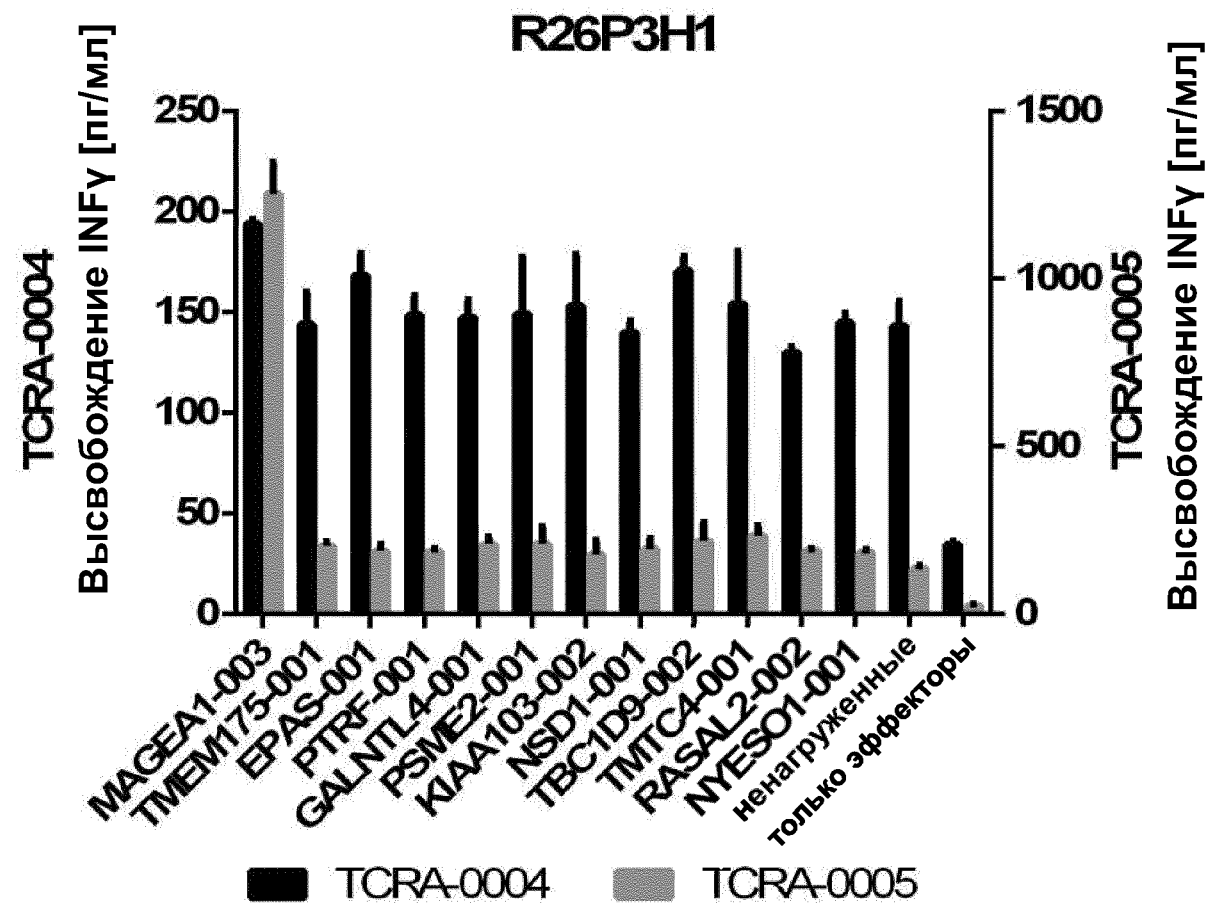
Фигура 11:



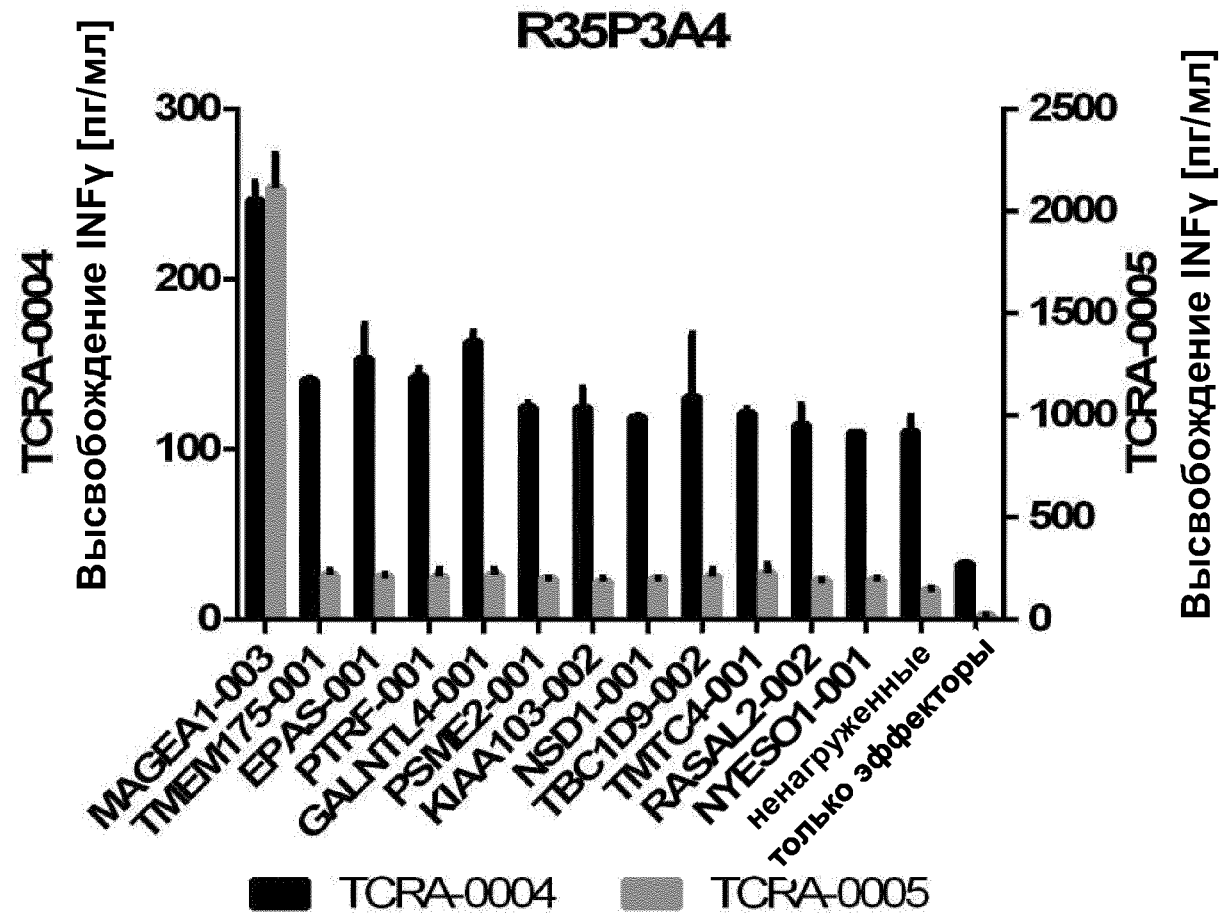
Фигура 12:



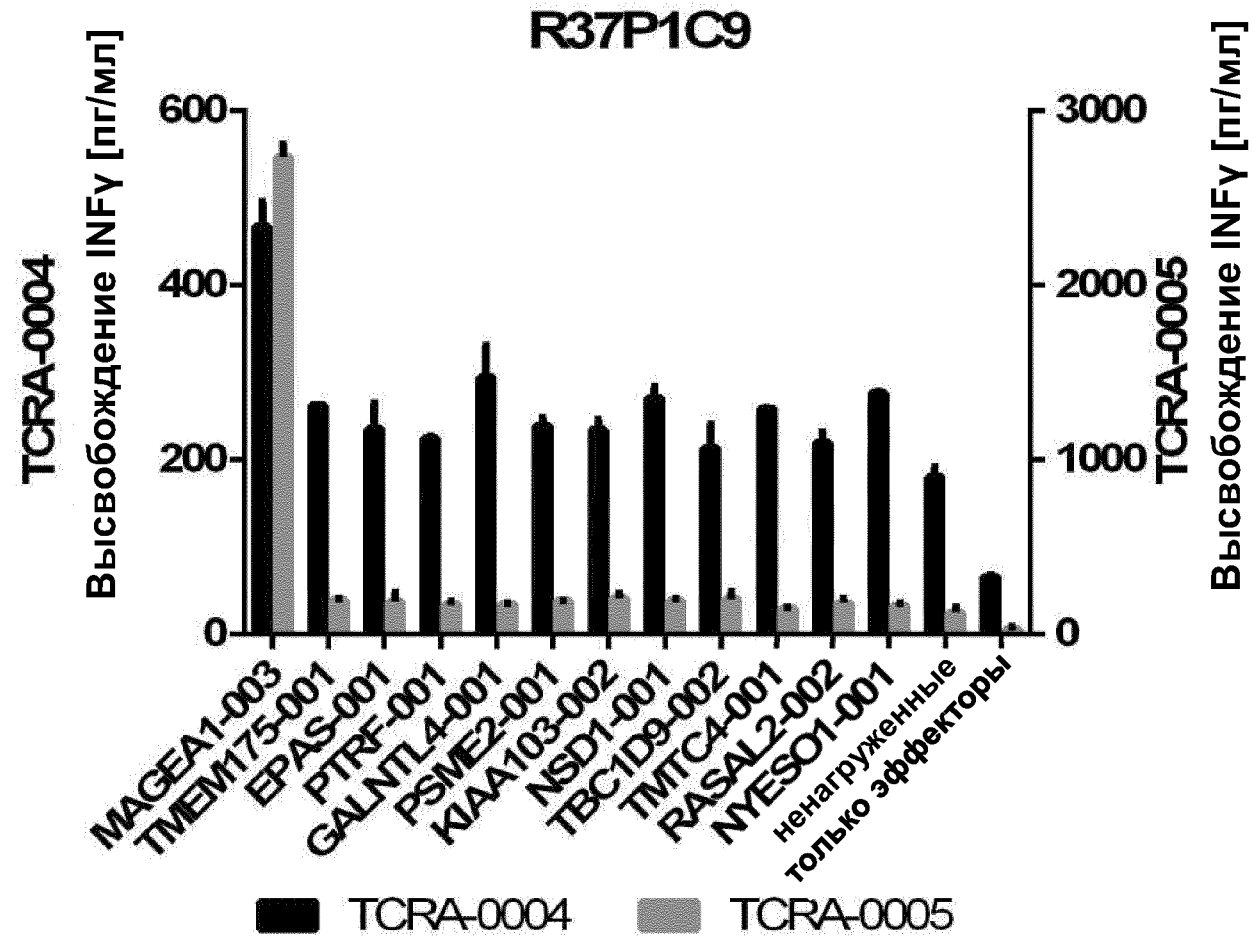
Фигура 13:



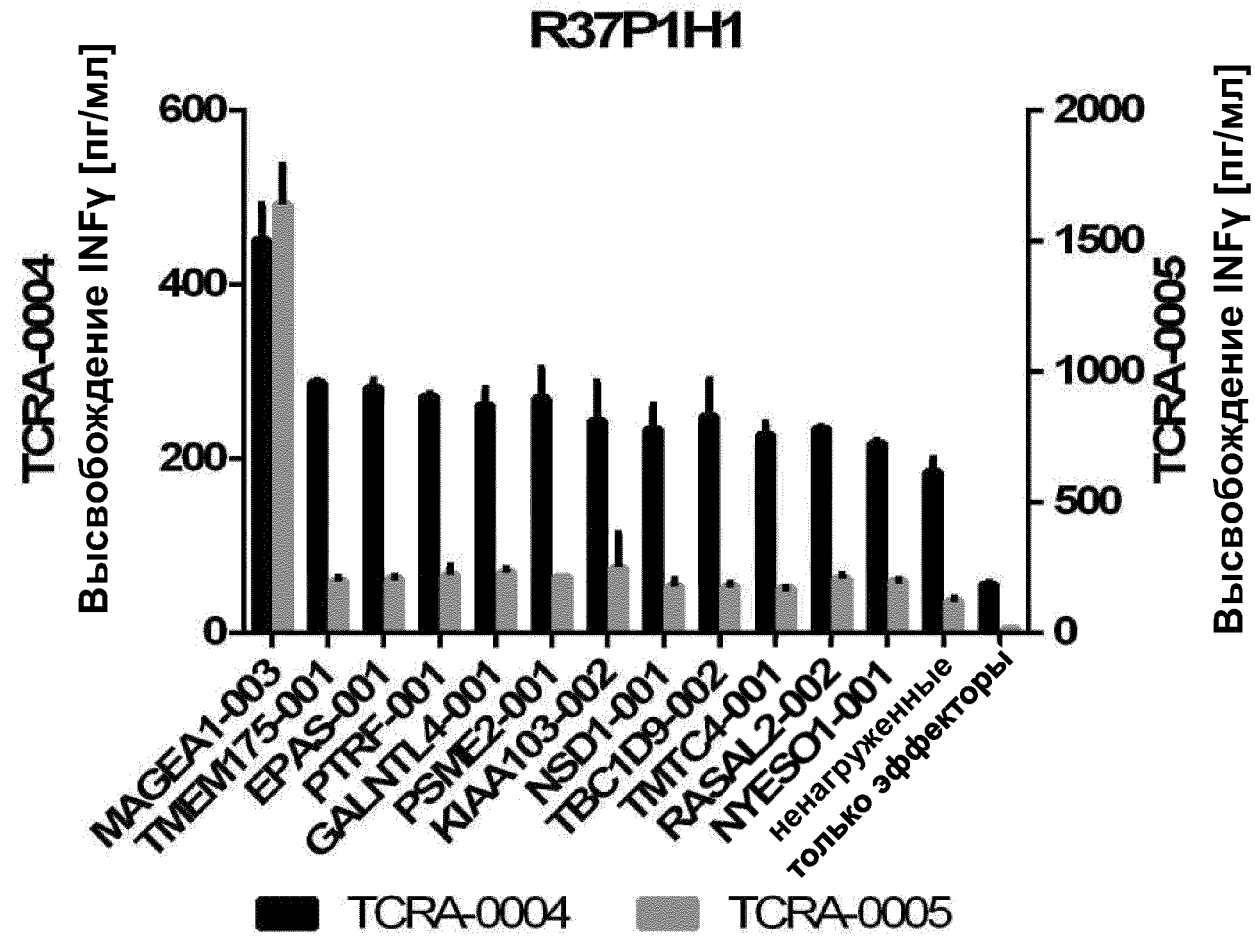
Фигура 14:



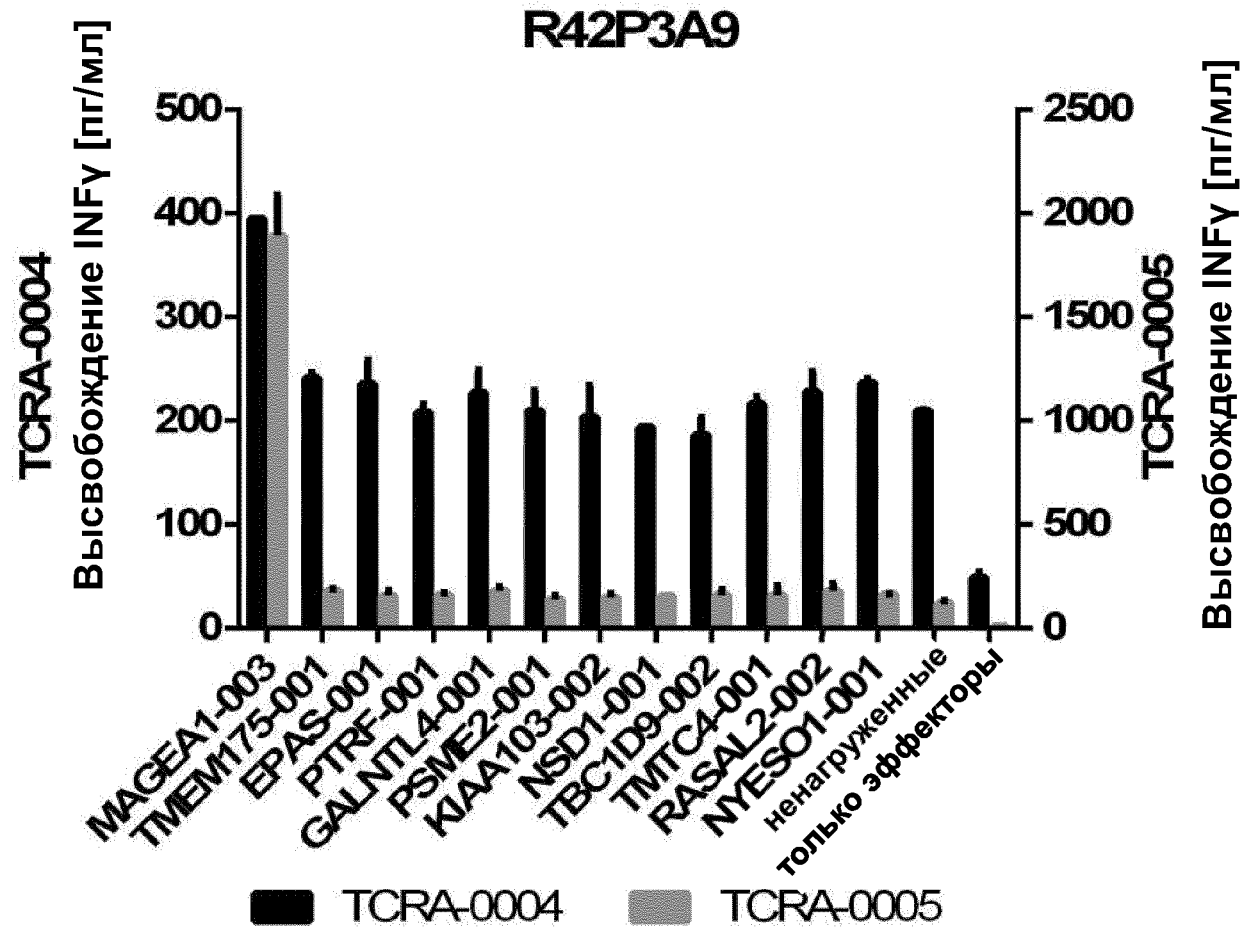
Фигура 15:



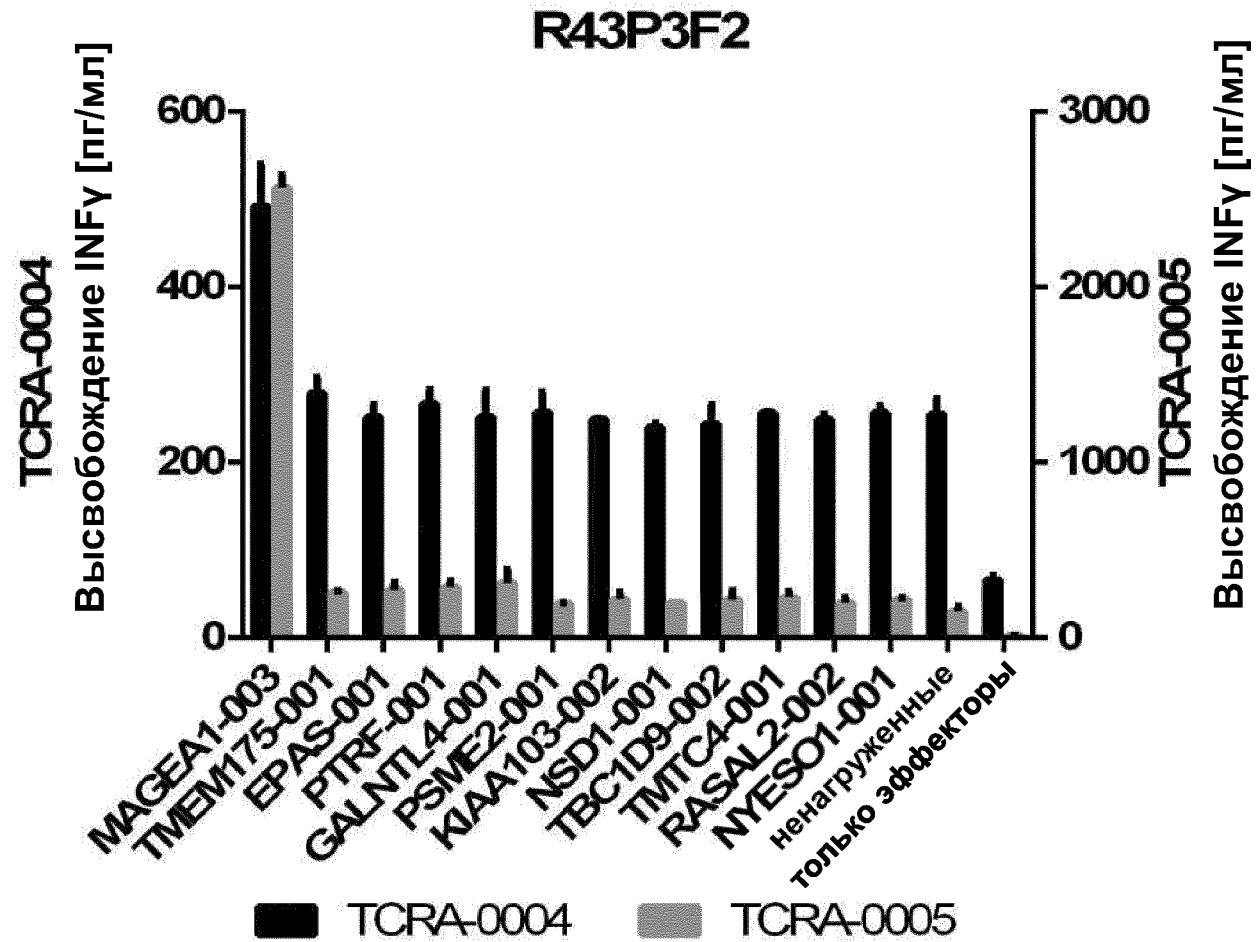
Фигура 16:



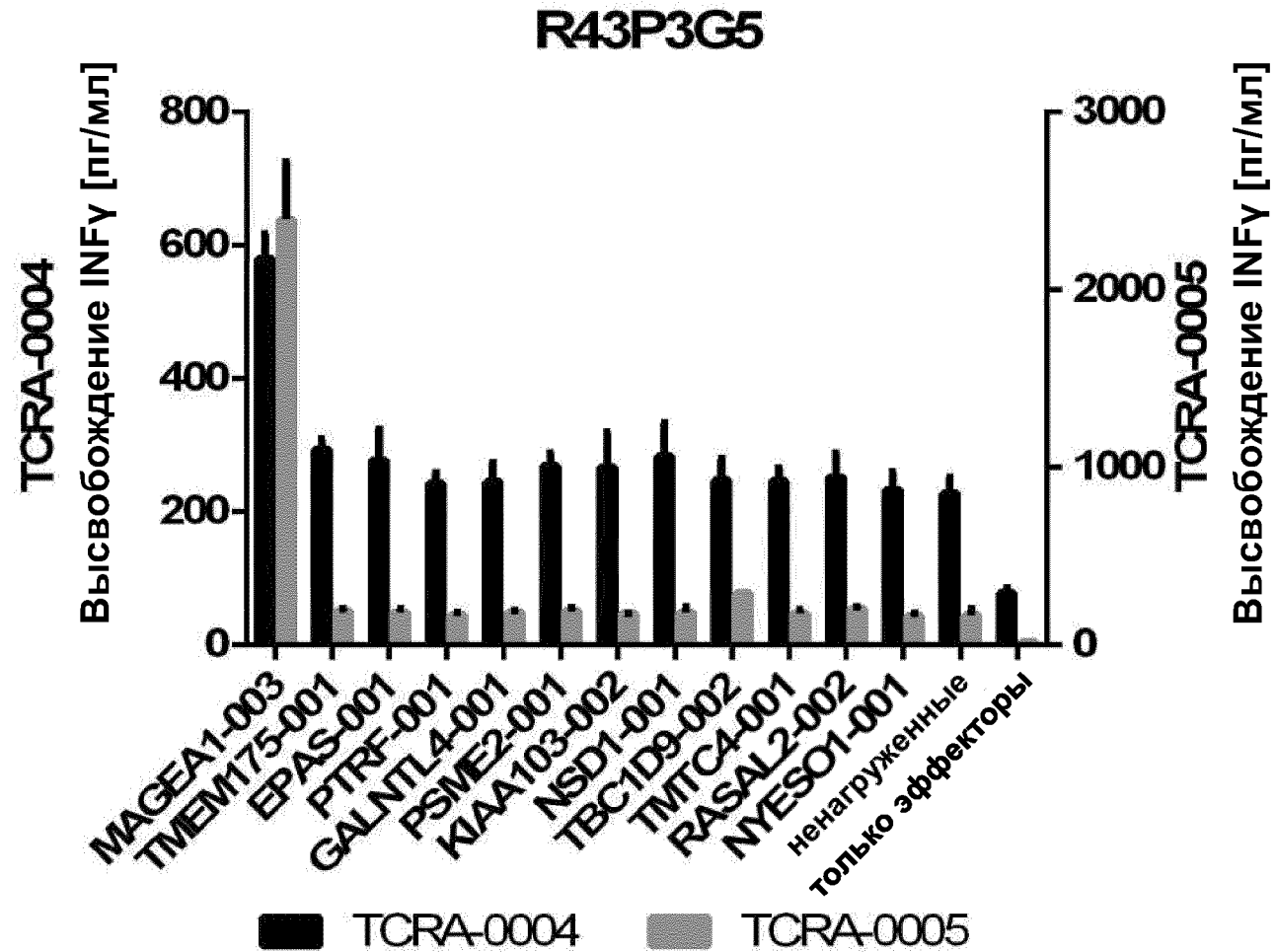
Фигура 17:



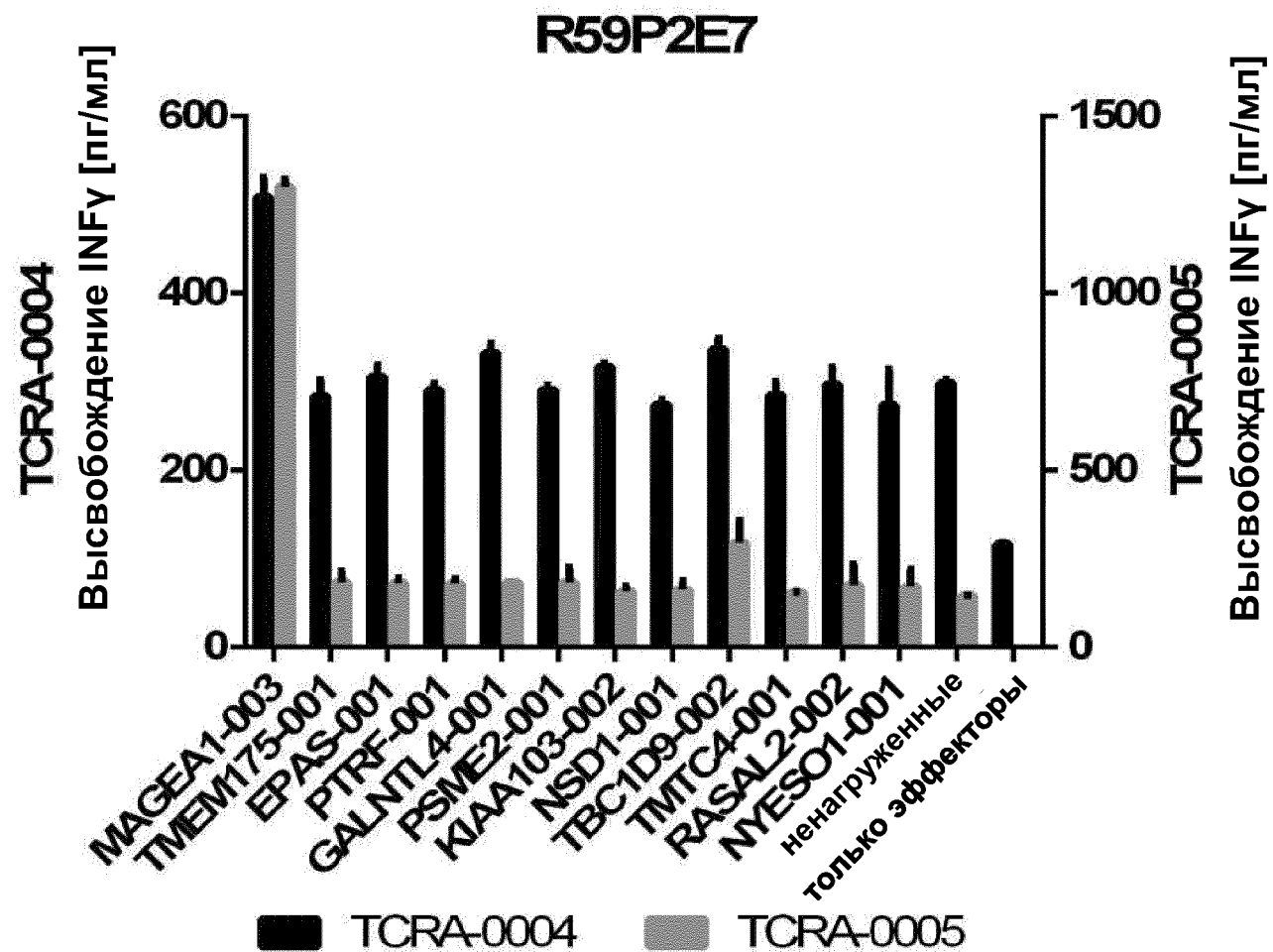
Фигура 18:



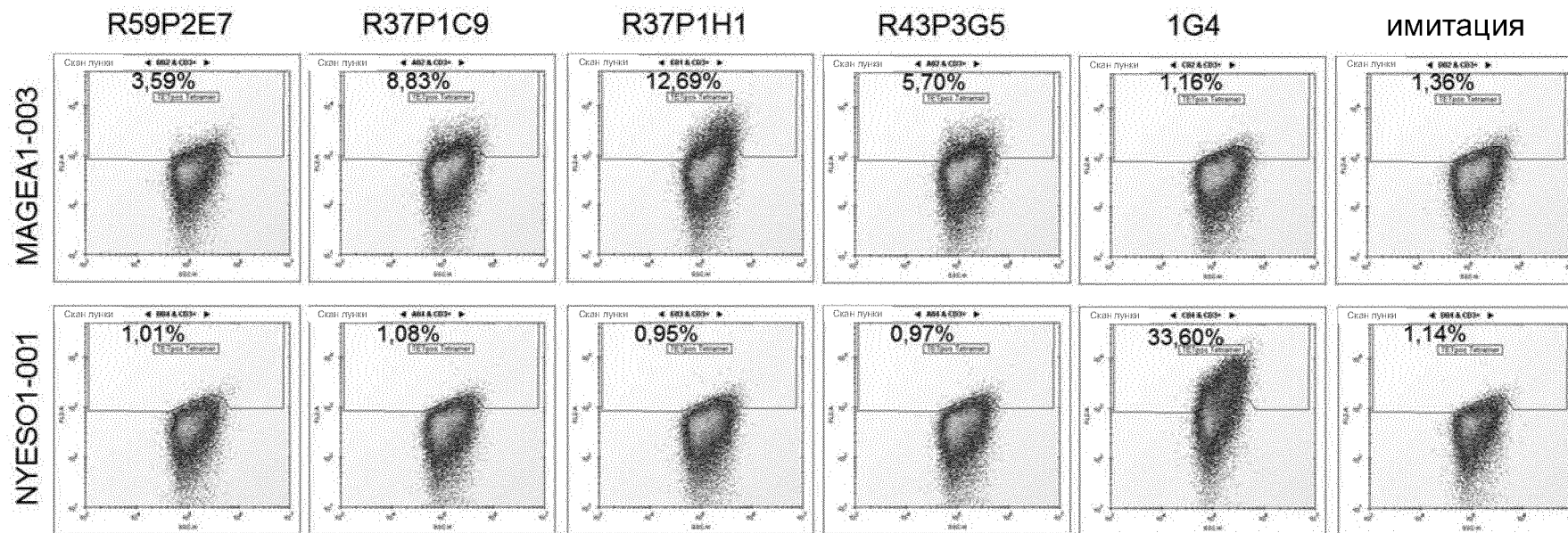
Фигура 19:



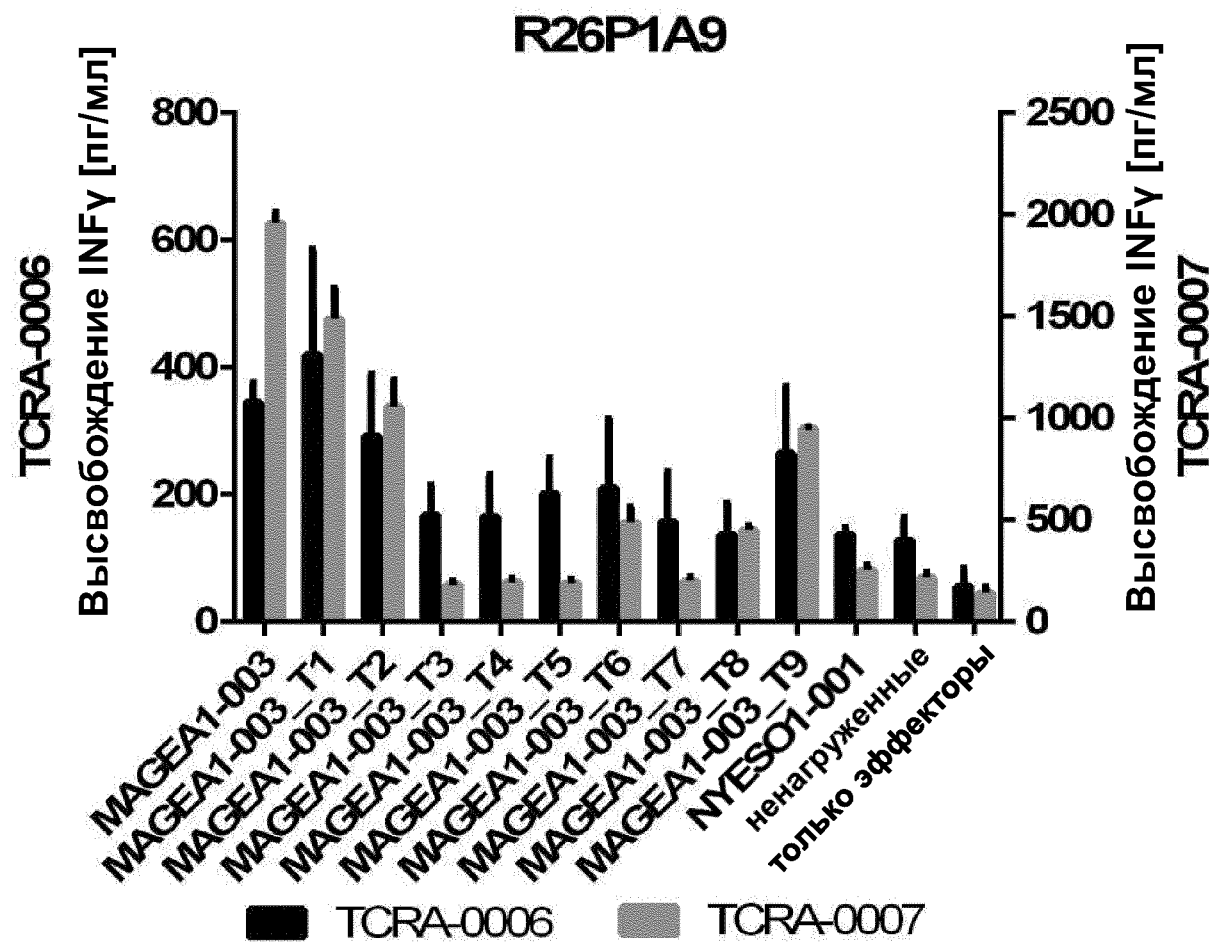
Фигура 20:



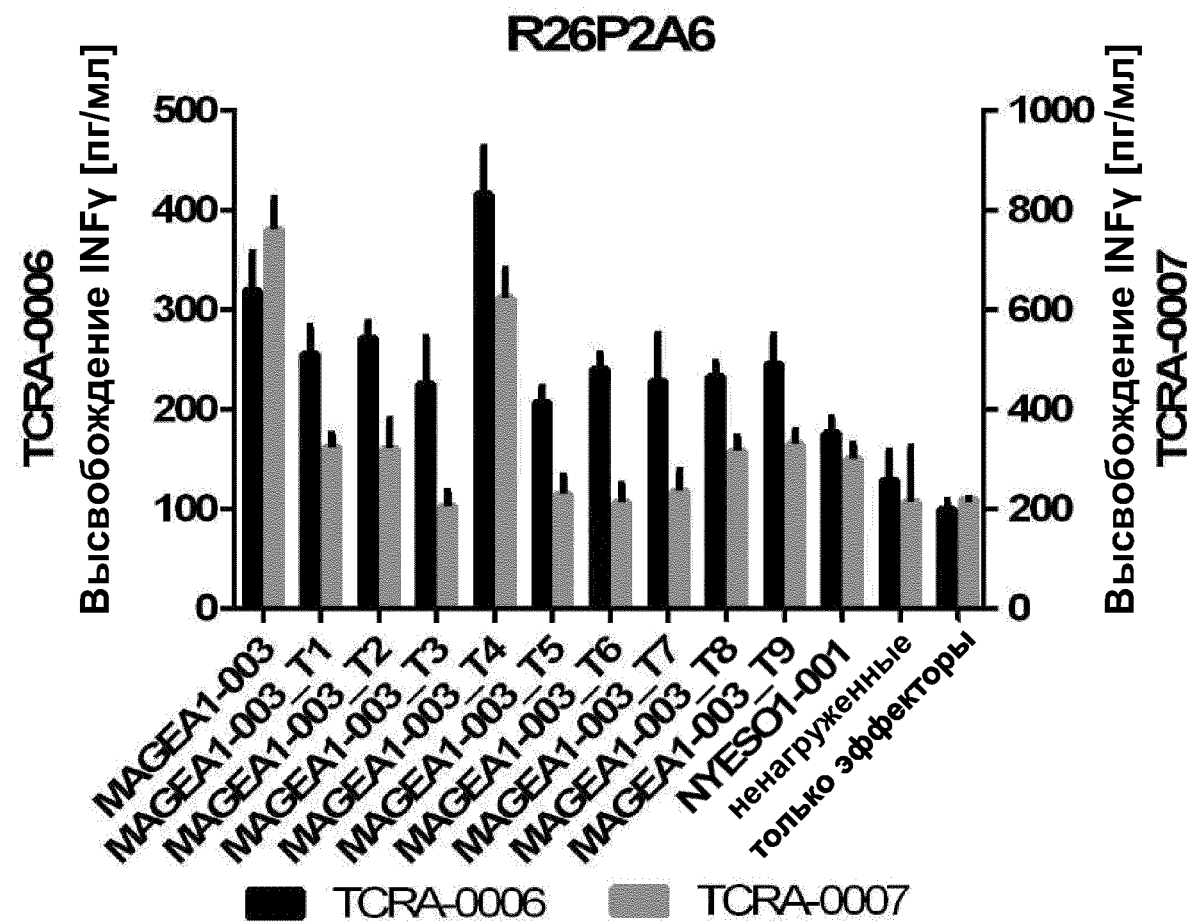
Фигура 21:



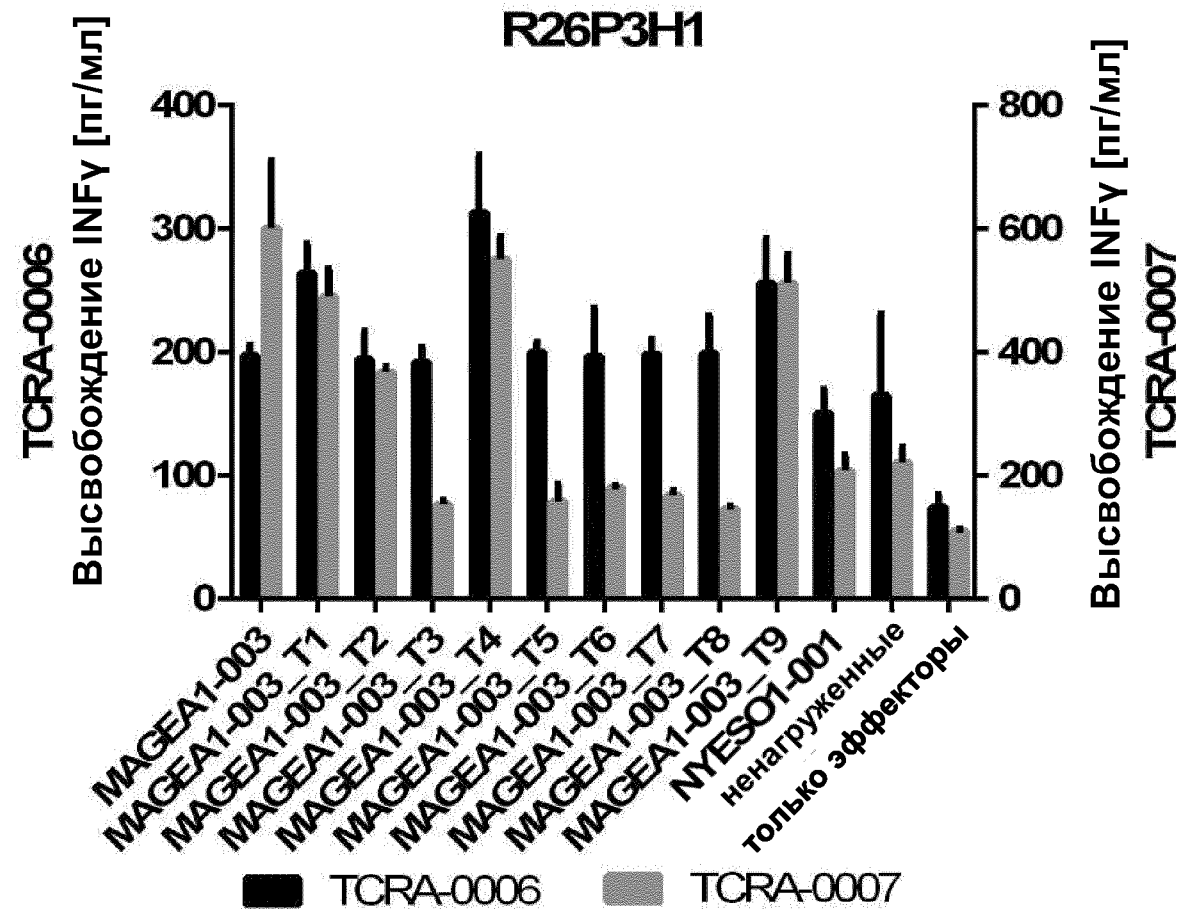
Фигура 22:



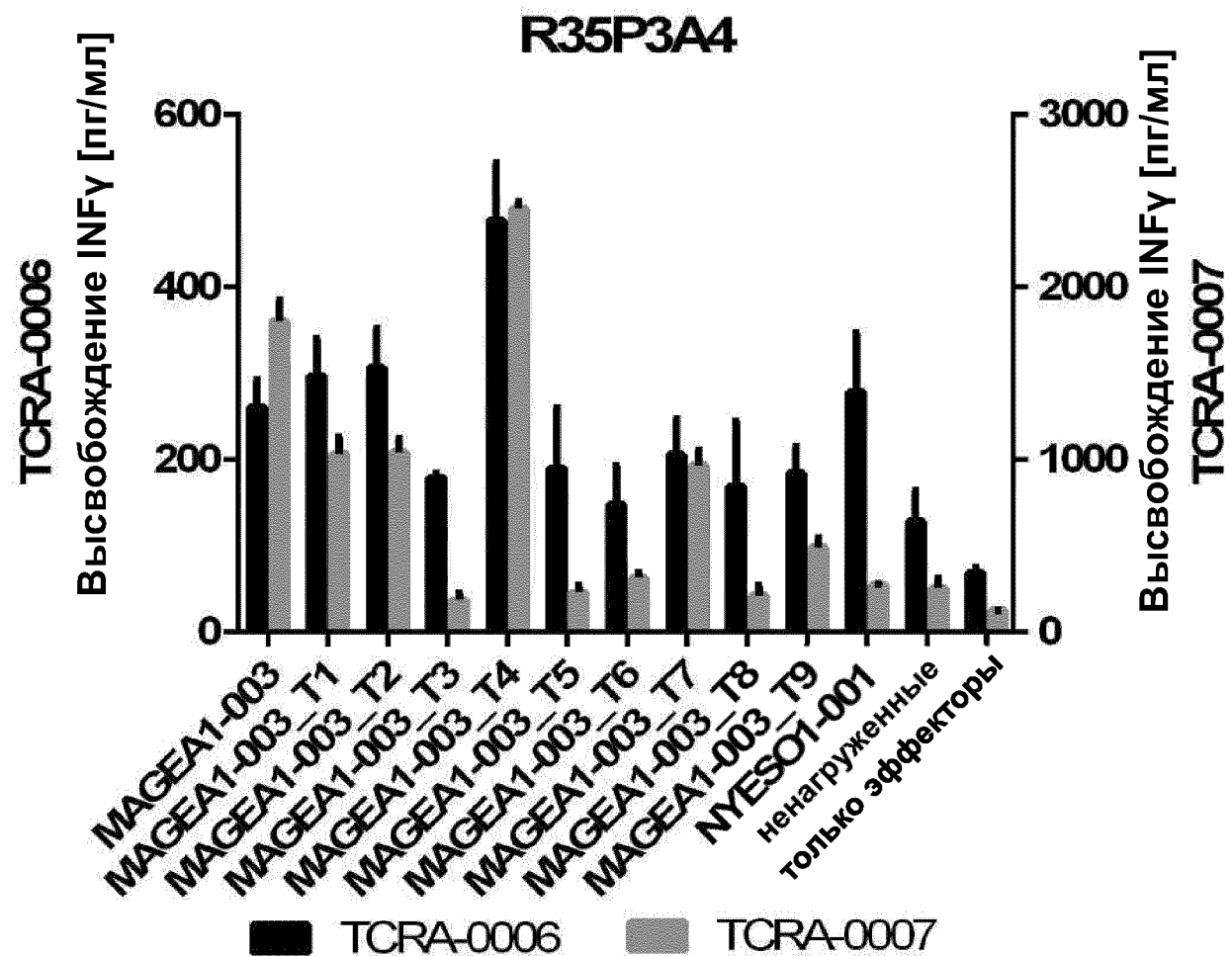
Фигура 23:



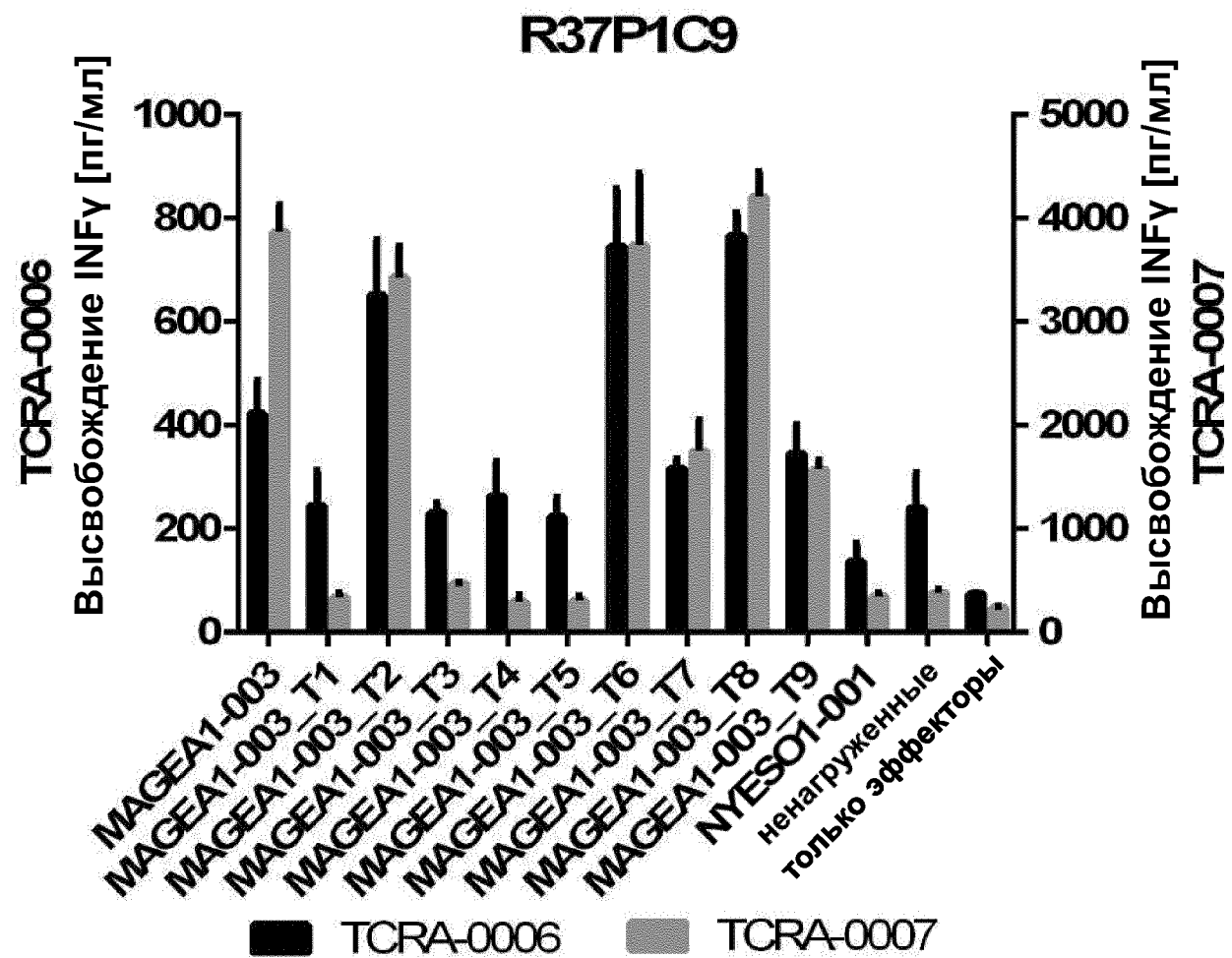
Фигура 24:



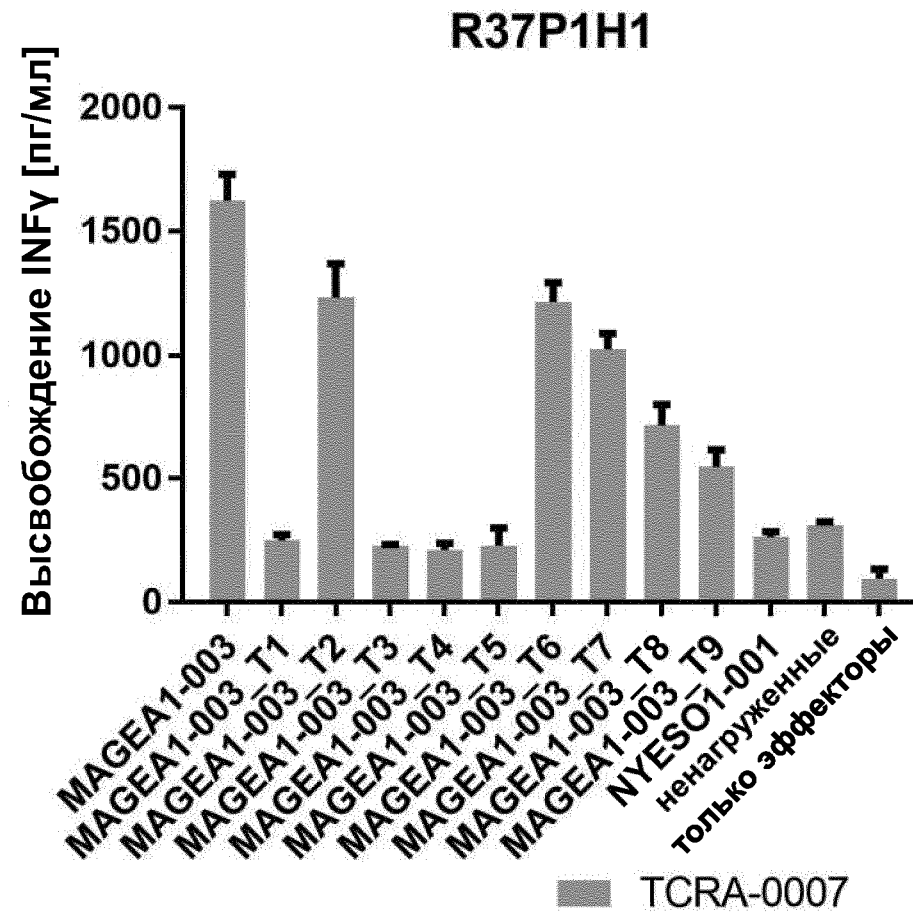
Фигура 25:



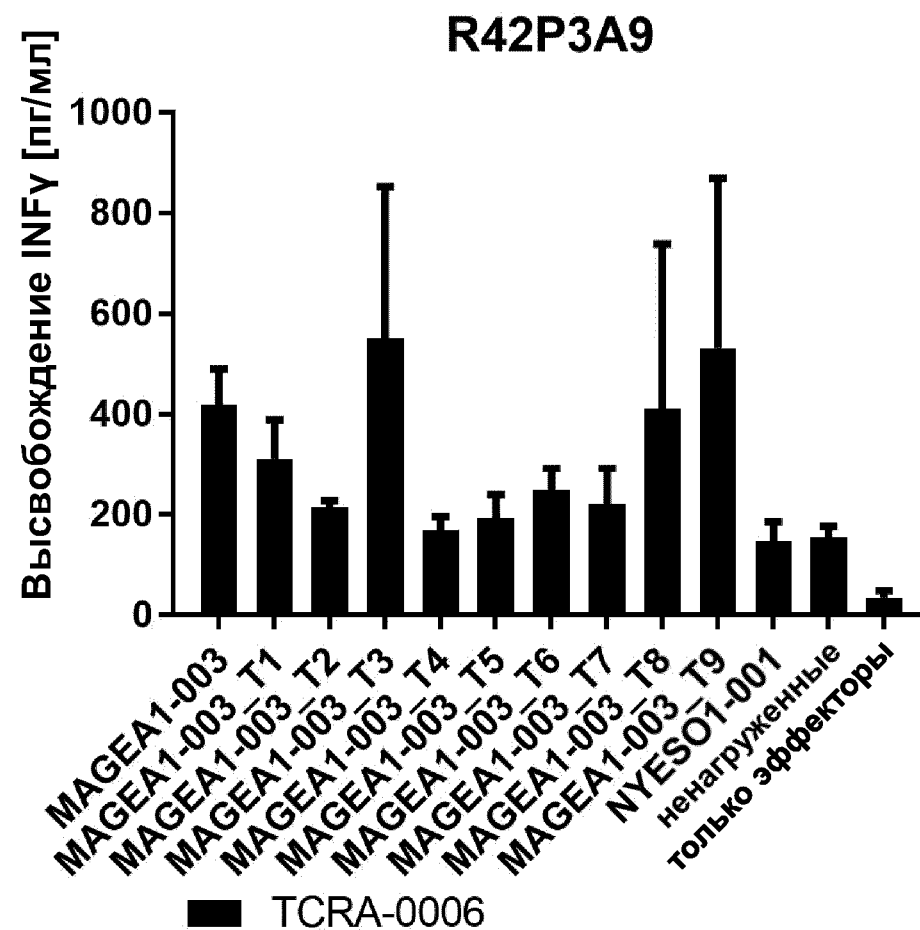
Фигура 26:



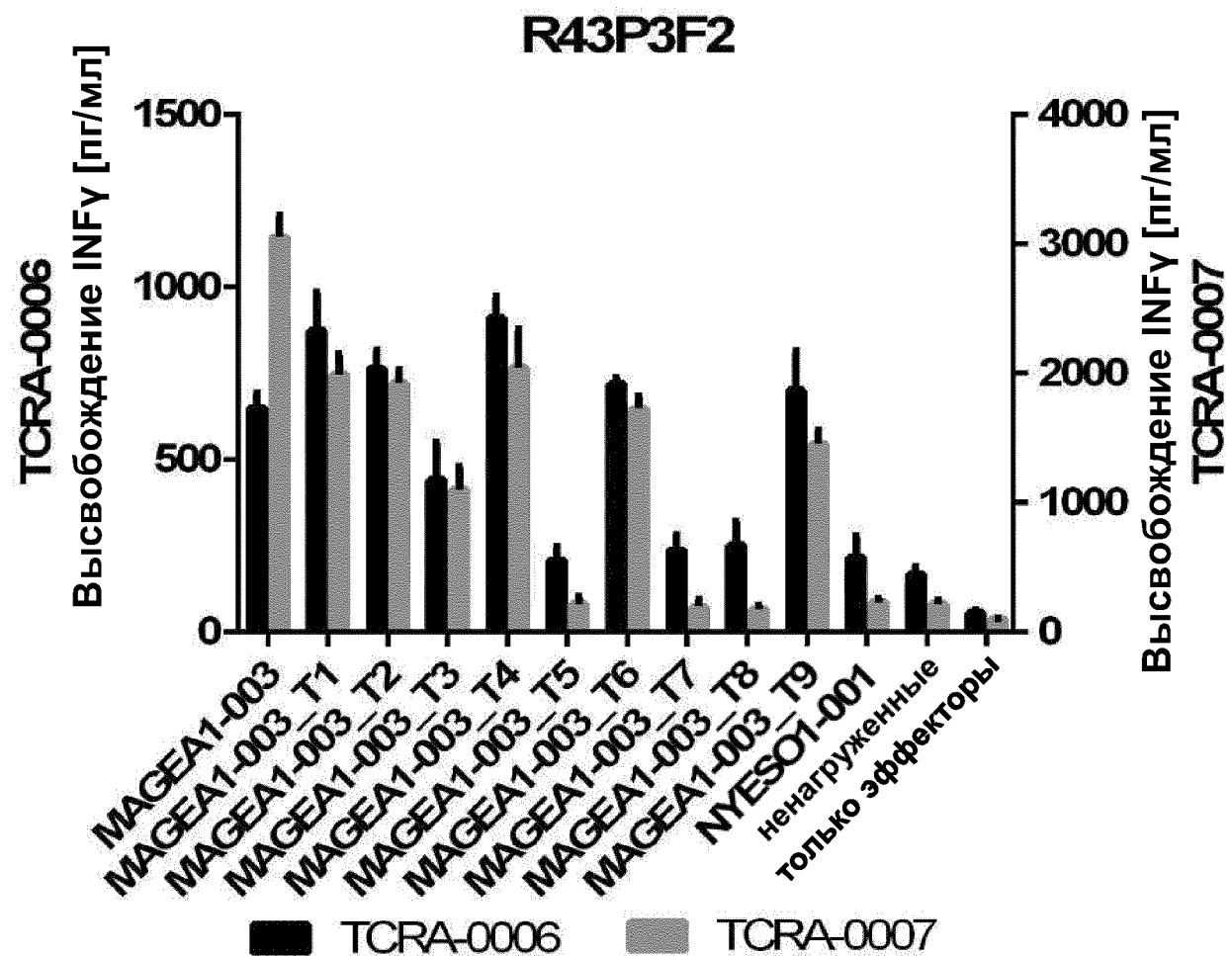
Фигура 27:



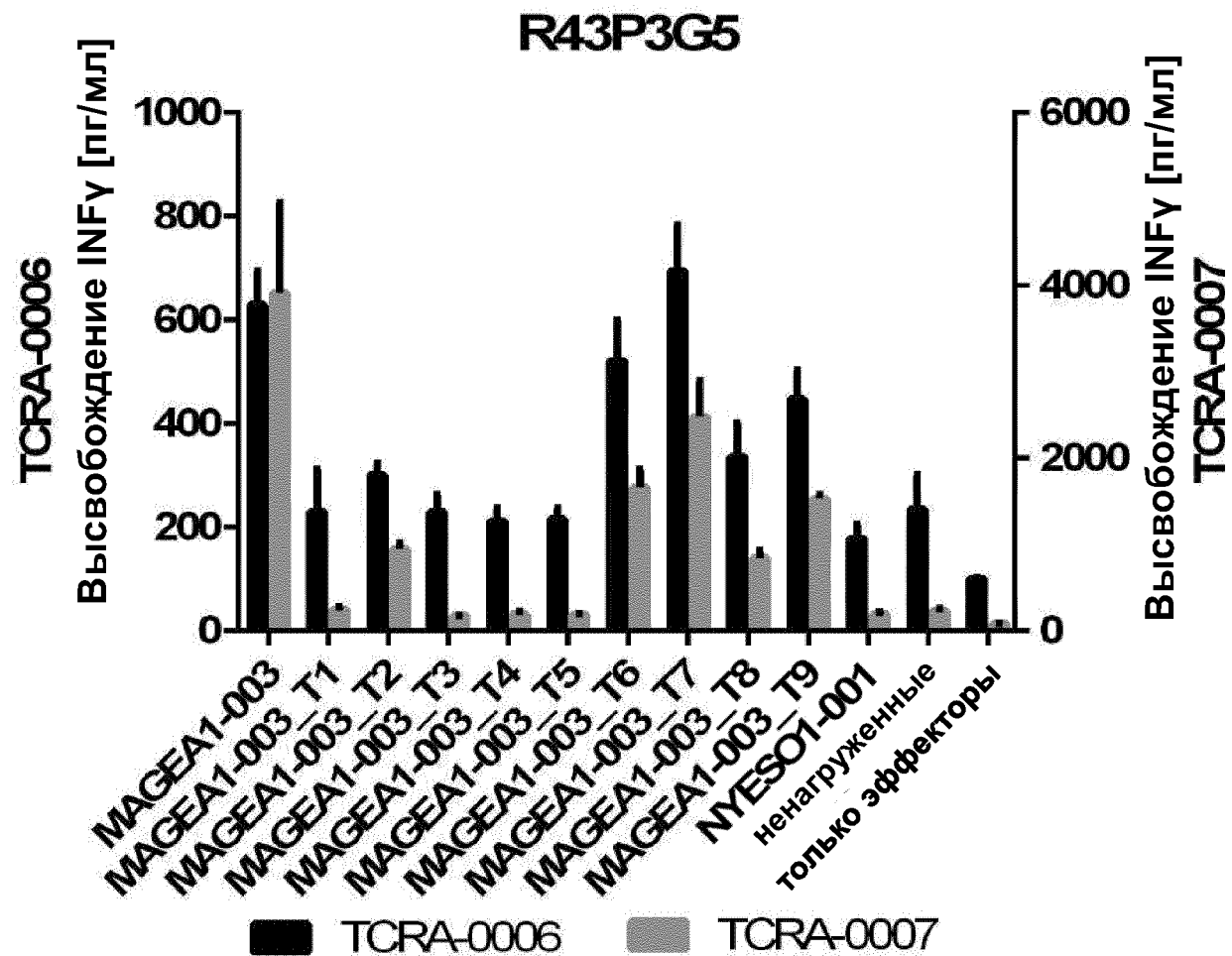
Фигура 28:



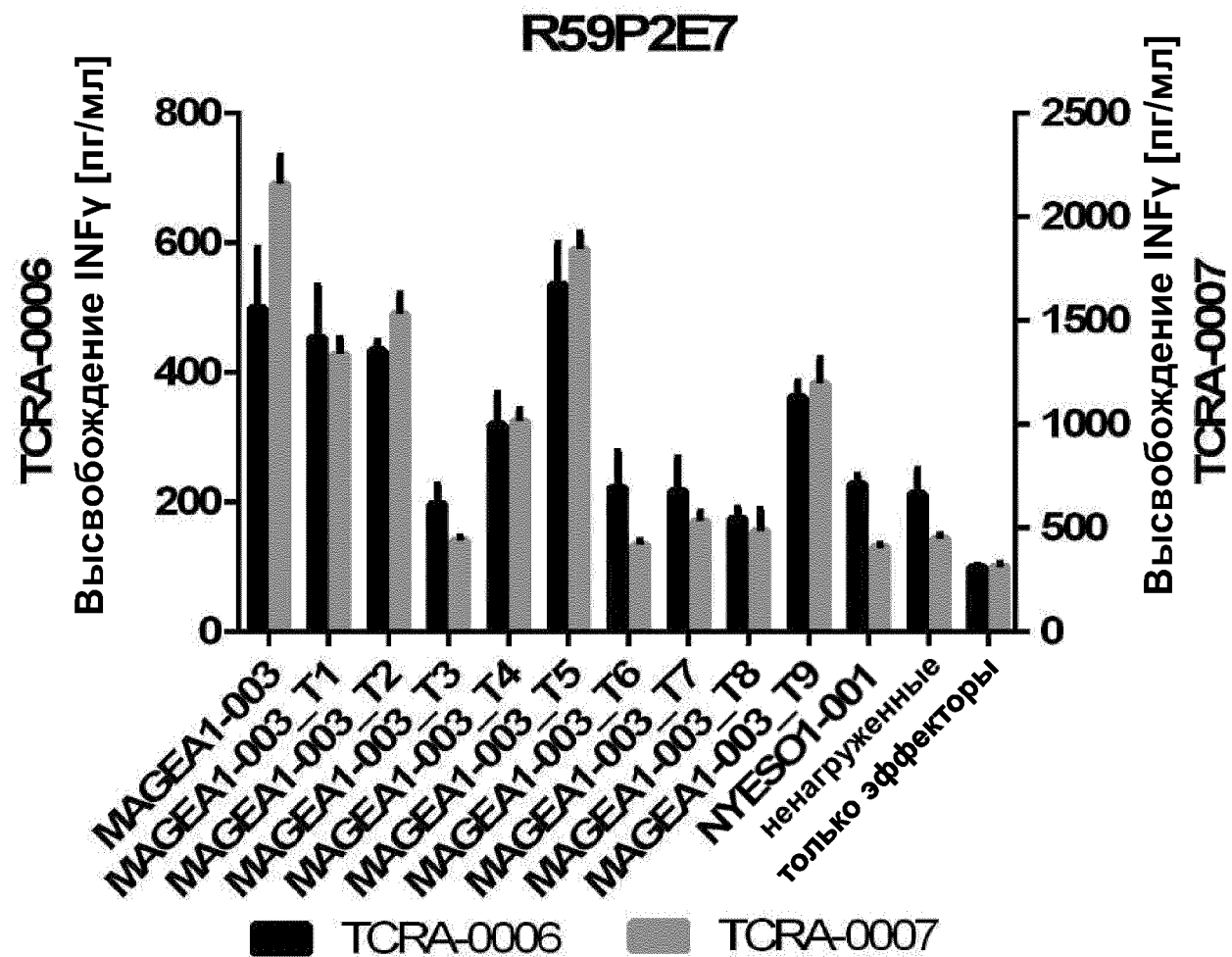
Фигура 29:



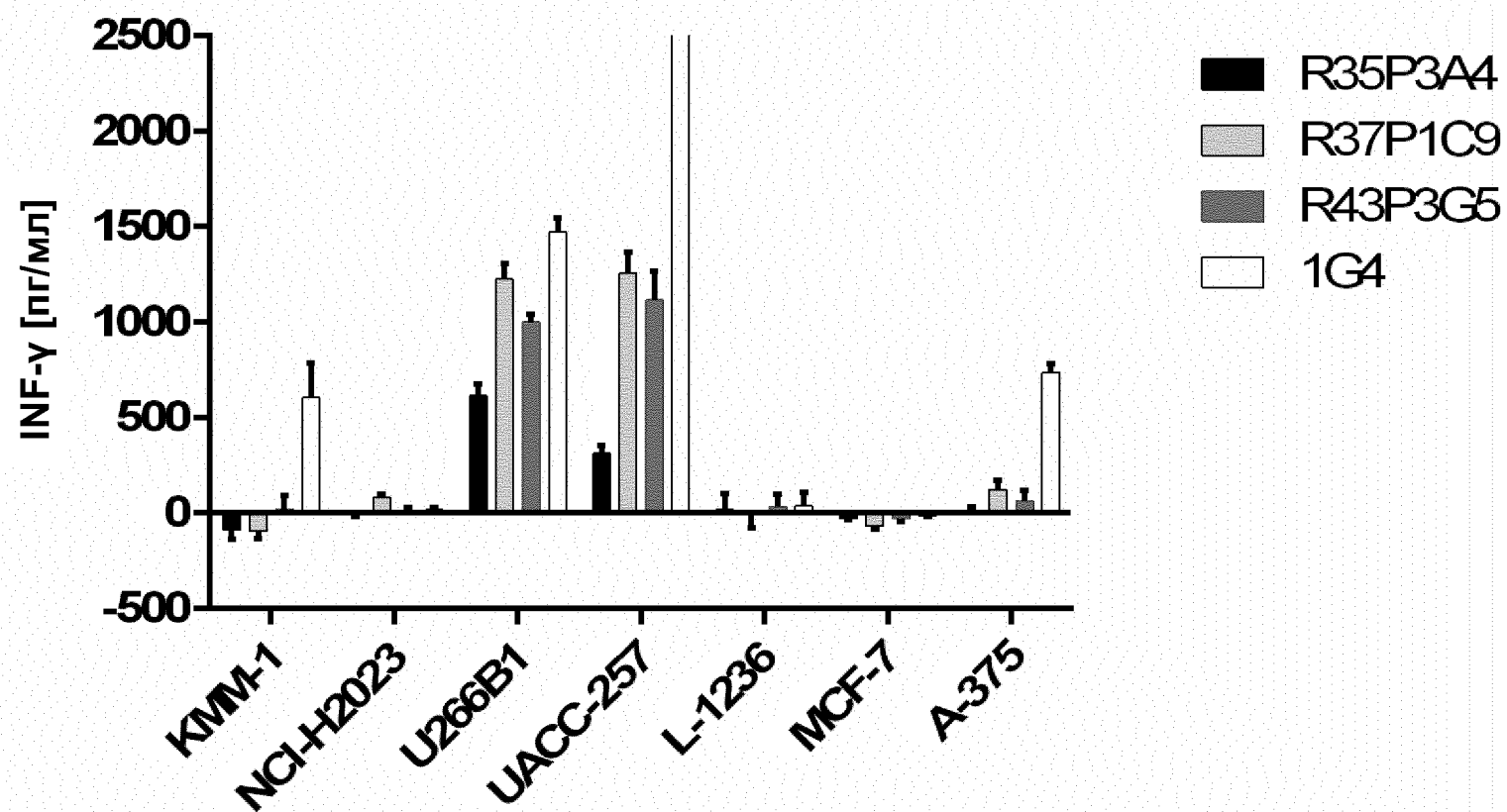
Фигура 30:



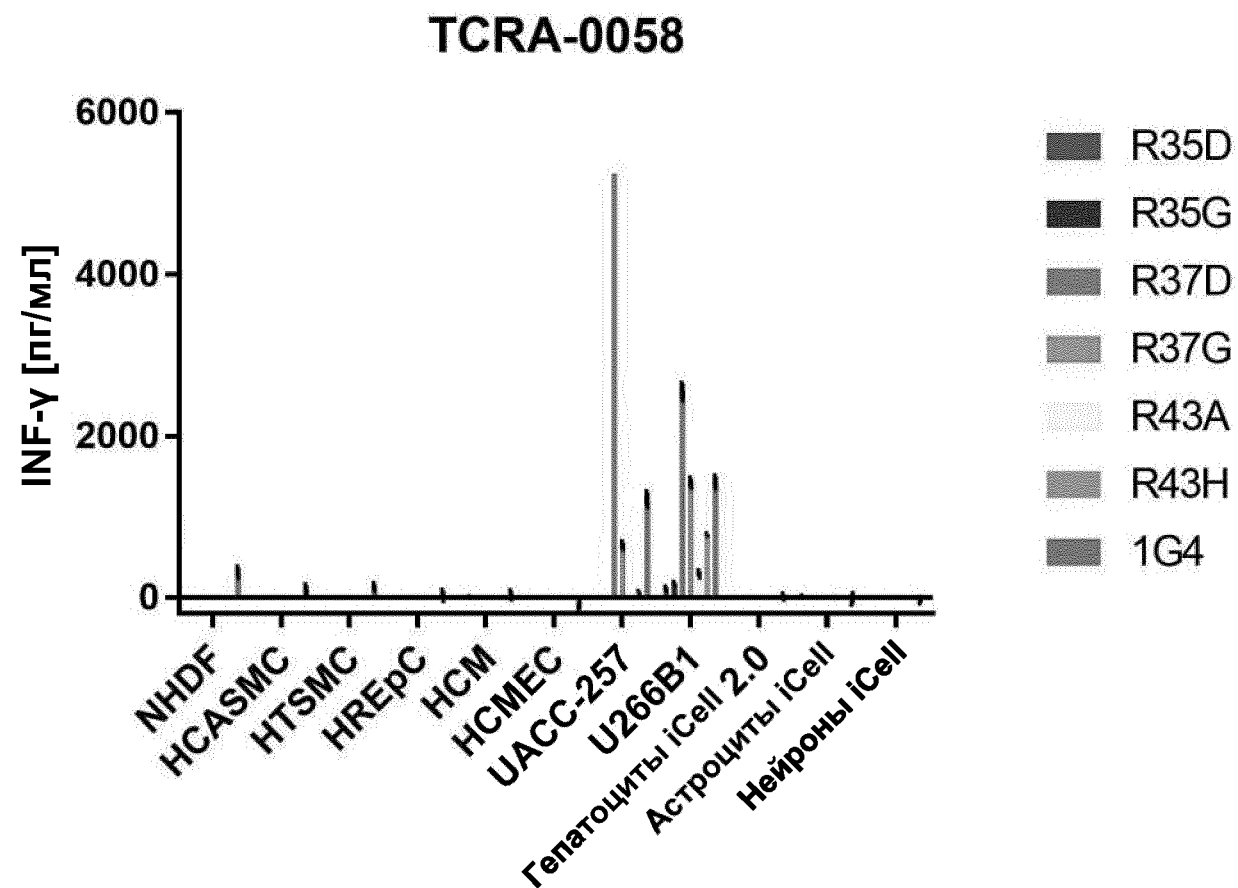
Фигура 31:



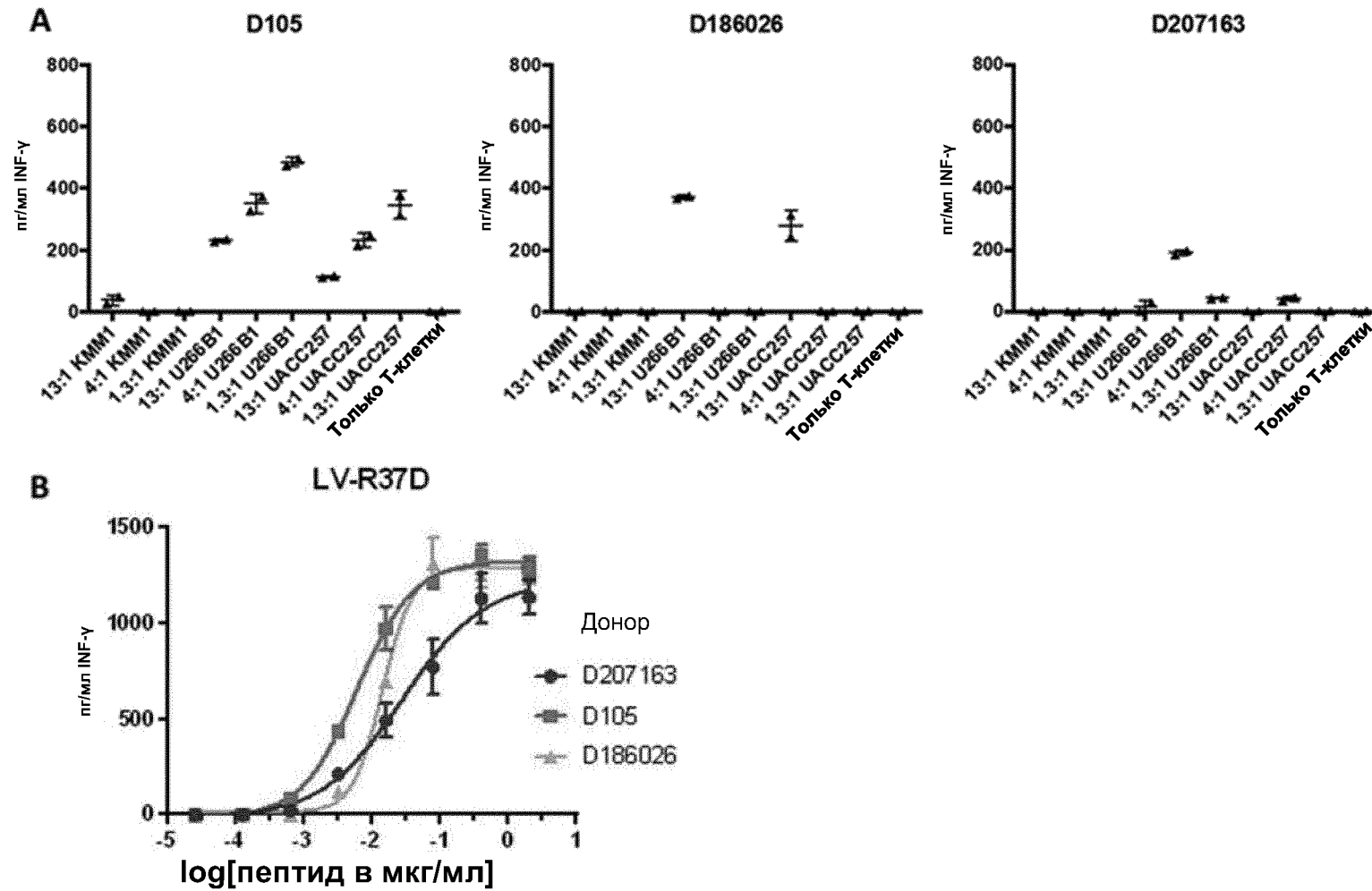
Фигура 32:



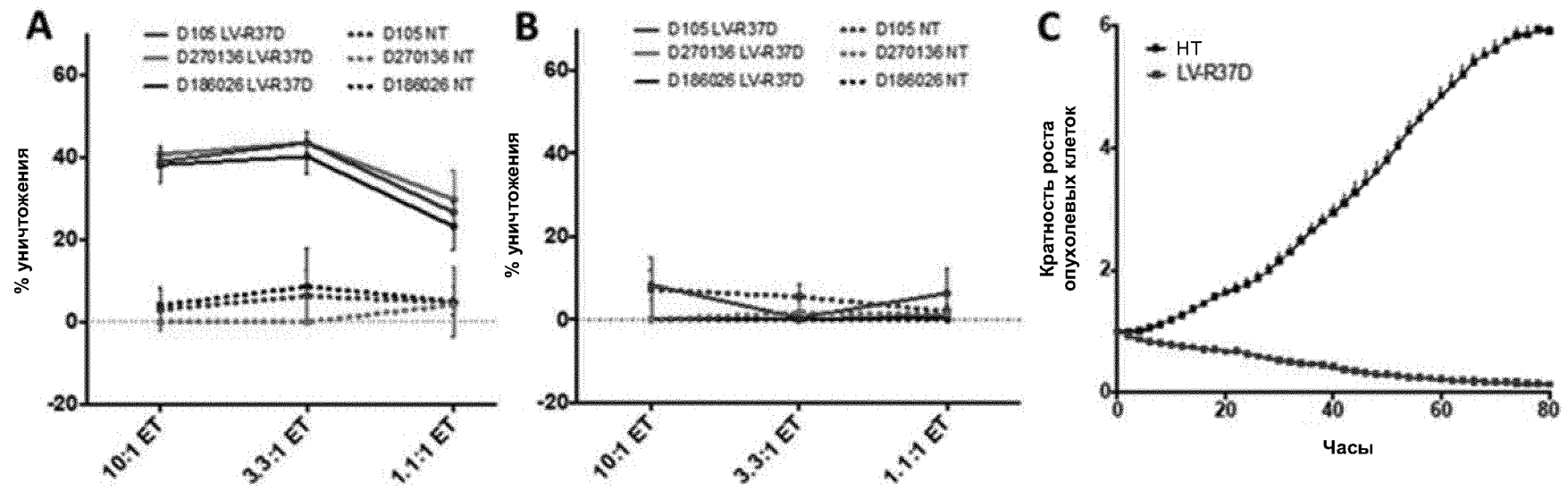
Фигура 33:



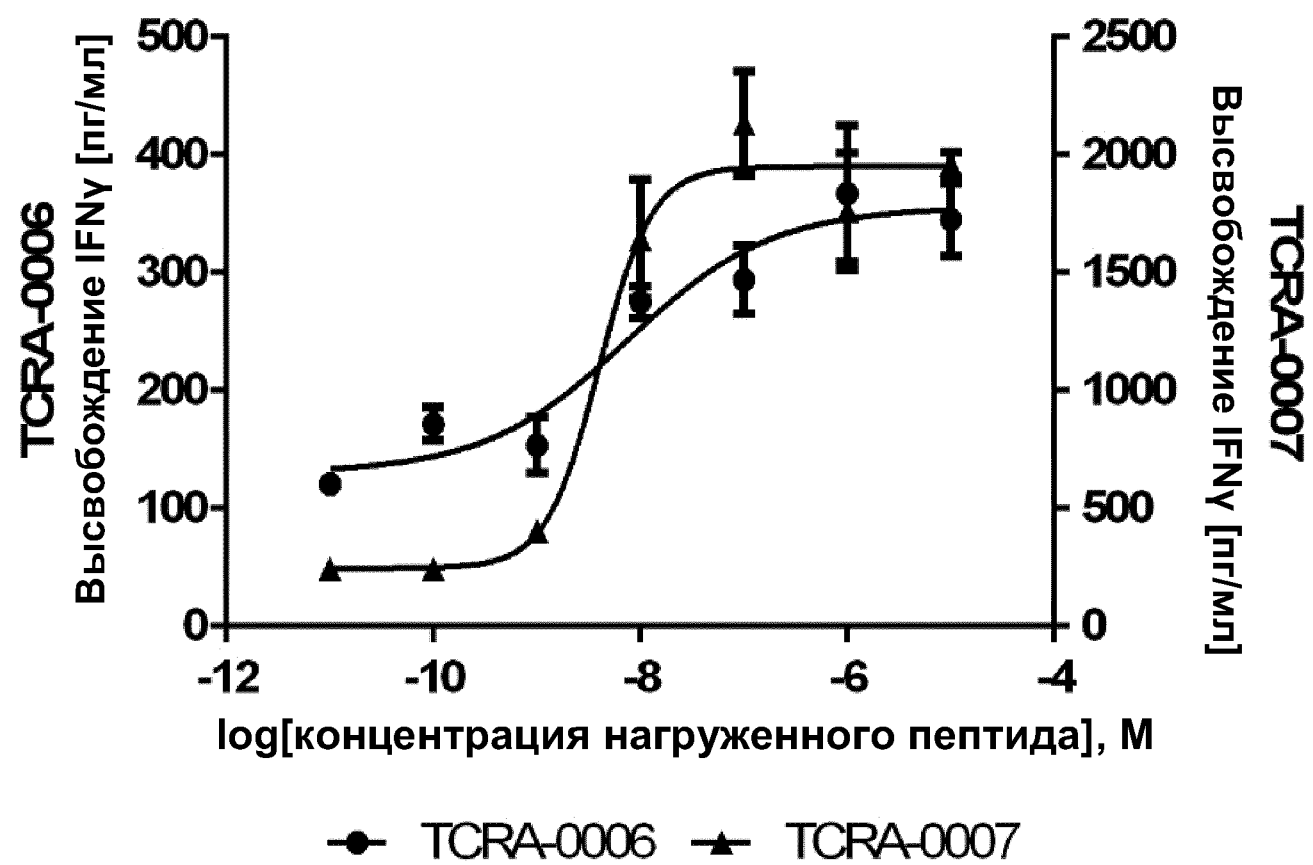
Фигура 34:



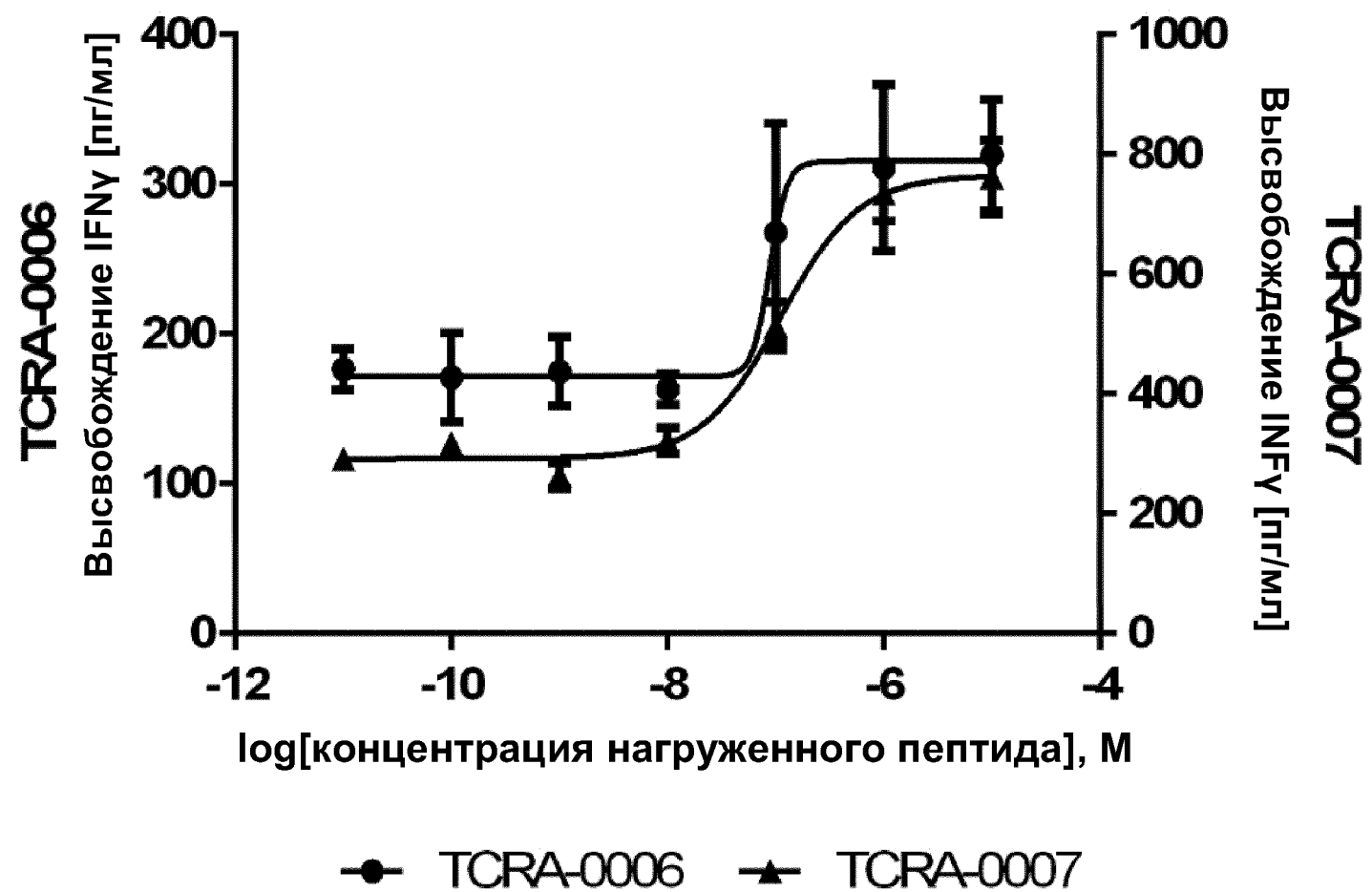
Фигура 35:



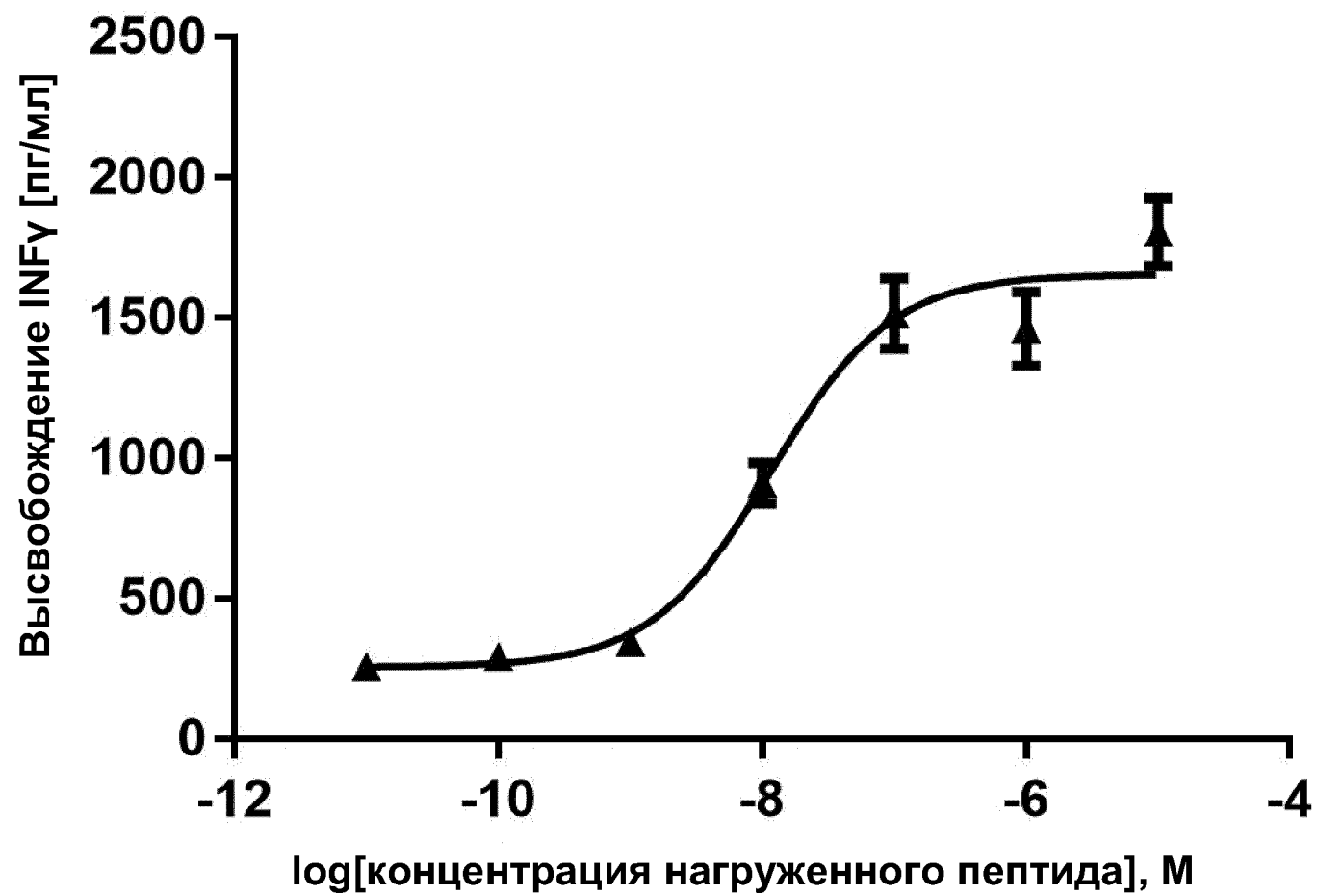
Фигура 36:



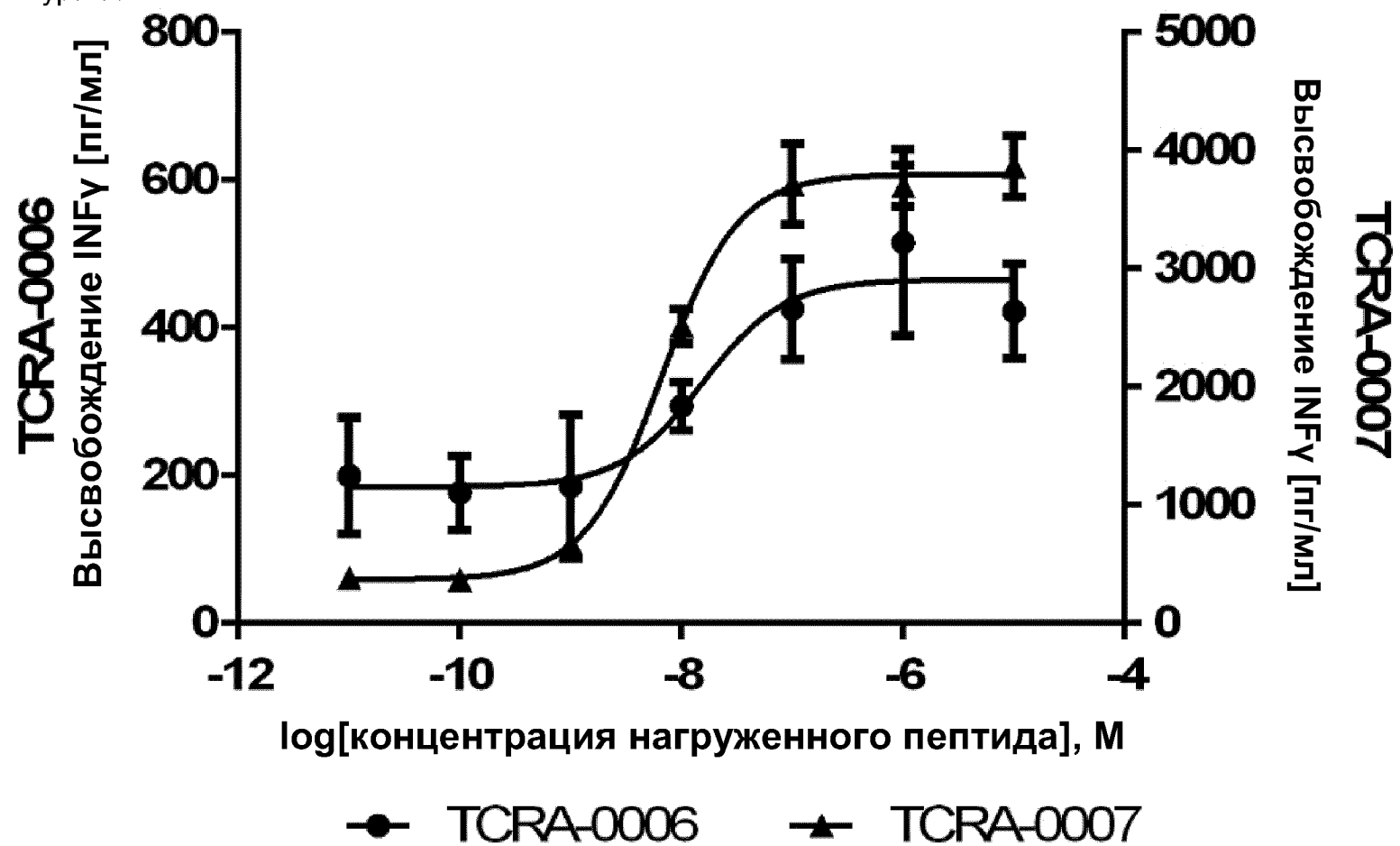
Фигура 37:



Фигура 38:



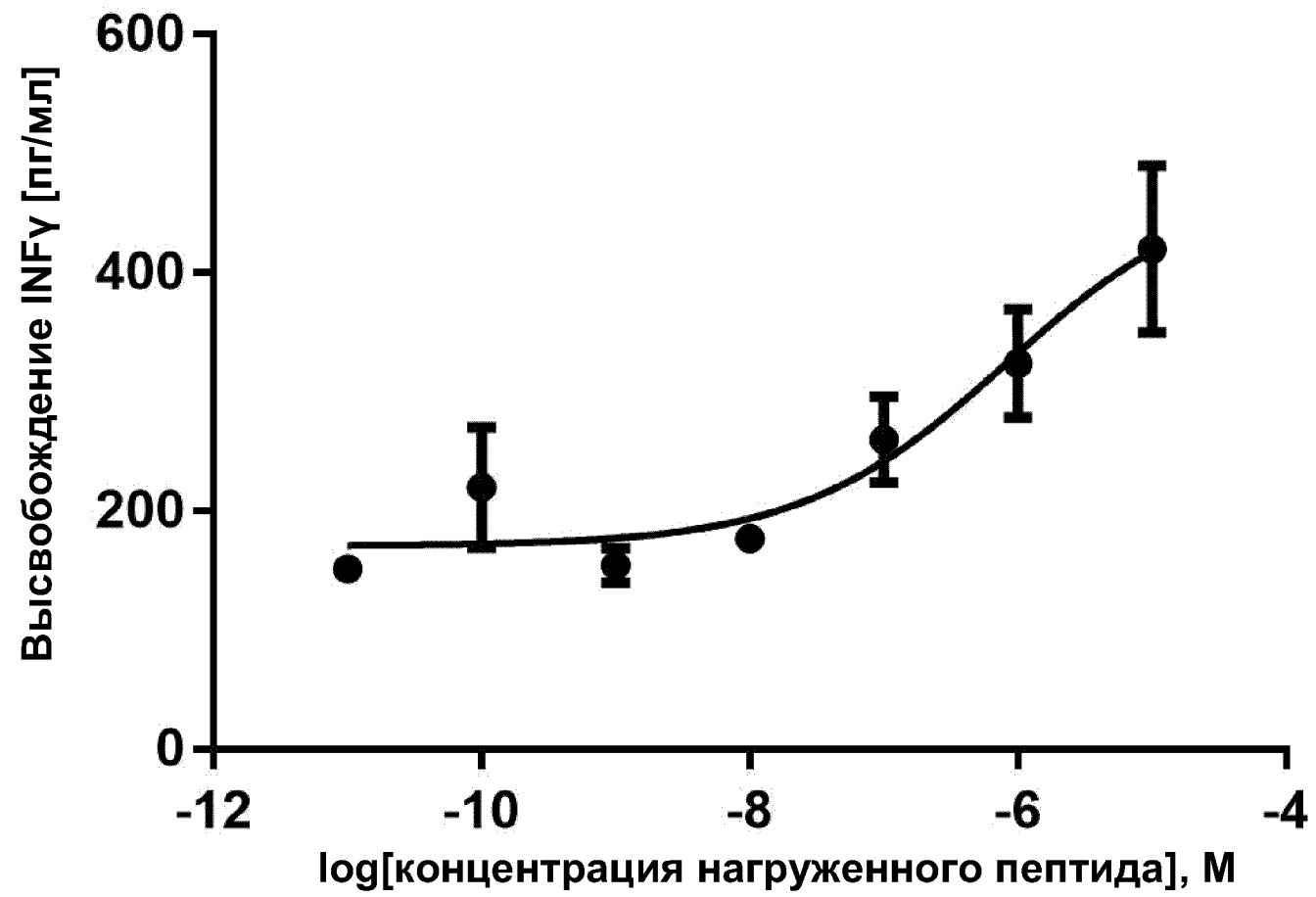
Фигура 39:



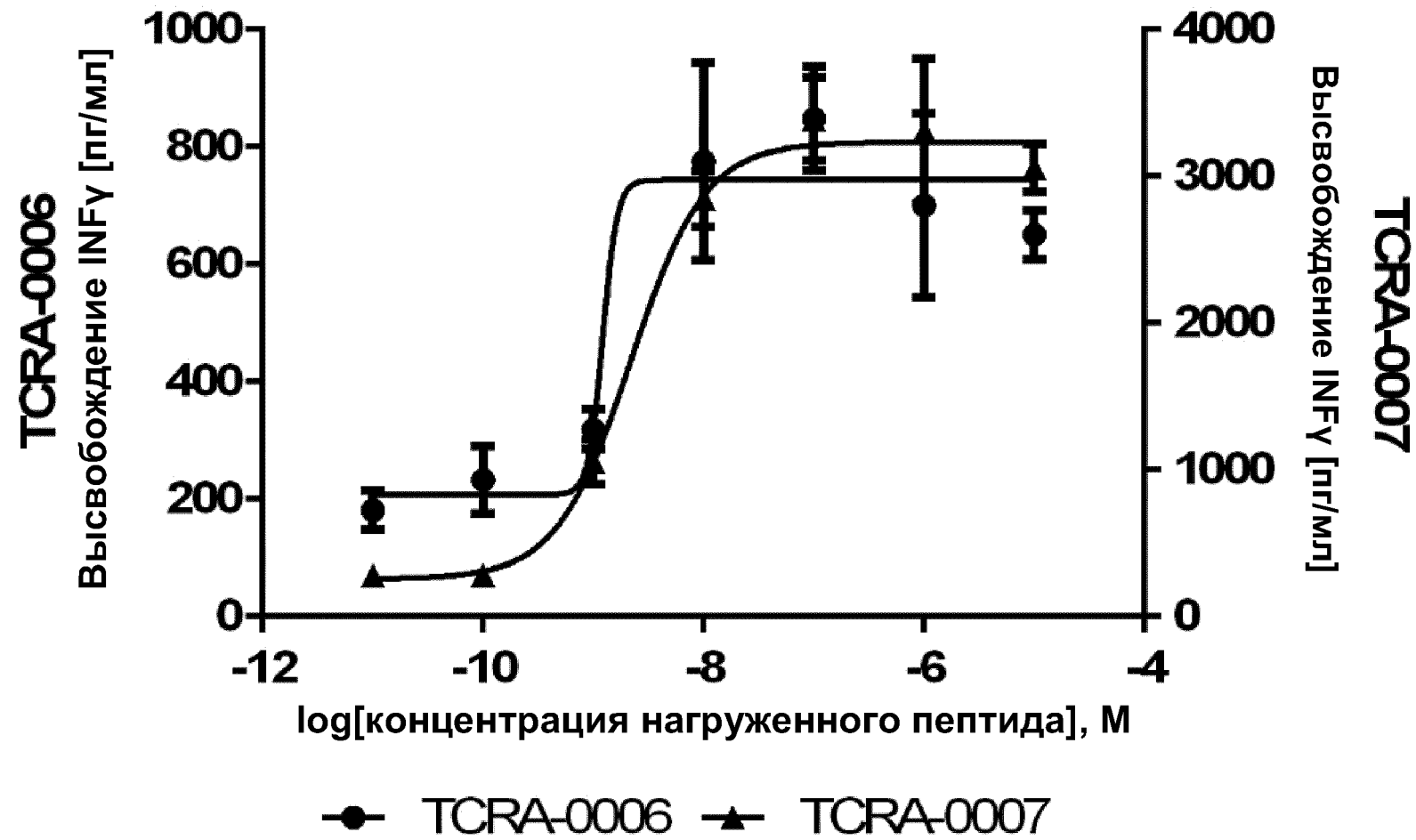
Фигура 40:



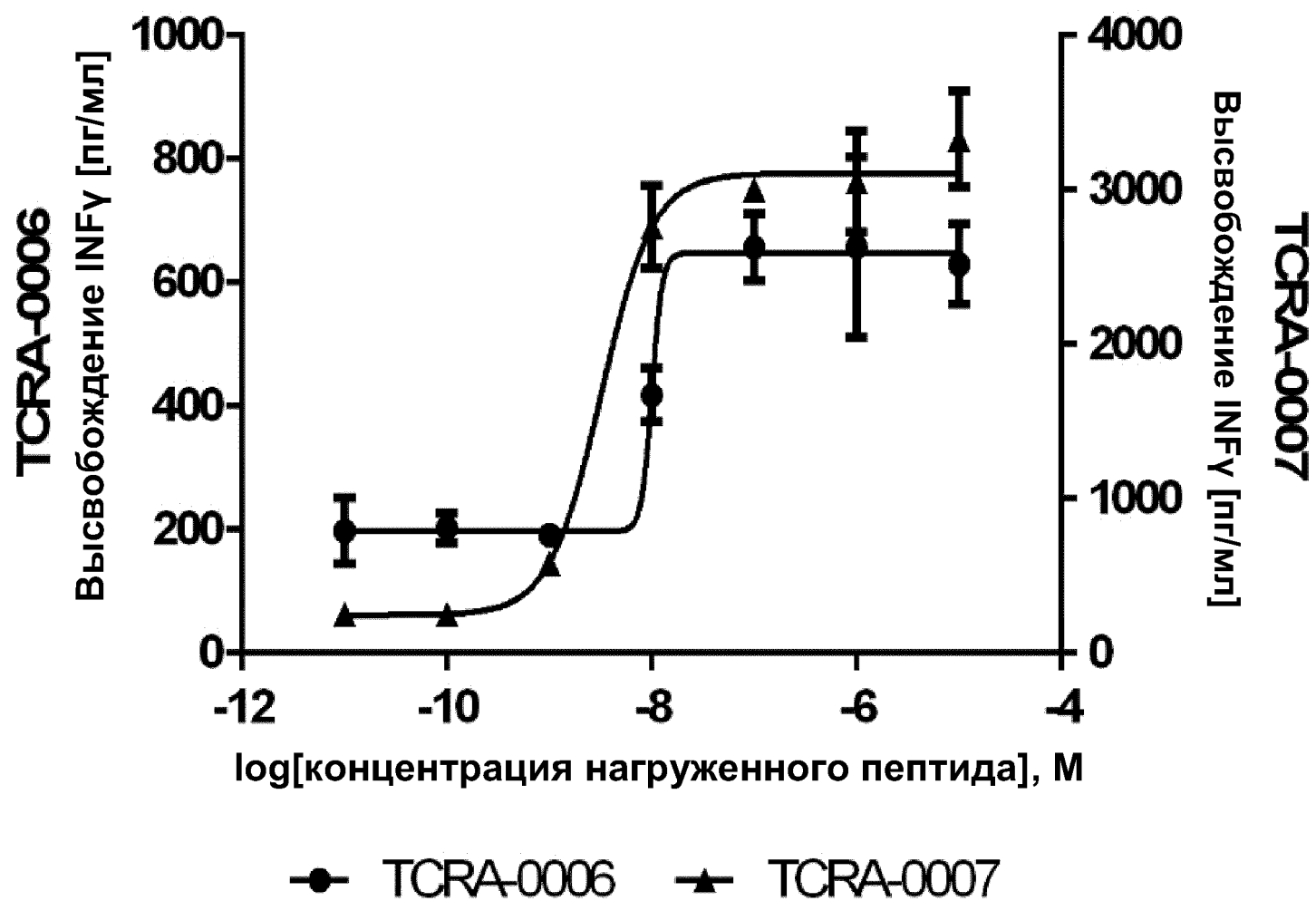
Фигура 41:



Фигура 42:



Фигура 43:



Фигура 44:

