

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991696 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.02.05

(51) Int. Cl. C07K 14/725 (2006.01)  
C07K 16/30 (2006.01)  
C12N 5/16 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.01.12

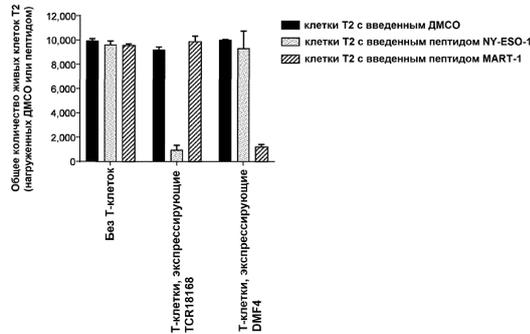
(54) Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С NY-ESO-1, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/446,084  
(32) 2017.01.13  
(33) US  
(86) PCT/US2018/013624  
(87) WO 2018/132739 2018.07.19  
(88) 2018.09.20  
(71) Заявитель:  
ЭЙДЖЕНУС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Ван Дейк Марк (NL), Зиберт Фолькер,  
Мундт Корнелия Анна (DE), Хервитц  
Артур Эндрю, Эксли Марк Эдриан,  
Вулф Бенджамин Джейкоб, Левенталь  
Дэниэл (US), Лалеве Себастьян (FR),  
Масакаян Рид (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены Т-клеточные рецепторы (TCR) (например, TCR, связывающиеся с NY-ESO-1), клетки и фармацевтические композиции, содержащие указанные TCR, нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные TCR, векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения указанных TCR и способы лечения субъекта с использованием указанных TCR.



A1

201991696

201991696

A1

**Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С NY-ESO-1, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/446084, поданной 13 января 2017 года, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

## 1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к Т-клеточным рецепторам (TCR), связывающимся с пептидом NY-ESO-1, и к способам их применения.

## 2. ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] NY-ESO-1 представляет собой опухолеассоциированный антиген, кодируемый геном Cancer/Testis Antigen (раково-семенниковый антиген) 1A или 1B (*CTAG1A* или *CTAG1B*). Он является цитоплазматическим белком, имеющим богатую глицином N-концевую область и гидрофобную C-концевую область. NY-ESO-1 экспрессируется в первичных половых клетках, но не в нормальных соматических тканях. Аберрантная экспрессия NY-ESO-1 была выявлена при многих типах опухолей, таких как меланома, рак предстательной железы, множественная миелома, рак молочной железы и рак легкого. Ввиду своего опухолеспецифичного профиля экспрессии NY-ESO-1 является многообещающей мишенью для лечения рака.

[0004] Соответственно, в данной области техники существует потребность в новых композициях, которые могут распознавать раковые клетки, экспрессирующие NY-ESO-1, и направлять иммунный ответ против таких клеток.

## 3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение относится к TCR (например, TCR, связывающимся с NY-ESO-1), клеткам и фармацевтическим композициям, содержащим указанные TCR, нуклеиновым кислотам, кодирующим указанные TCR, векторам экспрессии и клеткам-хозяевам для получения указанных TCR, и способам лечения субъекта с использованием указанных TCR. TCR, раскрытые в настоящем документе, особенно подходят для направления иммунного ответа против раковых клеток, экспрессирующих NY-ESO-1, и, следовательно, для лечения рака, экспрессирующего NY-ESO-1, у

субъекта.

[0006] Соответственно, в одном из аспектов настоящее изобретение относится к выделенному Т-клеточному рецептору (TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ), содержащую определяющую комплементарность область CDR3 $\alpha$ , где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 или 65. В отдельных вариантах осуществления CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64 или 65. В отдельных вариантах осуществления CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 и 39–60. В отдельных вариантах осуществления CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 и 54.

[0007] В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$  и CDR2 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5 и 6, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6 и 7; 5, 6 и 39; 5, 6 и 40; 5, 6 и 41; 5, 6 и 42; 5, 6 и 43; 5, 6 и 44; 5, 6 и 45; 5, 6 и 46; 5, 6 и 47; 5, 6 и 48; 5, 6 и 49; 5, 6 и 50; 5, 6 и 51; 5, 6 и 52; 5, 6 и 53; 5, 6 и 54; 5, 6 и 55; 5, 6 и 56; 5, 6 и 57; 5, 6 и 58; 5, 6 и 59; или 5, 6 и 60, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 87–91. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3 и 66–86. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 и 80. В отдельных вариантах осуществления выделенный TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93–96, 105–118, 120–123, 125–128 и 408–415. В отдельных вариантах осуществления выделенный TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412.

[0008] В отдельных вариантах осуществления TCR содержит переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую CDR3 $\beta$ , где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления выделенный TCR содержит  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

[0009] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному T-клеточному рецептору (TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую определяющую комплементарность область CDR3 $\beta$ , где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления выделенный TCR содержит  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

[0010] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному T-клеточному рецептору (TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 18. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:

19. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

[0011] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному T-клеточному рецептору (TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

[0012] В отдельных вариантах осуществления любого из аспектов TCR, раскрытого в настоящем документе, TCR содержит переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ), содержащую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

[0013] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному TCR, содержащему переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ), содержащую определяющие комплементарности области CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и

10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно. В отдельных вариантах осуществления V $\alpha$  и V $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 4, 66 и 4, 67 и 4, 68 и 4, 69 и 4, 70 и 4, 71 и 4, 72 и 4, 73 и 4, 74 и 4, 75 и 4, 76 и 4, 77 и 4, 78 и 4, 79 и 4, 80 и 4, 81 и 4, 82 и 4, 83 и 4, 84 и 4, 85 и 4, или 86 и 4, соответственно.

[0014] В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую константную область  $\alpha$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 26 или 92. В отдельных вариантах осуществления константная область  $\alpha$ -цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $\beta$ -цепь, содержащую константную область  $\beta$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16 или 17. В отдельных вариантах осуществления константная область  $\beta$ -цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16.

[0015] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному TCR, содержащему  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93–96, 105–118, 120–123, 125–128 и 408–415, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104.

[0016] В отдельных вариантах осуществления любого из аспектов TCR, раскрытого в настоящем документе,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 13 и 97; 13 и 98; 13 и 99; 13 и 100; 13 и 101; 13 и 102; 13 и 103; 13 и 104; 93 и 14; 93 и 25; 93 и 97; 93 и 98; 93 и 99; 93 и 100; 93 и 101; 93 и 102; 93 и 103; 93 и 104; 94 и 14; 94 и 25; 94 и 97; 94 и 98; 94 и 99; 94 и 100; 94 и 101; 94 и 102; 94 и 103; 94 и 104; 95 и 14; 95 и 25; 95 и 97; 95 и 98; 95 и 99; 95 и 100; 95 и 101; 95 и 102; 95 и 103; 95 и 104; 96 и 14; 96 и 25; 96 и 97; 96 и 98; 96 и 99; 96 и 100; 96 и 101;



102; 409 и 103; 409 и 104; 410 и 14; 410 и 25; 410 и 97; 410 и 98; 410 и 99; 410 и 100; 410 и 101; 410 и 102; 410 и 103; 410 и 104; 411 и 14; 411 и 25; 411 и 97; 411 и 98; 411 и 99; 411 и 100; 411 и 101; 411 и 102; 411 и 103; 411 и 104; 412 и 14; 412 и 25; 412 и 97; 412 и 98; 412 и 99; 412 и 100; 412 и 101; 412 и 102; 412 и 103; 412 и 104; 413 и 14; 413 и 25; 413 и 97; 413 и 98; 413 и 99; 413 и 100; 413 и 101; 413 и 102; 413 и 103; 413 и 104; 414 и 14; 414 и 25; 414 и 97; 414 и 98; 414 и 99; 414 и 100; 414 и 101; 414 и 102; 414 и 103; 414 и 104; 415 и 14; 415 и 25; 415 и 97; 415 и 98; 415 и 99; 415 и 100; 415 и 101; 415 и 102; 415 и 103; или 415 и 104, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 105 и 14; 105 и 25; 110 и 14; 110 и 25; 115 и 14; 115 и 25; 120 и 14; 120 и 25; 125 и 14; 125 и 25; 408 и 14; 408 и 25; 412 и 14; или 412 и 25, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 105 и 14; 110 и 14; 115 и 14; 120 и 14; 125 и 14; 408 и 14; или 412 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления TCR связывается с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2.

[0017] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ) и переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ) Т-клеточного рецептора (TCR), связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где  $V\alpha$  содержит определяющую комплементарность область CDR3 $\alpha$ , где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 или 65. В отдельных вариантах осуществления CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64 или 65. В отдельных вариантах осуществления CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 и 39–60. В отдельных вариантах осуществления CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 и 54.

[0018] В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$  и CDR2 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5 и 6, соответственно. В отдельных

вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6 и 7; 5, 6 и 39; 5, 6 и 40; 5, 6 и 41; 5, 6 и 42; 5, 6 и 43; 5, 6 и 44; 5, 6 и 45; 5, 6 и 46; 5, 6 и 47; 5, 6 и 48; 5, 6 и 49; 5, 6 и 50; 5, 6 и 51; 5, 6 и 52; 5, 6 и 53; 5, 6 и 54; 5, 6 и 55; 5, 6 и 56; 5, 6 и 57; 5, 6 и 58; 5, 6 и 59; или 5, 6 и 60, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 87–91. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3 и 66–86. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 и 80. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93–96, 105–118, 120–123, 125–128 и 408–415. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412.

[0019] В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит CDR3 $\beta$ , где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104.

[0020] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему  $V\alpha$  и  $V\beta$  TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где  $V\beta$  содержит определяющую комплементарность область CDR3 $\beta$ , и где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную

последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

[0021] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему  $V\alpha$  и  $V\beta$  TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 18. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

[0022] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему  $V\alpha$  и  $V\beta$  TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19. В отдельных вариантах осуществления  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

[0023] В отдельных вариантах осуществления любого из аспектов полипептида, раскрытого в настоящем документе,  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , а  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5,

6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

[0024] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему  $V\alpha$  и  $V\beta$  TCR, где  $V\alpha$  содержит определяющие комплементарность области CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , а  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $V\alpha$  и  $V\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 4, 66 и 4, 67 и 4, 68 и 4, 69 и 4, 70 и 4, 71 и 4, 72 и 4, 73 и 4, 74 и 4, 75 и 4, 76 и 4, 77 и 4, 78 и 4, 79 и 4, 80 и 4, 81 и 4, 82 и 4, 83 и 4, 84 и 4, 85 и 4, или 86 и 4, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит константную область  $\alpha$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 26 или 92. В отдельных вариантах осуществления константная область  $\alpha$ -цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 26. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит  $\beta$ -цепь, содержащую константную область  $\beta$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16 или 17. В отдельных вариантах осуществления константная область  $\beta$ -цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16.

[0025] В отдельных вариантах осуществления вышеизложенных аспектов  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93–96, 105–118, 120–123, 125–128 и 408–415, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104. В отдельных

вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 97, 99, 101 и 103.

[0026] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь TCR, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 97, 99, 101 и 103.

[0027] В отдельных вариантах осуществления любого из аспектов полипептида, раскрытого в настоящем документе,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 13 и 97; 13 и 98; 13 и 99; 13 и 100; 13 и 101; 13 и 102; 13 и 103; 13 и 104; 93 и 14; 93 и 25; 93 и 97; 93 и 98; 93 и 99; 93 и 100; 93 и 101; 93 и 102; 93 и 103; 93 и 104; 94 и 14; 94 и 25; 94 и 97; 94 и 98; 94 и 99; 94 и 100; 94 и 101; 94 и 102; 94 и 103; 94 и 104; 95 и 14; 95 и 25; 95 и 97; 95 и 98; 95 и 99; 95 и 100; 95 и 101; 95 и 102; 95 и 103; 95 и 104; 96 и 14; 96 и 25; 96 и 97; 96 и 98; 96 и 99; 96 и 100; 96 и 101; 96 и 102; 96 и 103; 96 и 104; 105 и 14; 105 и 25; 105 и 97; 105 и 98; 105 и 99; 105 и 100; 105 и 101; 105 и 102; 105 и 103; 105 и 104; 106 и 14; 106 и 25; 106 и 97; 106 и 98; 106 и 99; 106 и 100; 106 и 101; 106 и 102; 106 и 103; 106 и 104; 107 и 14; 107 и 25; 107 и 97; 107 и 98; 107 и 99; 107 и 100; 107 и 101; 107 и 102; 107 и 103; 107 и 104; 108 и 14; 108 и 25; 108 и 97; 108 и 98; 108 и 99; 108 и 100; 108 и 101; 108 и 102; 108 и 103; 108 и 104; 109 и 14; 109 и 25; 109 и 97; 109 и 98; 109 и 99; 109 и 100; 109 и 101; 109 и 102; 109 и

103; 109 и 104; 110 и 14; 110 и 25; 110 и 97; 110 и 98; 110 и 99; 110 и 100; 110 и 101; 110 и 102; 110 и 103; 110 и 104; 111 и 14; 111 и 25; 111 и 97; 111 и 98; 111 и 99; 111 и 100; 111 и 101; 111 и 102; 111 и 103; 111 и 104; 112 и 14; 112 и 25; 112 и 97; 112 и 98; 112 и 99; 112 и 100; 112 и 101; 112 и 102; 112 и 103; 112 и 104; 113 и 14; 113 и 25; 113 и 97; 113 и 98; 113 и 99; 113 и 100; 113 и 101; 113 и 102; 113 и 103; 113 и 104; 114 и 14; 114 и 25; 114 и 97; 114 и 98; 114 и 99; 114 и 100; 114 и 101; 114 и 102; 114 и 103; 114 и 104; 115 и 14; 115 и 25; 115 и 97; 115 и 98; 115 и 99; 115 и 100; 115 и 101; 115 и 102; 115 и 103; 115 и 104; 116 и 14; 116 и 25; 116 и 97; 116 и 98; 116 и 99; 116 и 100; 116 и 101; 116 и 102; 116 и 103; 116 и 104; 117 и 14; 117 и 25; 117 и 97; 117 и 98; 117 и 99; 117 и 100; 117 и 101; 117 и 102; 117 и 103; 117 и 104; 118 и 14; 118 и 25; 118 и 97; 118 и 98; 118 и 99; 118 и 100; 118 и 101; 118 и 102; 118 и 103; 118 и 104; 120 и 14; 120 и 25; 120 и 97; 120 и 98; 120 и 99; 120 и 100; 120 и 101; 120 и 102; 120 и 103; 120 и 104; 121 и 14; 121 и 25; 121 и 97; 121 и 98; 121 и 99; 121 и 100; 121 и 101; 121 и 102; 121 и 103; 121 и 104; 122 и 14; 122 и 25; 122 и 97; 122 и 98; 122 и 99; 122 и 100; 122 и 101; 122 и 102; 122 и 103; 122 и 104; 123 и 14; 123 и 25; 123 и 97; 123 и 98; 123 и 99; 123 и 100; 123 и 101; 123 и 102; 123 и 103; 123 и 104; 125 и 14; 125 и 25; 125 и 97; 125 и 98; 125 и 99; 125 и 100; 125 и 101; 125 и 102; 125 и 103; 125 и 104; 126 и 14; 126 и 25; 126 и 97; 126 и 98; 126 и 99; 126 и 100; 126 и 101; 126 и 102; 126 и 103; 126 и 104; 127 и 14; 127 и 25; 127 и 97; 127 и 98; 127 и 99; 127 и 100; 127 и 101; 127 и 102; 127 и 103; 127 и 104; 128 и 14; 128 и 25; 128 и 97; 128 и 98; 128 и 99; 128 и 100; 128 и 101; 128 и 102; 128 и 103; 128 и 104; 408 и 14; 408 и 25; 408 и 97; 408 и 98; 408 и 99; 408 и 100; 408 и 101; 408 и 102; 408 и 103; 408 и 104; 409 и 14; 409 и 25; 409 и 97; 409 и 98; 409 и 99; 409 и 100; 409 и 101; 409 и 102; 409 и 103; 409 и 104; 410 и 14; 410 и 25; 410 и 97; 410 и 98; 410 и 99; 410 и 100; 410 и 101; 410 и 102; 410 и 103; 410 и 104; 411 и 14; 411 и 25; 411 и 97; 411 и 98; 411 и 99; 411 и 100; 411 и 101; 411 и 102; 411 и 103; 411 и 104; 412 и 14; 412 и 25; 412 и 97; 412 и 98; 412 и 99; 412 и 100; 412 и 101; 412 и 102; 412 и 103; 412 и 104; 413 и 14; 413 и 25; 413 и 97; 413 и 98; 413 и 99; 413 и 100; 413 и 101; 413 и 102; 413 и 103; 413 и 104; 414 и 14; 414 и 25; 414 и 97; 414 и 98; 414 и 99; 414 и 100; 414 и 101; 414 и 102; 414 и

103; 414 и 104; 415 и 14; 415 и 25; 415 и 97; 415 и 98; 415 и 99; 415 и 100; 415 и 101; 415 и 102; 415 и 103; или 415 и 104, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 105 и 14; 105 и 25; 110 и 14; 110 и 25; 115 и 14; 115 и 25; 120 и 14; 120 и 25; 125 и 14; 125 и 25; 408 и 14; 408 и 25; 412 и 14; или 412 и 25, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13 и 14; 105 и 14; 110 и 14; 115 и 14; 120 и 14; 125 и 14; 408 и 14; или 412 и 14, соответственно.

[0028] В отдельных вариантах осуществления любого из полипептидов, раскрытых в настоящем документе, TCR связывается с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2.

[0029] В отдельных вариантах осуществления любого полипептида, раскрытого в настоящем документе, полипептид содержит только одну  $\alpha$ -цепь и одну  $\beta$ -цепь. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь является N-концевой относительно  $\beta$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь является C-концевой относительно  $\beta$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления полипептид дополнительно содержит пептидный линкер между  $\alpha$ -цепью и  $\beta$ -цепью. В отдельных вариантах осуществления линкер содержит сайт протеолитического расщепления. В отдельных вариантах осуществления сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином и/или сайт расщепления 2A. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29–31 и 131–133. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 32–38, 130 и 134–140. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A содержит сайт расщепления пептидом 2A тешовируса-1 свиней (P2A). В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления P2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134. В отдельных вариантах осуществления сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином

и сайт расщепления 2A. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132, а сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134.

[0030] В отдельных вариантах осуществления вышеупомянутых аспектов полипептид дополнительно содержит Gly-Ser на С-конце полипептида. Без намерения ограничить объем настоящего изобретения, такое удлинение выделенного TCR или полипептида фрагментом Gly-Ser может представлять собой след от клонирования, оставленный в результате предшествующей стадии клонирования.

[0031] В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 141-143, 158-161, 176-179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 и 417. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- (i) SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 и 416;
- (ii) SEQ ID NO: 141, 159 и 177; или
- (iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 и 417.

[0032] В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188-191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 и 418-421. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- (i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 и 418;
- (ii) SEQ ID NO: 147, 165 и 183;
- (iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 и 419;
- (iv) SEQ ID NO: 149, 167 и 185;
- (v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 и 420;
- (vi) SEQ ID NO: 153, 171 и 189;
- (vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 и 421;

или

- (viii) SEQ ID NO: 155, 173 и 191.

[0033] В отдельных вариантах осуществления любого из аспектов TCR или полипептида, раскрытых в настоящем документе, TCR представляет собой человеческий TCR (например,

полноразмерный человеческий TCR). В отдельных вариантах осуществления TCR представляет собой полноразмерный TCR, растворимый TCR или одноцепочечный TCR.

[0034] В отдельных вариантах осуществления пептид представлен в контексте HLA-A\*0201. В отдельных вариантах осуществления, когда TCR экспрессируется на поверхности T-клетки, T-клетка активируется при совместном культивировании со второй клеткой, экспонирующей пептид, представленный в контексте HLA-A\*0201. В отдельных вариантах осуществления T-клетка демонстрирует (a) повышенную поверхностную экспрессию CD69, (b) повышенную поверхностную экспрессию CD25, (c) повышенную поверхностную экспрессию CD107a, (d) повышенную секрецию IFN $\gamma$  или (e) повышенную активацию ядерного фактора активированных T-клеток (NFAT) при совместном культивировании со второй клеткой, экспонирующей пептид, представленный в контексте HLA-A\*0201. В отдельных вариантах осуществления T-клетка вызывает апоптоз или гибель второй клетки, экспонирующей пептид, представленный в контексте HLA-A\*0201.

[0035] В отдельных вариантах осуществления TCR или полипептид конъюгирован с эффекторным фрагментом. В отдельных вариантах осуществления эффекторный фрагмент представляет собой цитотоксический агент, цитостатический агент, токсин, радионуклид, детектируемую метку или связывающий фрагмент. В отдельных вариантах осуществления связывающий фрагмент представляет собой антитело. В отдельных вариантах осуществления связывающий фрагмент представляет собой Fc-область антитела.

[0036] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, содержащему:

(a) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую V $\alpha$ , и/или вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую V $\beta$ ; или

(b) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую  $\alpha$ -цепь, и/или вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую  $\beta$ -цепь

TCR, раскрытого в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления первая и вторая последовательности нуклеиновой кислоты находятся внутри рамки.

[0037] В отдельных вариантах осуществления первая последовательность нуклеиновой кислоты является 5'-концевой относительно второй последовательности нуклеиновой кислоты. В

отдельных вариантах осуществления первая последовательность нуклеиновой кислоты является 3'-концевой относительно второй последовательности нуклеиновой кислоты. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно содержит третью последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидный линкер между первой и второй последовательностями нуклеиновой кислоты, где первая, вторая и третья последовательности нуклеиновой кислоты находятся внутри рамки. В отдельных вариантах осуществления линкер содержит сайт протеолитического расщепления. В отдельных вариантах осуществления сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином и/или сайт расщепления 2A. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29-31 и 131-133. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 32-38, 130 и 134-140. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A содержит сайт расщепления пептидом 2A тешовируса-1 свиней (P2A). В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления P2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134. В отдельных вариантах осуществления сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином и сайт расщепления 2A. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132, а сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно содержит последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Gly-Ser, являющийся 3'-концевым относительно первой и второй последовательности нуклеиновой кислоты.

[0038] В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид кодирует аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 141-143, 158-161, 176-179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 и 417. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид кодирует аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- (i) SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 и 416;
- (ii) SEQ ID NO: 141, 159 и 177; или
- (iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 и 417.

[0039] В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид кодирует аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188-191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 и 418-421. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид кодирует аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- (i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 и 418;
- (ii) SEQ ID NO: 147, 165 и 183;
- (iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 и 419;
- (iv) SEQ ID NO: 149, 167 и 185;
- (v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 и 420;
- (vi) SEQ ID NO: 153, 171 и 189;
- (vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 и 421;

или

- (viii) SEQ ID NO: 155, 173 и 191.

[0040] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному полинуклеотиду, кодирующему полипептид полипептида, раскрытого в настоящем документе.

[0041] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному вектору, содержащему полинуклеотид, раскрытый в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор, выбранный из группы, состоящей из лентивирусного вектора, ретровирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора и бакуловирусного вектора.

[0042] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к сконструированной клетке, содержащей полинуклеотид или вектор, раскрытые в настоящем документе. В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к сконструированной клетке, презентующей TCR, раскрытый в настоящем документе, на своей поверхности. В отдельных вариантах осуществления клетка экспрессирует TCR. В отдельных вариантах осуществления клетка представляет собой человеческий лимфоцит. В отдельных вариантах осуществления клетка выбрана из группы, состоящей из T-клетки, CD8<sup>+</sup> T-клетки, CD4<sup>+</sup> T-клетки, T-клетки, имеющей свойства естественного киллера (NKT-клетки), инвариантной T-клетки, имеющей свойства

естественного киллера (iNKT), связанной со слизистой оболочкой инвариантной Т-клетки (MAiT) и естественной клетки-киллера (NK-клетки).

[0043] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей выделенный TCR, полипептид, полинуклеотид, вектор или сконструированную клетку, раскрытые в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0044] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, включающему культивирование сконструированной клетки, раскрытой в настоящем документе, так что обеспечивается экспрессия полинуклеотида с получением TCR. В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к выделенному TCR, полученному таким способом.

[0045] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения сконструированной клетки, экспрессирующей TCR, связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, включающему приведение клетки в контакт с полинуклеотидом, раскрытым в настоящем документе (например, полинуклеотидом, кодирующим переменную область  $\alpha$ -цепи и/или переменную область  $\beta$ -цепи, раскрытые в настоящем документе, полинуклеотидом, кодирующим  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь TCR, раскрытого в настоящем документе, или вектором, содержащим такой(ие) полинуклеотид(ы)), в условиях, обеспечивающих введение вектора в клетку. В отдельных вариантах осуществления клетка представляет собой человеческий лимфоцит. В отдельных вариантах осуществления клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера (NKT-клетки), инвариантной Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера (iNKT), связанной со слизистой оболочкой инвариантной Т-клетки (MAiT) и естественной клетки-киллера (NK-клетки).

[0046] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу индукции иммунного ответа, направленного на клетку, экспонирующую пептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количество

выделенного TCR, полипептида, полинуклеотида, вектора, сконструированной клетки или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе.

[0047] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества выделенного TCR, полипептида, полинуклеотида, вектора, сконструированной клетки или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе.

[0048] В отдельных вариантах осуществления способов индукции иммунного ответа или способов лечения рака, раскрытых в настоящем документе, указанные TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию вводят внутривенно. В отдельных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту дополнительного терапевтического агента. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический, радиотерапевтический агент или агент, нацеленный на контрольные точки. В отдельных вариантах осуществления агент, нацеленный на контрольные точки, выбран из группы, состоящей из антитела-антагониста к PD-1, антитела-антагониста к PD-L1, антитела-антагониста к PD-L2, антитела-антагониста к CTLA-4, антитела-антагониста к TIM-3, антитела-антагониста к LAG-3, антитела-антагониста к CEACAM1, антитела-антагониста к TIGIT, антитела-агониста к CD137, антитела-агониста к GITR и антитела-агониста к OX40. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к PD-1, где антитело к PD-1 необязательно представляет собой пембролизумаб или ниволумаб. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). В отдельных вариантах осуществления ингибитор выбран из группы, состоящей из эпакадостата, F001287, индоксимода и NLG919. В отдельных вариантах осуществления ингибитор представляет собой эпакадостат. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину. В отдельных вариантах осуществления вакцина содержит пептидный комплекс белка теплового шока (HSPPC), содержащий белок теплового шока в комплексе с антигенным пептидом. В отдельных вариантах осуществления белок теплового

шока представляет собой hsc70 и находится в комплексе с опухолеассоциированным антигенным пептидом. В отдельных вариантах осуществления белок теплового шока представляет собой gp96 и находится в комплексе с опухолеассоциированным антигенным пептидом, где HSPPC происходит из опухоли, полученной от субъекта.

[0049] В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфоцитарный рак, острый миелоидный лейкоз, альвеолярную рабдомиосаркому, рак кости, рак мозга, рак молочной железы, рак заднего прохода, анального канала или аноректальный рак, рак глаза, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак суставов, рак шеи, желчного пузыря или плевры, рак носа, полости носа или среднего уха, рак ротовой полости, рак вульвы, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, миелому (например, хронический миелоидный рак), рак толстой кишки, рак пищевода, рак шейки матки, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, лимфому Ходжкина, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), злокачественную мезотелиому, меланому, множественную миелому, рак носоглотки, неходжкинскую лимфому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, сальника и брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (ПКК)), рак желудочно-кишечного тракта, рак тонкой кишки, рак мягких тканей, рак желудка, карциному, саркому (например, синовиальную саркому, рабдомиосаркому), рак яичка, рак щитовидной железы, рак головы и шеи, рак мочеочника и рак мочевого пузыря. В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой меланому, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак яичника или синовиальную саркому. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой синовиальную саркому или липосаркому (например, миксоидную/круглоклеточную липосаркому). В одном из вариантов осуществления рак представляет собой множественную миелому. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой почечно-клеточную карциному. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой рак яичника.

#### **4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0050] **Фиг. 1** представляет собой серию графиков проточной

цитометрии, демонстрирующих окрашивание клеток АК-D10R3 или клеток АК-D10R3, экспрессирующих TCR18168с, с использованием меченого APC антитела против  $\beta$ -цепи мышинового TCR и меченых PE тетрамеров HLA-A\*0201, нагруженных пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), пептидом NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью ГКГС SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) или пептидом отрицательного контроля. Процентная доля тетрамер+ TCR+ клеток приведена на каждом графике.

[0051] **Фиг. 2** представляет собой серию графиков проточной цитометрии, демонстрирующих результаты анализа активации клеток АК-D10R3, экспрессирующих TCR18168с, после совместного культивирования с клетками T2, в которые вводили 50 мкг/мл пептида NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), пептида NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) или пептида отрицательного контроля. На графиках проточной цитометрии ось y показывает окрашивание поверхности TCR, а ось x показывает экспрессию усиленного зеленого флуоресцентного белка (EGFP), возникающую в результате активации репортерной конструкции IL-2-(NFAT)<sub>3</sub>-EGFP или экспрессии маркера активации CD69. Клетки АК-D10R3 без экспрессии TCR использовали в качестве отрицательного контроля. Процентные доли TCR<sup>+</sup>EGFP<sup>+</sup> клеток и TCR<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup> клеток приведены в верхней правой секции каждого графика.

[0052] **Фиг. 3А, 3В, 3С, 3Д и 3Е** представляют собой графики, демонстрирующие результаты исследования, в котором анализировались первичные человеческие Т-клетки от здорового донора, трансфицированные для экспрессии полностью человеческого NY-ESO-1 TCR, TCR18168 или MART-1 TCR DMF4. Трансфицированные Т-клетки культивировали совместно с клетками K562 с введенным пептидом, экспрессирующими HLA-A2 или HLA-B7, в течение 16 часов. Затем измеряли активацию эффекторных клеток (экспрессию CD25 и секрецию IFN $\gamma$ ) и уничтожение клеток-мишеней (активность каспазы-3/7). **Фиг. 3А** представляет собой пару графиков проточной цитометрии, демонстрирующих окрашивание экспрессирующих TCR18168 или экспрессирующих DMF4 Т-клеток с использованием тетрамеров HLA-A\*0201, нагруженных пептидом NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или пептидом MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22). Процентные доли NY-ESO-1 тетрамер-положительных/MART-1 тетрамер-отрицательных клеток приведены в нижней правой секции каждого графика. Процентные доли NY-ESO-1 тетрамер-отрицательных/MART-1

тетрамер-положительных клеток приведены в верхней левой секции каждого графика. Фиг. 3В и 3С представляют собой гистограммы, демонстрирующие процентные доли CD25+ Т-клеток, измеренные с помощью проточной цитометрии после совместного культивирования с клетками-мишенями К562. Как показано на фигурах, в клетки-мишени К562, экспрессирующие HLA-A2 («К562-HLA-A2») или HLA-B7 («К562-HLA-B7»), вводили носитель ДМСО, 0,01, 0,1 или 1 мкМ пептида NY-ESO-1 или 1 мкМ пептида MART-1. Также приведены процентные доли CD25+ Т-клеток без какой-либо стимуляции (базовые уровни активации) или стимулированные антителами к CD3/CD28 (максимальные уровни активации) в отсутствие клеток-мишеней К562. Фиг. 3D и 3E представляют собой гистограммы, демонстрирующие концентрацию IFN $\gamma$ , измеренную с помощью ELISA, в среде, взятой из совместных культур после завершения анализа.

[0053] **Фиг. 4А, 4В и 4С** представляют собой графики, демонстрирующие результаты исследования совместного культивирования, аналогичного исследованию, продемонстрированному на фиг. 3А-3Е. Первичные Т-клетки от другого здорового донора трансфицировали для экспрессии TCR18168 или MART-1 TCR DMF4. Трансфицированные Т-клетки культивировали совместно с мечеными фиолетовым красителем CellTrace™ клетками Т2 с введенным пептидом в течение 16 часов. Были исследованы активация Т-клеток, измеренная по поверхностной экспрессии CD25, и уничтожение клеток-мишеней, измеренное по потере клеток-мишеней. Фиг. 4А и 4В представляют собой гистограммы, демонстрирующие процентные доли CD25+ Т-клеток, измеренные с помощью проточной цитометрии после совместного культивирования с клетками-мишенями Т2 с введенным носителем ДМСО, 1 мкМ пептида NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или 1 мкМ пептида MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22). Также приведены процентные доли CD25+ Т-клеток без какой-либо стимуляции (базовые уровни активации) или стимулированные антителами к CD3/CD28 (максимальные уровни активации) в отсутствие клеток-мишеней Т2. Фиг. 4С представляет собой гистограмму, демонстрирующую общее количество живых клеток Т2 в отсутствие Т-клеток или в присутствии Т-клеток, экспрессирующих TCR18168 или DMF4. Как показано на фигуре, перед исследованием совместного культивирования в клетки Т2 был введен ДМСО, пептид NY-ESO-1 или пептид MART-1.

[0054] **Фиг. 5А и 5В** представляют собой графики,

демонстрирующие результаты исследования, в котором линию TCR $\beta$ -отрицательных репортерных клеток Jurkat-NFAT-люциферазы, трансдуцированных лентивирусным вектором для экспрессии TCR18168, совместно культивировали с экспрессирующими AAD клетками B16 с введенным пептидом в течение 16 часов до проведения анализа. AAD представляет собой химерную молекулу, содержащую домены  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  молекулы HLA-A\*0201, домен  $\alpha 3$  молекулы мышинового H-2D<sup>b</sup> и человеческий  $\beta_2$ -микроглобулин. Фиг. 5А представляет собой гистограмму, демонстрирующую относительные световые единицы, вызванные экспрессирующими TCR18168 репортерными клетками Jurkat, стимулированными фобол-12-миристан-13-ацетатом (PMA) и иономицином (представляющими максимальную экспрессию NFAT-люциферазы), или экспрессирующими AAD клетками B16 с введенным ДМСО, пептидом MART-1, представляющим собой отрицательный контроль, или пептидом NY-ESO-1 (целевой пептид). Фиг. 5В представляет собой линейную диаграмму, демонстрирующую относительные световые единицы, вызванные экспрессирующими TCR18168 репортерными клетками Jurkat, культивированными совместно с экспрессирующими AAD клетками B16, в которые были введены различные концентрации целевого пептида NY-ESO-1, нормированные к средним относительным световым единицам, вызываемым контрольной группой с PMA и иономицином. На оси x показана концентрация пептида, использованная для введения в экспрессирующие AAD клетки B16.

[0055] **Фиг. 6** представляет собой серию графиков проточной цитометрии, демонстрирующих окрашивание клеток АК-D10R3, экспрессирующих химерные TCR TCR18168с, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067, TCR0069, референсный TCR, связывающийся с SSX-2, или TCR-отрицательных клеток АК-D10R3 с использованием меченого APC антитела против  $\beta$ -цепи мышинового TCR и меченых PE (фикоэритрином) тетрамеров HLA-A\*0201, нагруженных пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1). Процентная доля тетрамер+ TCR+ клеток приведена на каждом графике.

[0056] **Фиг. 7** представляет собой серию графиков проточной цитометрии, демонстрирующих анализа активации клеток АК-D10R3, экспрессирующих химерные TCR TCR18168с, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023,

TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 или TCR0069 после совместного культивирования с клетками T2, в которые было введено 50 мкг/мл пептида NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1). Клетки АК-D10R3, экспрессирующие TCR18168с, культивированные совместно с клетками T2 с введенным контрольным пептидом SXX-2 или без пептида, использовали в качестве контролей. На графиках проточной цитометрии ось у показывает окрашивание поверхности TCR, а ось x показывает экспрессию EGFP, возникающую в результате активации репортерной конструкции IL-2-(NFAT)<sub>3</sub>-EGFP в клетках АК-D10R3. Процентные доли TCR+EGFP+ клеток приведены в верхней правой секции каждого графика.

[0057] **фиг. 8А и 8В** представляют собой серию графиков проточной цитометрии, демонстрирующих окрашивание клеток Jurkat, экспрессирующих полностью человеческие TCR TCR18168, TCR0002, TCR0010, TCR0012, TCR0014, TCR0016, TCR0018, TCR0020, TCR0022, TCR0024, TCR0028, TCR0032, TCR0038, TCR0050, TCR0060, TCR0062, TCR0066, TCR0068 или TCR0070, или TCR-отрицательных клеток Jurkat, с использованием меченого APC антитела против человеческого TCR, меченых PE тетрамеров HLA-A\*0201, нагруженных пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), или меченых PE тетрамеров HLA-A\*0201, нагруженных контрольным пептидом SSX-2 KASEKIFYV (SEQ ID NO: 274). Процентная доля TCR+ или тетрамер+ клеток приведена на каждом графике.

[0058] **фиг. 9А-9Н** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент экспрессии маркера активации CD25 после совместного культивирования трансфицированных TCR Т-клеток с клетками T2, в которые были введены различные концентрации целевого пептида NY-ESO-1. Эксперимент проводили при соотношении эффектор:мишень 1:1, показатели регистрировали через 16 часов после высева. Процентные значения активации для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 9А: референсный TCR; фиг. 9В: TCR0002; фиг. 9С: TCR0014; фиг. 9D: TCR0018; фиг. 9Е: TCR0022; фиг. 9F: TCR0028; фиг. 9G: TCR0038; и фиг. 9Н: TCR0070) наносили на график при различных дозах пептидов.

[0059] **фиг. 10А-10Н** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент экспрессии CD107a – маркера цитолитического потенциала и дегрануляции, после совместного культивирования трансфицированных TCR Т-клеток с клетками T2, в которые были введены различные концентрации целевого пептида NY-

ESO-1. Эксперимент проводили при соотношении эффектор:мишень 1:1, показатели регистрировали через 16 часов после высева. Процентные значения активации для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 10А: референсный TCR; фиг. 10В: TCR0002; фиг. 10С: TCR0014; фиг. 10D: TCR0018; фиг. 10Е: TCR0022; фиг. 10F: TCR0028; фиг. 10G: TCR0038; и фиг. 10H: TCR0070) наносили на график при различных дозах пептидов.

[0060] **Фиг. 11А–11Н** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент уничтожения клеток Т2 с введенным пептидом трансфицированными TCR Т-клетками. Эксперимент проводили при соотношении эффектор:мишень 1:1, показатели регистрировали через 16 часов после высева. Рассчитанные значения представляли собой разницу между количеством контрольных клеток-мишеней и количеством конкретных клеток-мишеней в лунке с образцом, деленную на количество контрольных клеток-мишеней (умноженную на 100). Процентные значения уничтожения для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 11А: референсный TCR; фиг. 11В: TCR0002; фиг. 11С: TCR0014; фиг. 11D: TCR0018; фиг. 11Е: TCR0022; фиг. 11F: TCR0028; фиг. 11G: TCR0038; и фиг. 11H: TCR0070) наносили на график при различных дозах пептидов.

[0061] **Фиг. 12А–12Н** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент экспрессии маркера активации CD25 трансфицированными Т-клетками после 16 часов стимуляции фиксированным количеством трансдуцированных HLA-A\*0201 и NY-ESO-1 клеток-мишеней K562, культивированных при указанных соотношениях. Процентные значения активации для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 12А: референсный TCR; фиг. 12В: TCR0002; фиг. 12С: TCR0014; фиг. 12D: TCR0018; фиг. 12Е: TCR0022; фиг. 12F: TCR0028; фиг. 12G: TCR0038; и фиг. 12H: TCR0070) наносили на график при различных соотношениях эффектор/мишень, изменяя количество трансфицированных Т-клеток при поддержании постоянного количества клеток-мишеней.

[0062] **Фиг. 13А–13Н** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент экспрессии CD107a – маркера цитолитического потенциала и дегрануляции, после совместного культивирования трансфицированных TCR Т-клеток с фиксированным количеством трансдуцированных HLA-A\*0201 и NY-ESO-1 клеток-мишеней K562 при указанных соотношениях. Процентные значения активации для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 13А:

референсный TCR; фиг. 13В: TCR0002; фиг. 13С: TCR0014; фиг. 13D: TCR0018; фиг. 13Е: TCR0022; фиг. 13F: TCR0028; фиг. 13G: TCR0038; и фиг. 13Н: TCR0070) наносили на график при различных соотношениях эффектор/мишень, изменяя количество трансфицированных Т-клеток при поддержании постоянного количества клеток-мишеней.

[0063] **фиг. 14А–14Н** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент уничтожения клеток K562, трансдуцированных для экспрессии HLA-A\*0201 и NY-ESO-1 при указанных соотношениях. Рассчитанный процент уничтожения представлял собой разницу между количеством контрольных клеток-мишеней и количеством конкретных клеток-мишеней в лунке образца, деленную на количество контрольных клеток-мишеней (умноженную на 100). Процентные значения уничтожения для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 14А: референсный TCR; фиг. 14В: TCR0002; фиг. 14С: TCR0014; фиг. 14D: TCR0018; фиг. 14Е: TCR0022; фиг. 14F: TCR0028; фиг. 14G: TCR0038; и фиг. 14Н: TCR0070) наносили на график при различных соотношениях эффектор/мишень, изменяя количество трансфицированных Т-клеток при поддержании постоянного количества клеток-мишеней.

[0064] **фиг. 15** представляет собой график, демонстрирующий процентное избирательное уничтожение трансдуцированных HLA-A\*0201 и NY-ESO-1 клеток K562 по сравнению с трансдуцированными HLA-B\*0702 клетками K562 после совместного культивирования с трансфицированными TCR Т-клетками при соотношении эффектор:мишень 5:1.

[0065] **фиг. 16А–16F** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент экспрессии маркера активации CD25 после совместного культивирования трансфицированных TCR Т-клеток с клетками меланомы SLM2-mel, экспрессирующими эндогенные уровни HLA-A\*0201 и NY-ESO-1, при различных соотношениях. Процентные значения активации для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 16А: референсный TCR; фиг. 16В: TCR0002; фиг. 16С: TCR0014; фиг. 16D: TCR0018; фиг. 16Е: TCR0022; и фиг. 16F: TCR0028) наносили на график при различных соотношениях эффектор/мишень, изменяя количество трансфицированных Т-клеток при поддержании постоянного количества клеток-мишеней.

[0066] **фиг. 17А–17F** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент экспрессии CD107a – маркера цитолитического потенциала и дегрануляции, при совместном

культивировании трансфицированных Т-клеток совместно с клетками SLM2-mel при различных соотношениях. Процентные значения активации для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 17А: референсный TCR; фиг. 17В: TCR0002; фиг. 17В: TCR0014; фиг. 17D: TCR0018; фиг. 17Е: TCR0022; и фиг. 17F: TCR0028) наносили на график при различных соотношениях эффектор/мишень, изменяя количество трансфицированных Т-клеток при поддержании постоянного количества клеток-мишеней.

[0067] **фиг. 18А–18F** представляют собой серию графиков, демонстрирующих процент уничтожения клеток меланомы SLM2-mel, экспрессирующих эндогенные уровни пептида HLA-A\*0201 и NY-ESO-1. Значения цитотоксичности для каждого из указанных кандидатов TCR (фиг. 18А: референсный TCR; фиг. 18В: TCR0002; фиг. 18С: TCR0014; фиг. 18D: TCR0018; фиг. 18Е: TCR0022; и фиг. 18F: TCR0028) наносили на график при различных соотношениях эффектор/мишень, изменяя количество трансфицированных Т-клеток при поддержании постоянного количества клеток-мишеней.

[0068] **фиг. 19А–19Е** представляют собой набор тепловых карт, сравнивающих специфичности указанных TCR (фиг. 19А: референсный TCR; фиг. 19В: TCR0001; фиг. 19С: TCR0017; фиг. 19D: TCR0021; фиг. 19Е: TCR0037) с группой 9-мерных пептидов, представляющих собой единичные точечные мутации пептида NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). Каждое положение (за исключением P2 и P9) 9-мерного пептида было заменено одним из 19 различных аминокислотных остатков. Каждый полученный в результате пептид использовали для введения в клетки-мишени T2, которые культивировали совместно с экспрессирующими TCR эффекторными клетками (клетки NY-ESO АК-D10R3). После связывания TCR с полученным мутантным пептидом эффекторные клетки активировали для экспрессии репортера EGFP, который детектировали с помощью FACS. Результаты представлены в виде тепловых карт, на которых каждый блок, представляющий собой замену нативного аминокислотного остатка пептида NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) на горизонтальной оси остатком, указанным на вертикальной оси, заштрихован на шкале до нормированного среднего значения активации (где нормированные значения обрезаны до минимум 0,0 и максимум 1,0). «X» обозначает неисследованных мутантов. Фоновую активацию (без нагруженного пептида) вычитали из всех нагруженных пептидом образцов (измененные и нативные

последовательности).

[0069] **Фиг. 20А–20Е** представляют собой набор гистограмм, сравнивающих профили специфичности указанных TCR (фиг. 20А: референсный TCR; фиг. 20В: TCR0001; фиг. 20С: TCR0017; фиг. 20D: TCR0021; фиг. 20Е: TCR0037), где показаны нормированные средние значения активации для каждого мутантного пептида NY-ESO-1 (черный ромб, «измененный»), как описано для фиг. 19А–19Е, а также для родственного пептида NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) (незакрашенный квадрат, «эпитоп»). Нормированные средние значения активации (обрезанные до максимум 1,0), соответствующие пептидам SEQ ID NO: 275–407, представлены слева направо в порядке последовательного увеличения SEQ ID NO, за исключением значения пептида «эпитоп», соответствующего пептиду NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), который представлен в крайней правой части каждой фигуры. Планки погрешностей (черные) представляют собой стандартную ошибку среднего (SEM).

## 5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0070] Предложены TCR (например, TCR, связывающиеся с NY-ESO-1), клетки и фармацевтические композиции, содержащие указанные TCR, нуклеиновые кислоты, кодирующие указанные TCR, векторы экспрессии и клетки-хозяева для получения указанных TCR, и способы лечения субъекта с использованием указанных TCR. TCR, раскрытые в настоящем документе, особенно подходят для направления иммунного ответа против раковых клеток, экспрессирующих NY-ESO-1, и, следовательно, для лечения рака, экспрессирующего NY-ESO-1, у субъекта.

### 5.1 Определения

[0071] В контексте настоящего документа термины «около» и «приблизительно» при использовании для изменения числового значения или числового диапазона указывают, что предполагаемое значение указанного значения или диапазона допускает отклонения от 5% до 10% выше (например, до от 5% до 10% выше) и от 5% до 10% ниже (например, до от 5% до 10% ниже) значения или диапазона.

[0072] В контексте настоящего документа термин «NY-ESO-1» относится к раково-семенниковому антигену человека, кодируемому геном *CTAG1A* или *CTAG1B*.

[0073] В контексте настоящего документа термины «Т-клеточный рецептор» и «TCR» используются взаимозаменяемо и

относятся к молекулам, содержащим CDR или переменные области  $\alpha\beta$ - или  $\gamma\delta$ -Т-клеточных рецепторов. Примеры TCR включают, не ограничиваясь перечисленным, полноразмерные TCR, антигенсвязывающие фрагменты TCR, растворимые TCR, лишенные трансмембранных и цитоплазматических областей, одноцепочечные TCR, содержащие переменные области TCR, присоединенные гибким линкером, цепи TCR, связанные посредством сконструированной дисульфидной связи, единичные переменные домены TCR, TCR, специфичные к комплексу один пептид-ГКГС, мультиспецифические TCR (включая биспецифические TCR), слитые белки TCR, TCR, содержащие костимулирующие области, человеческий TCR, гуманизированные TCR, химерные TCR, полученные рекомбинантным способом TCR и синтетические TCR. В отдельных вариантах осуществления TCR представляет собой полноразмерный TCR, содержащий полноразмерную  $\alpha$ -цепь и полноразмерную  $\beta$ -цепь. В отдельных вариантах осуществления TCR представляет собой растворимый TCR, лишенный трансмембранной и/или цитоплазматической области (областей). В отдельных вариантах осуществления TCR представляет собой одноцепочечный TCR (оцTCR), содержащий  $V\alpha$  и  $V\beta$ , связанные пептидным линкером, таким как оцTCR, имеющий структуру, как описано в публикации заявки РСТ № WO 2003/020763, WO 2004/033685 или WO 2011/044186, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит трансмембранную область. В отдельном варианте осуществления TCR содержит костимулирующую сигнальную область.

[0074] В контексте настоящего документа термин «полноразмерный TCR» относится к TCR, содержащему димер первой и второй полипептидной цепи, каждая из которых содержит переменную область TCR и константную область TCR, содержащую трансмембранную область TCR и цитоплазматическую область TCR. В отдельных вариантах осуществления полноразмерный TCR содержит одну или две немодифицированные цепи TCR, например, немодифицированные  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - или  $\delta$ -цепи TCR. В отдельных вариантах осуществления полноразмерный TCR содержит одну или две измененные цепи TCR, такие как химерные цепи TCR и/или цепи TCR, содержащие одну или более аминокислотных замен, инсерций или делеций относительно немодифицированной цепи TCR. В отдельных вариантах осуществления полноразмерный TCR содержит зрелую полноразмерную  $\alpha$ -цепь TCR и зрелую полноразмерную  $\beta$ -цепь TCR. В

отдельных вариантах осуществления полноразмерный TCR содержит зрелую полноразмерную  $\gamma$ -цепь TCR и зрелую полноразмерную  $\delta$ -цепь TCR.

[0075] В контексте настоящего документа термин «вариабельная область TCR» относится к части зрелой полипептидной цепи TCR (например,  $\alpha$ -цепи или  $\beta$ -цепи TCR), которая не кодируется геном TRAC для  $\alpha$ -цепей TCR, или геном TRBC1 либо TRBC2 для  $\beta$ -цепей TCR, геном TRDC для  $\delta$ -цепей TCR или геном TRGC1 либо TRGC2 для  $\gamma$ -цепей TCR. В отдельных вариантах осуществления вариабельная область TCR  $\alpha$ -цепи TCR охватывает все аминокислоты зрелого полипептида  $\alpha$ -цепи TCR, которые кодируются геном TRAV и/или TRAJ, а вариабельная область TCR  $\beta$ -цепи TCR охватывает все аминокислоты зрелого полипептида  $\beta$ -цепи TCR, которые кодируется геном TRBV, TRBD и/или TRBJ (см., например, источник *T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки). Вариабельные области TCR обычно содержат каркасные области (FR) 1, 2, 3 и 4 и определяющие комплементарность области (CDR) 1, 2 и 3.

[0076] В контексте настоящего документа термины «вариабельная область  $\alpha$ -цепи» и « $V\alpha$ » используются взаимозаменяемо и относятся к вариабельной области  $\alpha$ -цепи TCR.

[0077] В контексте настоящего документа термины «вариабельная область  $\beta$ -цепи» и « $V\beta$ » используются взаимозаменяемо и относятся к вариабельной области  $\beta$ -цепи TCR.

[0078] Используемый в настоящем документе в контексте TCR термин «CDR» или «определяющая комплементарность область» означает несмежные антигенсвязывающие сайты, находящиеся в вариабельных областях цепи TCR (например,  $\alpha$ -цепи или  $\beta$ -цепи). Эти области были описаны в источниках Lefranc, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136, Lefranc et al., (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212, LeFranc (2001) *T cell receptor Factsbook*, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, Lefranc et al., (2003) *Dev Comp Immunol.* 27(1):55-77, и в Kabat et al., (1991) *Sequences of protein of immunological interest*, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. В отдельных вариантах осуществления CDR определяют в соответствии с системой нумерации IMGT, описанной в источнике Lefranc (1999), цитируемом выше. В отдельных вариантах осуществления CDR определяют в соответствии с системой нумерации согласно Kabat, описанной в

источнике Kabat, цитируемом выше. В отдельных вариантах осуществления CDR определяют эмпирически, например, на основе структурного анализа взаимодействия TCR с родственным антигеном (например, пептидом или комплексом пептид-ГКГС). В отдельных вариантах осуществления CDR  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи TCR определяют в соответствии с различными правилами (например, в соответствии с системами нумерации согласно Kabat или IMGT, или эмпирически, на основе структурного анализа).

[0079] В контексте настоящего документа термин «каркасные аминокислотные остатки» относится к аминокислотам в каркасной области цепи TCR (например,  $\alpha$ -цепи или  $\beta$ -цепи). В контексте настоящего документа термин «каркасная область» или «FR» включает аминокислотные остатки, которые являются частью вариабельной области TCR, но не являются частью CDR.

[0080] В контексте настоящего документа термин «константная область» в отношении TCR относится к части TCR, кодируемой геном TRAC (для  $\alpha$ -цепей TCR), или геном TRBC1 либо TRBC2 (для  $\beta$ -цепей TCR), геном TRDC (для  $\delta$ -цепей TCR) или геном TRGC1 либо TRGC2 (для  $\gamma$ -цепей TCR), необязательно лишенный всей или части трансмембранной области и/или всей или части цитоплазматической области. В отдельных вариантах осуществления константная область TCR не имеет трансмембранной области и цитоплазматической области. Константная область TCR не включает аминокислоты, кодируемые генами TRAV, TRAJ, TRBV, TRBD, TRBJ, TRDV, TRDD, TRDJ, TRGV или TRGJ (см., например, источник *T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки).

[0081] В контексте настоящего документа термины «главный комплекс гистосовместимости» и «ГКГС» используются взаимозаменяемо и относятся к молекуле ГКГС класса I и/или молекуле ГКГС класса II.

[0082] В контексте настоящего документа термин «ГКГС класса I» относится к димеру  $\alpha$ -цепи ГКГС класса I и цепи  $\beta$ 2-микrogлобулина, а термин «ГКГС класса II» относится к димеру  $\alpha$ -цепи ГКГС класса II и  $\beta$ -цепи ГКГС класса II.

[0083] В контексте настоящего документа термин «комплекс пептид-ГКГС» относится к молекуле ГКГС (ГКГС класса I или ГКГС класса II) с пептидом, связанным с известным в данной области техники пептидсвязывающим карманом ГКГС. В отдельных вариантах

осуществления молекула ГКГС представляет собой мембраносвязанный белок, экспрессируемый на поверхности клетки. В отдельных вариантах осуществления молекула ГКГС представляет собой растворимый белок, лишенный трансмембранной или цитоплазматической областей.

[0084] В контексте настоящего документа термин «внеклеточный» в отношении TCR относится к части или частям рекомбинантного трансмембранного белка, расположенным вне клетки.

[0085] В контексте настоящего документа термин «трансмембранный» в отношении цепи TCR относится к части или частям цепи TCR, встроенным в плазматическую мембрану клетки.

[0086] В контексте настоящего документа термин «цитоплазматический» в отношении цепи TCR относится к части или частям цепи TCR, расположенным в цитоплазме клетки.

[0087] В контексте настоящего документа термин «костимулирующая сигнальная область» относится к внутриклеточной части костимулирующей молекулы, отвечающей за опосредование событий внутриклеточной сигнализации.

[0088] «Аффинность связывания» в общем относится к силе общей суммы нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, TCR) и ее партнером по связыванию (например, комплексом пептид-ГКГС). Если не указано иное, в контексте настоящего документа «аффинность связывания» относится к истинной аффинности связывания, которая отражает взаимодействие 1:1 между членами связывающейся пары (например, TCR и комплексом пептид-ГКГС). Аффинность молекулы X к ее партнеру Y в общем можно выразить константой диссоциации ( $K_D$ ). Аффинность может быть измерена и/или выражена несколькими способами, известными в данной области техники, включая, не ограничиваясь перечисленным, равновесную константу диссоциации ( $K_D$ ) и равновесную константу ассоциации ( $K_A$ ).  $K_D$  рассчитывают на основе коэффициента  $k_{off}/k_{on}$ , тогда как  $K_A$  рассчитывают на основе коэффициента  $k_{on}/k_{off}$ .  $k_{on}$  относится к константе скорости ассоциации, например, TCR с комплексом пептид-ГКГС, а  $k_{off}$  относится к константе скорости диссоциации, например, TCR с комплексом пептид-ГКГС.  $k_{on}$  и  $k_{off}$  могут быть определены методами, известными специалисту в данной области техники, такими как использование BIAcore® или KinExA. В контексте настоящего документа термин «более низкая аффинность» относится к более

высокой  $K_D$ .

[0089] В контексте настоящего документа термин «специфически связывается с» относится к способности TCR избирательно связываться с конкретным антигеном (например, определенным пептидом или определенной комбинацией пептид-ГКГС), так, как такое связывание понимается специалистом в данной области техники. Например, TCR, который специфически связывается с антигеном, может связываться с другими антигенами, как правило, с более низкой аффинностью, как определено, например, с помощью VIAcore® или других иммуноанализов, известных в данной области техники (см., например, источник Savage et al., Immunity. 1999, 10(4):485-92, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки). В отдельном варианте осуществления TCR, специфически связывающийся с антигеном, связывается с антигеном с константой ассоциации ( $K_a$ ), которая по меньшей мере в 2 раза, 5 раз, 10 раз, 50 раз, 100 раз, 500 раз, 1000 раз, 5000 раз или 10000 раз превышает  $K_a$ , с которой указанный TCR связывается с другим антигеном. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, специфически связываются с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2.

[0090] В контексте настоящего документа термин «эпитоп» является термином, известным в данной области техники, и относится к ограниченной области антигена (например, пептида или комплекса пептид-ГКГС), с которой может связываться TCR. В отдельных вариантах осуществления эпитоп, с которым связывается TCR, может быть определен, например, с помощью ЯМР-спектроскопии, исследований рентгеновской кристаллографии, анализов ELISA, обмена водорода на дейтерий в сочетании с масс-спектрометрией (например, масс-спектрометрией с применением электроспрея в сочетании с жидкостной хроматографией), проточной цитометрии, картирования мутагенеза (например, картирования сайт-направленного мутагенеза) и/или моделирования структуры. Кристаллизация для проведения рентгеновской кристаллографии может быть выполнена с использованием любого из известных в данной области техники способов (см., например, источники Giegé R et al., (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303, каждый из которых полностью включен в настоящий

документ посредством ссылки). Кристаллы TCR:антиген могут быть изучены с использованием хорошо известных методов дифракции рентгеновских лучей и могут быть уточнены с использованием компьютерного программного обеспечения, такого как X-PLOR (Йельский университет, 1992, разработано Molecular Simulations, Inc.; см., например, источники Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,; U.S. 2004/0014194) и BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323), содержание каждого из указанных источников полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Исследования картирования мутагенеза могут быть выполнены любым способом, известным специалисту в данной области техники. Описание методов мутагенеза, включая методы аланинового сканирования мутагенеза, можно найти, например, в источниках Champe M et al., (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 и Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. В конкретном варианте осуществления эпитоп антигена определяют с использованием исследований аланинового сканирования мутагенеза. В конкретном варианте осуществления эпитоп антигена определяют с использованием обмена водорода на дейтерий в сочетании с масс-спектрометрией. В конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой комплекс пептид-ГКГС. В конкретных вариантах осуществления антиген представляет собой пептид, презентруемый молекулой ГКГС.

[0091] В контексте настоящего документа термины «лечить» и «лечение» относятся к терапевтическим или профилактическим мерам, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления в способах «лечения» используют введение TCR или клетки, экспрессирующей TCR, субъекту, имеющему заболевание или расстройство, или предрасположенному к такому заболеванию или расстройству, для предотвращения, излечения, задержки, уменьшения тяжести или облегчения одного или более симптомов заболевания или расстройства или рецидивирующего заболевания или расстройства, или для продления выживаемости субъекта сверх выживаемости, ожидаемой в отсутствие такого лечения.

[0092] В контексте настоящего документа термин «эффективное количество» в контексте введения терапии субъекту относится к

количеству терапии, позволяющему достичь желаемого профилактического или терапевтического действия.

[0093] В контексте настоящего документа термин «субъект» включает любого человека или животное, не являющееся человеком. В одном из вариантов осуществления субъект представляет собой человека или млекопитающее, не являющееся человеком. В одном из вариантов осуществления субъект представляет собой человека.

[0094] Определение «процента идентичности» двух последовательностей (например, аминокислотных последовательностей или последовательностей нуклеиновых кислот) может быть выполнено с помощью математического алгоритма. Конкретным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения двух последовательностей, является алгоритм, описанный в источнике Karlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264–2268, модифицированный, как описано в источнике Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873–5877, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Такой алгоритм включен в программы NBLAST и XBLAST из источника Altschul SF et al., (1990) J Mol Biol 215: 403, полностью включенного в настоящий документ посредством ссылки. Поиск нуклеотидов с помощью BLAST может быть выполнен с параметрами нуклеотидной программы NBLAST, установленными, например, на значение, равное 100, длину слова, равную 12, для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекуле нуклеиновой кислоты, описанной в настоящем документе. Поиск белков с помощью BLAST может быть выполнен с параметрами программы XBLAST, установленными, например, на значение, равное 50, длину слова, равную 3, для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекуле белка, описанной в настоящем документе. Для получения выравниваний с гэпами для целей сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в источнике Altschul SF et al., (1997) Nuc Acids Res 25: 3389–3402, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки. В качестве альтернативы, для проведения итерационного поиска, который обнаруживает дальнейшее родство молекул, может быть использована PSI BLAST. Тот же источник. При использовании программ BLAST, Gapped BLAST и PSI Blast можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST) (см., например, Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) во всемирной сети,

ncbi.nlm.nih.gov). Другим конкретным неограничивающим примером математического алгоритма, используемого для сравнения последовательностей, является алгоритм, описанный в источнике Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки. Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью пакета программного обеспечения GCG для выравнивания последовательностей. При использовании программы ALIGN для сравнения аминокислотных последовательностей можно использовать таблицу масс остатков PAM120, штраф за длину гэпа, равный 12, и штраф за гэл, равный 4.

[0095] Процент идентичности двух последовательностей может быть определен с использованием методов, аналогичных описанным выше, допуская или не допуская гэпы. При расчете процента идентичности обычно учитываются только точные совпадения.

[0096] В контексте настоящего документа термин «эффекторная часть» относится к компоненту или функциональной группе молекулы, которая увеличивает или уменьшает естественную активность молекулы или придает молекуле новую активность. В отдельных вариантах осуществления эффекторный фрагмент представляет собой связывающий фрагмент. В одном из вариантов осуществления связывающий фрагмент связывается с белком клеточной поверхности. В отдельных вариантах осуществления связывающий фрагмент представляет собой антитело.

[0097] В контексте настоящего документа термины «антитело» и «антитела» включают полноразмерные антитела, антигенсвязывающие фрагменты полноразмерных антител и молекулы, содержащие CDR антител, области VH или области VL. Примеры антител включают моноклональные антитела, полученные рекомбинантным способом антитела, моноспецифические антитела, мультиспецифические антитела (включая биспецифические антитела), человеческие антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела, иммуноглобулины, синтетические антитела, тетрамерные антитела, содержащие две молекулы тяжелой цепи и две молекулы легкой цепи, мономер легкой цепи антитела, мономер тяжелой цепи антитела, димер легкой цепи антитела, димер тяжелой цепи антитела, пара легкой и тяжелой цепей антитела, интратела, гетероконъюгатные антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство, однодоменные антитела, одновалентные антитела, одноцепочечные антитела или одноцепочечные Fvs (scFv), верблюжьи

антитела, аффитела, Fab-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, связанные дисульфидными связями Fvs (sdFv), антиидиотипические (анти-Id) антитела (включая, например, антитела к анти-Id антителам) и антигенсвязывающие фрагменты любых из вышеуказанных. В отдельных вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем документе, относятся к популяциям поликлональных антител. Антитела могут принадлежать к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY), любому классу (например, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> или IgA<sub>2</sub>) или любому подклассу (например, IgG<sub>2a</sub> или IgG<sub>2b</sub>) молекулы иммуноглобулина. В отдельных вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем документе, представляют собой антитела IgG или их класс (например, человеческие IgG<sub>1</sub> или IgG<sub>4</sub>), или их подкласс. В конкретном варианте осуществления антитело представляет собой гуманизированное моноклональное антитело. В еще одном конкретном варианте осуществления антитело представляет собой человеческое моноклональное антитело.

## 5.2 T-клеточные рецепторы

[0098] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к TCR, связывающимся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), или его вариантом с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). В отдельных вариантах осуществления TCR специфически связывается с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), или его вариантом с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). В отдельных вариантах осуществления TCR связывается с комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид, состоящий из аминокислотной последовательности SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), или его вариант с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). В отдельных вариантах осуществления TCR специфически связывается с комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), презентруемым молекулой главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). В одном из аспектов настоящее изобретение относится к TCR, связывающемуся с комплексом SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)-HLA-A\*0201 или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201. Аминокислотные последовательности

иллюстративных TCR приведены в таблице 1 в настоящем документе.

**Таблица 1.** Последовательности аминокислот и нуклеиновых кислот иллюстративных TCR\*.

SEQ ID NO:	Описание (последовательности белка, если не указано иное)	Последовательность
3	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR18168	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
4	Вариабельная область $\beta$ -цепи TCR18168	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQPPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRRLTVL
5	CDR1 $\alpha$ TCR18168	VSGNPY
6	CDR2 $\alpha$ TCR18168	YITGDNLV
7	CDR3 $\alpha$ TCR18168	RELYSGAGSYQLT
8	CDR1 $\beta$ TCR18168	SQVTM
9	CDR2 $\beta$ TCR18168	ANQGSEA
10	CDR3 $\beta$ TCR18168	SVGGAGVTDQY
11	Химерная полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR18168	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQT SFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNL NFQNLVSMGLRILLKLVAGFNLLMTRLRLWSS
12	Химерная полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи TCR18168	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQPPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLE DLRNVTTPKVSLEFESKAEIANKQKATLVCLARGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSR LRVSATFWHNPRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKP VTQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILL GKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
13	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR18168	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVSVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLRLWSS

14	Человеческая полноразмерная последовательность β-цепи TCR18168	QKPSRDICQRGTSLTIIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF
25	Человеческая полноразмерная последовательность β-цепи TCR18168	QKPSRDICQRGTSLTIIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG
15	Константная область α-цепи TCR (TRAC*01)	XIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS, где X представляет собой N, Y, H или D
26	Константная область α-цепи TCR	NIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
16	Константная область β-цепи TCR (TRBC1*01)	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFF PDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF
17	Константная область β-цепи TCR (TRBC2*01)	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG
18	Последовательность α-цепи TCR зародышевой линии TRAV3*01	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAV
19	Последовательность β-цепи TCR зародышевой линии TRBV29-1*01	QKPSRDICQRGTSLTIIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLC

28	Последовательность $\alpha$ -цепь TCR18168-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A- $\beta$ -цепь TCR18168	MASAPI SMLAMLF TLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLCSVGGAGVTD TQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLV SALVLMAMV KRKDF
20	Полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи DMF4	GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSI FNTWLWYKQ DPGEGPVLLIALYKAGELT SNGRLTAQFGITRKDSFL NISASIPSDVGIYFCAGGTGNQFYFGTGTSLTVIPNI QNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANA FNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NL SVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS
21	Полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи DMF4	DAGITQSPRHKV TETGTPVTLRCHQTENHRYMYWYRQ DPGHGLRLIHYSYGVKDTDKGEVSDGYSVSRSKTEDE LLTLESATSSQTSVYFCAISEVGVGQPQHFGDGTRLS ILEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG FFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSAT ILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF
39	CDR3 $\alpha$ TCR18168	AVRELYSGAGSYQLT
40	CDR3 $\alpha$ TCR0002	AVRDIKSGAGSYQLT
41	CDR3 $\alpha$ TCR0010	AVRDSFEGAGSYQLT
42	CDR3 $\alpha$ TCR0012	AVRGLLNGAGSYQLT
43	CDR3 $\alpha$ TCR0014	AVRDLFTGAGSYQLT
44	CDR3 $\alpha$ TCR0016	AVRDGRTGAGSYQLT
45	CDR3 $\alpha$ TCR0018	AVRDLSDGAGSYQLT
46	CDR3 $\alpha$ TCR0020	AVRSSYEGAGRYQLT
47	CDR3 $\alpha$ TCR0022	AVRDDLVGAGSYQLT
48	CDR3 $\alpha$ TCR0024	AVRDQALGAGSYQLT
49	CDR3 $\alpha$ TCR0028	AVRDMANGAGSYQLT
50	CDR3 $\alpha$ TCR0030	AVRDSKAGAGSYQLT
51	CDR3 $\alpha$ TCR0032	AVRDLFCGAGSYQLT
52	CDR3 $\alpha$ TCR0034	AVRDLRGGAGSYQLT
53	CDR3 $\alpha$ TCR0036	AVRDLTTGAGSYQLT
54	CDR3 $\alpha$ TCR0038	AVRDVASGAGSYQLT

55	CDR3 $\alpha$ TCR0050	AVRELYSVAVRYQLT
56	CDR3 $\alpha$ TCR0060	AVRELYSRGVKWLQTL
57	CDR3 $\alpha$ TCR0062	AVRELYSTTFGWQLT
58	CDR3 $\alpha$ TCR0066	AVRELYSALVTYQLT
59	CDR3 $\alpha$ TCR0068	AVRELYSPRLMWQLT
60	CDR3 $\alpha$ TCR0070	AVRELYSATVDYQLT
61	Консенсус 1 CDR3 $\alpha$	AVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> X <sub>9</sub> QLT, где: X <sub>1</sub> представляет собой E, D, G или S, X <sub>2</sub> представляет собой L, I, S, G, D, Q, M или V, X <sub>3</sub> представляет собой Y, K, F, L, R, S, A или T, X <sub>4</sub> представляет собой S, E, N, T, D, V, L, A, C или G, X <sub>5</sub> представляет собой G, V, R, T, A или P, X <sub>6</sub> представляет собой A, G, T, L или R, X <sub>7</sub> представляет собой G, V, F или L, X <sub>8</sub> представляет собой S, R, K, G, T, M или D, и X <sub>9</sub> представляет собой Y или W.
62	Консенсус 2 CDR3 $\alpha$	AVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GAGSYQLT, где: X <sub>1</sub> представляет собой E, D, G или S, X <sub>2</sub> представляет собой L, I, S, G, D, Q, M или V, X <sub>3</sub> представляет собой Y, K, F, L, R, S, A или T, и X <sub>4</sub> представляет собой S, E, N, T, D, V, L, A, C или G.
63	Консенсус 3 CDR3 $\alpha$	AVRELYSX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> QLT, где: X <sub>1</sub> представляет собой G, V, R, T, A или P, X <sub>2</sub> представляет собой A, G, T, L или R, X <sub>3</sub> представляет собой G, V, F или L, X <sub>4</sub> представляет собой S, R, K, G, T, M или D, и X <sub>5</sub> представляет собой Y или W.
64	Консенсус 4 CDR3 $\alpha$	AVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GAGSYQLT, где: X <sub>1</sub> представляет собой D или E, X <sub>2</sub> представляет собой D, L, M, I или V, X <sub>3</sub> представляет собой L, A, K, S, F или Y, и X <sub>4</sub> представляет собой V, N, S, D или T.

65	Консенсус 5 CDR3 $\alpha$	AVRDX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> GAGSYQLT, где: X <sub>1</sub> представляет собой D, L, M, I или V, X <sub>2</sub> представляет собой L, A, K, S или F, и X <sub>3</sub> представляет собой V, N, S, D или T.
66	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0002	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
67	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0010	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDSFEGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
68	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0012	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRGLLNGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
69	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0014	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
70	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0016	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDGRGTGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
71	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0018	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
72	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0020	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRSSYEGAGRYQLTFGKGTK LSVIP
73	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0022	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
74	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0024	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDQALGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
75	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0028	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTK LSVIP

76	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0030	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDSKAGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
77	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0032	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFCGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
78	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0034	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLRGGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
79	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0036	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLTTGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
80	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0038	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTK LSVIP
81	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0050	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSVAVRYQLTFGKGTK LSVIP
82	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0060	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSRGVKWQLTFGKGTK LSVIP
83	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0062	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSTTFGWQLTFGKGTK LSVIP
84	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0066	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSALVTYQLTFGKGTK LSVIP
85	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0068	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSPRLMWQLTFGKGTK LSVIP
86	Вариабельная область $\alpha$ -цепи TCR0070	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIP

87	Консенсус 1 V $\alpha$	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>QLT  FGKGTKLSVIP, где:</p> <p>X<sub>1</sub> представляет собой E, D, G или S,  X<sub>2</sub> представляет собой L, I, S, G, D,  Q, M или V,  X<sub>3</sub> представляет собой Y, K, F, L, R,  S, A или T,  X<sub>4</sub> представляет собой S, E, N, T, D,  V, L, A, C или G,  X<sub>5</sub> представляет собой G, V, R, T, A  или P,  X<sub>6</sub> представляет собой A, G, T, L или  R,  X<sub>7</sub> представляет собой G, V, F или L,  X<sub>8</sub> представляет собой S, R, K, G, T,  M или D, и  X<sub>9</sub> представляет собой Y или W.</p>
88	Консенсус 2 V $\alpha$	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GAGSYQLTFGK  GTKLSVIP, где:</p> <p>X<sub>1</sub> представляет собой E, D, G или S,  X<sub>2</sub> представляет собой L, I, S, G, D,  Q, M или V,  X<sub>3</sub> представляет собой Y, K, F, L, R,  S, A или T, и  X<sub>4</sub> представляет собой S, E, N, T, D,  V, L, A, C или G.</p>
89	Консенсус 3 V $\alpha$	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>QLTFGK  GTKLSVIP, где:</p> <p>X<sub>1</sub> представляет собой G, V, R, T, A  или P,  X<sub>2</sub> представляет собой A, G, T, L или  R,  X<sub>3</sub> представляет собой G, V, F или L,  X<sub>4</sub> представляет собой S, R, K, G, T,  M или D, и  X<sub>5</sub> представляет собой Y или W.</p>

90	Консенсус 4 V $\alpha$	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GAGSYQLTFGK  GTKLSVIP, где:</p> <p>X<sub>1</sub> представляет собой D или E,  X<sub>2</sub> представляет собой D, L, M, I или V,  X<sub>3</sub> представляет собой L, A, K, S, F или Y, и  X<sub>4</sub> представляет собой V, N, S, D или T.</p>
91	Консенсус 5 V $\alpha$	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GAGSYQLTFGK  TKLSVIP, где:</p> <p>X<sub>1</sub> представляет собой D, L, M, I или V,  X<sub>2</sub> представляет собой L, A, K, S или F, и  X<sub>3</sub> представляет собой V, N, S, D или T.</p>
92	Константная область $\alpha$ -цепи TCR (мышинная)	<p>YIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT  MESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQ  DIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL  SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS</p>
93	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR18168 с дополнительным GS на C-конце	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK  LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT  NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS  DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSECDVKLVEKSFET  DTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>
94	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR18168 с дополнительными остатками фурина на C-конце после расщепления	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK  LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT  NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS  DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSECDVKLVEKSFET  DTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA  KR</p>
95	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR18168 с дополнительными остатками фурина на C-конце после расщепления	<p>QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ  YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH  LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK  LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT  NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS  DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSECDVKLVEKSFET  DTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA</p>

96	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR18168 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
97	Человеческая полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи TCR18168 с дополнительным GS на С-конце	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGS
98	Человеческая полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи TCR18168 с дополнительным GS на С-конце	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGGG
99	Человеческая полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи TCR18168 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKR
100	Человеческая полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи TCR18168 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGRAKR
101	Человеческая полноразмерная последовательность $\beta$ -цепи TCR18168 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRA

102	Человеческая полноразмерная последовательность β-цепи TCR18168 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGRA
103	Человеческая полноразмерная последовательность β-цепи TCR18168 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPG
104	Человеческая полноразмерная последовательность β-цепи TCR18168 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQS LTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC LSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGGSGATNF SLLKQAGDVEENPG
105	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0002	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
106	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0002 с дополнительным GS на С-конце	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
107	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0002 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR

108	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0002 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA
109	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0002 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
110	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0014	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
111	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0014 с дополнительным GS на С-конце	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
112	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0014 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
113	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0014 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

114	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0014 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
115	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0018	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLS DGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
116	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0018 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLS DGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
117	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0018 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLS DGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA
118	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0018 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDLS DGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
120	Человеческая полноразмерная последовательность α-цепи TCR0022	QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

121	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0022 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
122	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0022 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA
123	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0022 с дополнительными остатками P2A на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
125	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0028	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
126	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0028 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
127	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0028 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

128	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0028 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
408	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0038	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
409	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0038 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
410	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0038 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA
411	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0038 с дополнительными остатками P2A на С- конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
412	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0070	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

413	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0070 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
414	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0070 с дополнительными остатками фурина на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA
415	Человеческая полноразмерная последовательность $\alpha$ -цепи TCR0070 с дополнительными остатками P2A на С-конце после расщепления	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFH LKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLQNSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
130	Двойной пептид P2A-T2A	ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSLTTCGDVEENPGP
131	Сайт расщепления фурином	$RX_1X_2RS$ , где $X_1$ может представлять собой любую аминокислоту, а $X_2$ представляет собой К или R
132	Сайт расщепления фурином	RAKRS
133	Сайт расщепления фурином	$RX_1X_2RS$ , где $X_1$ представляет собой К или R и $X_2$ представляет собой К или R
134	2A тешовирус-1 свиней (P2A)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
135	Пептид 2A вируса <i>Thosea asigna</i> (T2A)	GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP
136	Пептид 2A вируса ринита лошадей А (E2A)	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
137	Пептид 2A вируса ящура (F2A)	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
138	Пептид 2A вируса цитоплазматического полиэдроза (BmCPV 2A)	GSGDVFRSNYDLLKLCGDIESNPGP
139	Пептид 2A вируса флашерии <i>B. mori</i> (BmIFV 2A)	GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP

140	Двойной пептид P2A-T2A	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
141	Последовательность $\alpha$ -цепь TCR18168-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A- $\beta$ -цепь TCR18168 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b> )	<b>MASAPI SMLAMLF TLSGLRA</b> QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGP <b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b> QKPSRDICQ RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLCVGGAGVTDTOYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFGS
142	Последовательность $\alpha$ -цепь TCR18168-сайт расщепления P2A- $\beta$ -цепь TCR18168 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b> )	<b>MASAPI SMLAMLF TLSGLRA</b> QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP <b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b> QKPSRDICQ RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLCVGGAGVTDTOYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDF

143	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR18168-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR18168 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT  FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLKQAGDVEEN  PGP<b>MLSLLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTS  LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEAT  YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC  SVGGAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFE  PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEV  HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN  PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW  GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV  SALVLMAMVKRKDFGS</p>
146	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR18168-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR18168 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTS  LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEAT  YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC  SVGGAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFE  PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEV  HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN  PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW  GRA DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV  SALVLMAMVKRKDFRKRSGSGATNFSLKQAGDVEENPG  <b>PASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN  PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD  NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC  AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ  LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKT  VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED  TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>
147	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR18168-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR18168 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTS  LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEAT  YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC  SVGGAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFE  PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEV  HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN  PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW  GRA DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV  SALVLMAMVKRKDFRKRSGSGATNFSLKQAGDVEENPG  <b>PASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN  PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD  NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC  AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ  LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKT  VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED  TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>

148	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR18168-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR18168 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVREL YSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS</p>
149	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR18168-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR18168 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVREL YSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSSGS</p>
152	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR18168-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR18168, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS</p>

153	<p>Последовательность β-цепь TCR18168-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR18168, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью и дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFRAKRSRSGGATNFSLLKQAGDVEEN  PG<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>
154	<p>Последовательность β-цепь TCR18168-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR18168, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG<b>MA</b>  <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>
155	<p>Последовательность β-цепь TCR18168-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR18168, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью и дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG<b>MA</b>  <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>

158	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0002-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0002 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNS I I PEDT  FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG  DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ  RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ  GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS  SIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE  VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV  NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA  TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV  SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL  YAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
159	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0002-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0002 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNS I I PEDT  FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG  DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ  RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ  GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS  SIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE  VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV  NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA  TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV  SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL  YAVLV SALVLMAMV KRKDFGS</p>
160	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0002-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0002 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNS I I PEDT  FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN  PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL  TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ  GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC  SVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPEVAVFE  PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV  HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN  PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW  GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV  SALVLMAMV KRKDF</p>

161	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0002-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0002 <math>\beta</math> с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT  FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNF SLLKQAGDVEEN  PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL  TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEAT  YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC  SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFE  PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEV  HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN  PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW  GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV  SALVLMAMVKRKDFGS</p>
164	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0002-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0002 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ  CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES  GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG  GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE  AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSG  VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN  HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA  DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL  VLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNF SLLKQAGDVEENPG  <b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN  PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD  NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC  AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ  LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT  VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED  TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>
165	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0002-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0002 дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ  CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES  GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG  GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE  AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSG  VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN  HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA  DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL  VLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNF SLLKQAGDVEENPG  <b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN  PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD  NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC  AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ  LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT  VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED  TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>

166	<p>Последовательность β-цепь TCR0002-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0002 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPM<b>ASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDI KSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS</p>
167	<p>Последовательность β-цепь TCR0002-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0002 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPM<b>ASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDI KSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSSGS</p>
170	<p>Последовательность β-цепь TCR0002-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0002, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPM<b>ASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS</p>

171	<p>Последовательность β-цепь TCR0002-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0002, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью и дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLT</b>  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFRAKRSRSGGATNFSLLKQAGDVEEN  PG<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>
172	<p>Последовательность β-цепь TCR0002-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0002, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLT</b>  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG<b>MA</b>  <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>
173	<p>Последовательность β-цепь TCR0002-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0002, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью и дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLT</b>  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG<b>MA</b>  <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>

176	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0014 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNS I I PEDT  FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG  DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ  RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ  GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS  SIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE  VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV  NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA  TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV  SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL  YAVLVSALVLMAMVKRKDF</p>
177	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0014 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNS I I PEDT  FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG  DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ  RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ  GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS  SIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE  VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV  NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA  TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV  SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL  YAVLVSALVLMAMVKRKDFGS</p>
178	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0014 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNS I I PEDT  FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN  PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ  RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ  GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS  SIYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE  VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV  NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA  TFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV  SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL  YAVLVSALVLMAMVKRKDF</p>

179	<p>Последовательность <math>\alpha</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления P2A-<math>\beta</math>-цепь TCR0014 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP  LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN  LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA  VRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL  RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKTV  LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT  FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNF SLLKQAGDVEEN  PGP<b>MLSLLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL  TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEAT  YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC  SVGGAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFE  PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEV  HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN  PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW  GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV  SALVLMAMVKRKDFGS</p>
182	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0014 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ  CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES  GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG  GAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE  AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSG  VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN  HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA  DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL  VLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNF SLLKQAGDVEENPG  <b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN  PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD  NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC  AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ  LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKT  VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED  TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>
183	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0014 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ  CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES  GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG  GAGVTD TQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE  AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSG  VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN  HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA  DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL  VLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNF SLLKQAGDVEENPG  <b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN  PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD  NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC  AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ  LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKT  VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED  TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL  LLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p>

184	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0014 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDL FTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS</p>
185	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0014 с дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDL FTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSSGS</p>
188	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0014-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0014, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS</p>

189	<p>Последовательность β-цепь TCR0014-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0014, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью и дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFRAKRSRSGGATNFSLLKQAGDVEEN  PG<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>
190	<p>Последовательность β-цепь TCR0014-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0014, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG<b>MA</b>  <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>
191	<p>Последовательность β-цепь TCR0014-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0014, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью и дополнительным GS на C-конце (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT  IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY  ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS  VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEP  SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVH  SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP  RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTOIVSAEAWG  RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS  ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG<b>MA</b>  <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSVAPEDQVNVAE  GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYIT  GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY  FCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV  YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDSDVYITD  KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIP  EDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF  RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGS</p>

194	<p>Последовательность α-цепь TCR0018-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-β- цепь TCR0018 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDLS DGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL YAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
196	<p>Последовательность α-цепь TCR0018-сайт расщепления P2A-β- цепь TCR0018 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDLS DGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEAT YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
200	<p>Последовательность β-цепь TCR0018-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α- цепь TCR0018 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT IQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN HFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL VLMAMV KRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPG <b>PASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLS DGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>

202	<p>Последовательность β-цепь TCR0018-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0018 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDL SDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLLVK AGFNLLMTRLRLWSS</p>
206	<p>Последовательность β-цепь TCR0018-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0018, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF RILLLVK VAGFNLLMTRLRLWSS</p>
208	<p>Последовательность β-цепь TCR0018-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0018, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MA</b> <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLV KVAGFNLLMTRLRLWSS</p>

212	<p>Последовательность α-цепь TCR0022-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-β- цепь TCR0022 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL YAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
214	<p>Последовательность α-цепь TCR0022-сайт расщепления P2A-β- цепь TCR0022 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEAT YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
218	<p>Последовательность β-цепь TCR0022-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α- цепь TCR0022 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT IQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RN HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL VLMAMV KRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPG <b>PASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>

220	<p>Последовательность β-цепь TCR0022-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0022 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLF T L SGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDD LVGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLM T LRLWSS</p>
224	<p>Последовательность β-цепь TCR0022-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0022, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLF T L SGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLM T LRLWSS</p>
226	<p>Последовательность β-цепь TCR0022-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0022, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MA</b> <b>SAPISMLAMLF T L SGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLM T LRLWSS</p>

230	<p>Последовательность α-цепь TCR0028-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A- β- цепь TCR0028 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL YAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
232	<p>Последовательность α-цепь TCR0028-сайт расщепления P2A- β- цепь TCR0028 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL YAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
236	<p>Последовательность β-цепь TCR0028-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α- цепь TCR0028 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYE ILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF <b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>

238	<p>Последовательность β-цепь TCR0028-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0028 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDM ANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTRLRLWSS</p>
242	<p>Последовательность β-цепь TCR0028-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0028, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSS</p>
244	<p>Последовательность β-цепь TCR0028-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0028, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MA</b> <b>SAPISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTRLRLWSS</p>

248	<p>Последовательность α-цепь TCR0038-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A- β- цепь TCR0038 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRAQSVA</b>QPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDF</p>
250	<p>Последовательность α-цепь TCR0038-сайт расщепления P2A- β- цепь TCR0038 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRAQSVA</b>QPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEAT YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC VGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF</p>
254	<p>Последовательность β-цепь TCR0038-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α- цепь TCR0038 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGG GAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРН HFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPG <b>P</b><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRAQSVA</b>QPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>

256	<p>Последовательность β-цепь TCR0038-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0038 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K E V H S G VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DV ASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTRLRLWSS</p>
260	<p>Последовательность β-цепь TCR0038-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0038, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K E V H SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FC AVR DVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSS</p>
262	<p>Последовательность β-цепь TCR0038-сайт расщепления P2A-α-цепь TCR0038, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K E V H SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MA</b> <b>SAPISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSP ESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTRLRLWSS</p>

416	<p>Последовательность α-цепь TCR0070-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-β- цепь TCR0070 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQ RGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPE VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATL YAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
417	<p>Последовательность α-цепь TCR0070-сайт расщепления P2A-β- цепь TCR0070 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNP LTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDN LVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCA VRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSL TIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEAT YESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFE PSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF</p>
418	<p>Последовательность β-цепь TCR0070-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-α- цепь TCR0070 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>QKPSRDICQRGTSLT IQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN HFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATI ILYEILLGKATLYAVLV SAL VLMAMV KRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPG <b>PASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKT VLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNNSIIPED TFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS</p>

419	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0070-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0070 (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAL VLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MASA</b> <b>PISMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLTVK CTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVREL YSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSK SSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS PESSCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLKLV AGFNLLMTRLRLWSS</p>
420	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0070-сайт расщепления фурином-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0070, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGP<b>MASAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAE GNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYIT GDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALY FCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPESCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTRLRLWSS</p>
421	<p>Последовательность <math>\beta</math>-цепь TCR0070-сайт расщепления P2A-<math>\alpha</math>-цепь TCR0070, с оптимизированной N-концевой лидерной последовательностью (лидерные последовательности выделены <b>жирным</b>)</p>	<p><b>MKSVLLLLTLLVPAHLVAAVIS</b>SQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPI SRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCS VGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W VNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVS ALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP<b>MA</b> <b>SAPI SMLAMLFTLSGLRA</b>QSV AQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVR ELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESCDVKLVEKS FETDTNLNFQNL SVIGFRILLL KVAGFNLLMTRLRLWSS</p>

\*CDR определены в соответствии с системой нумерации IMGT (Lefranc *et al.*, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77.)

**Таблица 2.** Аминокислотные последовательности CDR альфа-цепи иллюстративных TCR NY-ESO-1. \*

V $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR1 $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR2 $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR3 $\alpha$ (SEQ ID NO:)
TCR18168 V $\alpha$ (3)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSGAGSYQL T (39)
TCR0002 V $\alpha$ (66)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDIKSGAGSYQL T (40)
TCR0010 V $\alpha$ (67)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDSFEGAGSYQL T (41)
TCR0012 V $\alpha$ (68)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRGLLNGAGSYQL T (42)
TCR0014 V $\alpha$ (69)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLFTGAGSYQL T (43)
TCR0016 V $\alpha$ (70)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDGRTGAGSYQL T (44)
TCR0018 V $\alpha$ (71)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLSDGAGSYQL T (45)
TCR0020 V $\alpha$ (72)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRSSYEGAGRYQL T (46)
TCR0022 V $\alpha$ (73)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDDLVGAGSYQL T (47)
TCR0024 V $\alpha$ (74)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDQALGAGSYQL T (48)
TCR0028 V $\alpha$ (75)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDMANGAGSYQL T (49)
TCR0030 V $\alpha$ (76)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDSKAGAGSYQL T (50)
TCR0032 V $\alpha$ (77)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLFCGAGSYQL T (51)
TCR0034 V $\alpha$ (78)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLRGGAGSYQL T (52)
TCR0036 V $\alpha$ (79)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLTTGAGSYQL T (53)
TCR0038 V $\alpha$ (80)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDVASGAGSYQL T (54)
TCR0050 V $\alpha$ (81)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSVAVRYQL T (55)
TCR0060 V $\alpha$ (82)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSRGVKWL T (56)
TCR0062 V $\alpha$ (83)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSTTFGWQL T (57)
TCR0066 V $\alpha$ (84)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSALVTYQL T (58)
TCR0068 V $\alpha$ (85)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSPRLMWQL T (59)
TCR0070 V $\alpha$ (86)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSATVDYQL T (60)

\*CDR определены согласно Lefranc *et al.*, Dev Comp Immunol.

2003; 27(1):55-77.

**Таблица 3.** Аминокислотные последовательности CDR бета-цепи иллюстративных TCR NY-ESO-1. \*

V $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR1 $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR2 $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR3 $\beta$ (SEQ ID NO:)
TCR18168 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0002 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0010 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0012 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0014 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0016 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0018 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0020 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0022 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0024 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0028 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0030 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0032 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0034 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0036 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0038 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0050 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0060 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0062 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0066 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0068 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0070 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)

\*CDR определены согласно Lefranc *et al.*, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77.

**Таблица 4.** Аминокислотные последовательности варибельной области иллюстративных TCR NY-ESO-1.

Название химерного TCR	Название человеческого TCR	SEQ ID NO CDR3 $\alpha$	SEQ ID NO V $\alpha$	SEQ ID NO полно размерной человеческой $\alpha$ -цепи	SEQ ID NO V $\beta$	SEQ ID NO полно размерной человеческой $\beta$ -цепи
TCR18168c	TCR18168	39	3	13	4	14
TCR0001	TCR0002	40	66	105	4	14
TCR0009	TCR0010	41	67	Не применимо	4	14
TCR0011	TCR0012	42	68	Не применимо	4	14
TCR0013	TCR0014	43	69	110	4	14
TCR0015	TCR0016	44	70	Не применимо	4	14
TCR0017	TCR0018	45	71	115	4	14
TCR0019	TCR0020	46	72	Не применимо	4	14

TCR0021	TCR0022	47	73	120	4	14
TCR0023	TCR0024	48	74	Не применимо	4	14
TCR0027	TCR0028	49	75	125	4	14
TCR0029	TCR0030	50	76	Не применимо	4	14
TCR0031	TCR0032	51	77	Не применимо	4	14
TCR0033	TCR0034	52	78	Не применимо	4	14
TCR0035	TCR0036	53	79	Не применимо	4	14
TCR0037	TCR0038	54	80	408	4	14
TCR0049	TCR0050	55	81	Не применимо	4	14
TCR0059	TCR0060	56	82	Не применимо	4	14
TCR0061	TCR0062	57	83	Не применимо	4	14
TCR0065	TCR0066	58	84	Не применимо	4	14
TCR0067	TCR0068	59	85	Не применимо	4	14
TCR0069	TCR0070	60	86	412	4	14

**Таблица 5.** Иллюстративные пептидные последовательности.

SEQ ID NO:	Описание	Аминокислотная последовательность
1	NY-ESO-1 <sub>157-165</sub>	SLLMWITQC
2	Пептид NY-ESO-1 <sub>157-165</sub> с оптимизированной якорной частью	SLLMWITQV
22	Пептид MART-1 с оптимизированной якорной частью	ELAGIGILTV

[0099] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к TCR, связывающимся с пептидом, состоящим из аминокислоты. CDR TCR, раскрытого в настоящем документе, могут быть определены с использованием любого общепризнанного правила нумерации. Дополнительно или в качестве альтернативы, CDR могут быть определены эмпирически, например, на основе структурного анализа взаимодействия TCR с родственным антигеном (например, пептидом или комплексом пептид-ГКГС).

[00100] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR, связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит одну, две или все три CDR V $\alpha$  или V $\beta$ , раскрытые в таблице 1 в настоящем документе, где CDR определены в соответствии с системой нумерации IMGT, например, как описано в источнике Lefranc M-P (1999), цитируемом выше, и Lefranc M-P *et al.*, (1999) цитируемом выше.

[00101] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR, связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в

SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит одну, две или все три CDR V $\alpha$  или V $\beta$ , раскрытые в таблице 1 в настоящем документе, где CDR определены в соответствии с системой нумерации согласно Kabat, описанной в источнике Kabat, цитируемом выше.

[00102] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR, связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит одну, два или все три CDR V $\alpha$  или V $\beta$ , раскрытые в таблице 1 в настоящем документе, где CDR определены эмпирически, например, на основе структурного анализа взаимодействия TCR с родственным антигеном (например, комплексом пептид-ГКГС).

[00103] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR, связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит одну, две или все три CDR V $\alpha$  или V $\beta$ , раскрытые в таблице 1 в настоящем документе, где каждая CDR определена в соответствии с системой нумерации IMGT или согласно Kabat, или определена эмпирически, например, на основе структурного анализа взаимодействия TCR с родственным антигеном (например, комплексом пептид-ГКГС).

[00104] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , содержащую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и V $\beta$ , содержащую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$  содержат аминокислотные последовательности CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , представленные в SEQ ID NO: 5, 6, и 61; 5, 6, и 62; 5, 6, и 63; 5, 6, и 64; или 5, 6, и 65, соответственно, предпочтительно 5, 6, и 7; 5, 6, и 39; 5, 6, и 40; 5, 6, и 41; 5, 6, и 42; 5, 6, и 43; 5, 6, и 44; 5, 6, и 45; 5, 6, и 46; 5, 6, и 47; 5, 6, и 48; 5, 6, и 49; 5, 6, и 50; 5, 6, и 51; 5, 6, и 52; 5, 6, и 53; 5,

6, и 54; 5, 6, и 55; 5, 6, и 56; 5, 6, и 57; 5, 6, и 58; 5, 6, и 59; или 5, 6, и 60, соответственно, а CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , представленные в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно. В одном из вариантов осуществления каждая CDR определена в соответствии с системой нумерации IMGT. В одном из вариантов осуществления каждая CDR определена в соответствии с системой нумерации согласно Kabat. В одном из вариантов осуществления каждая CDR определена эмпирически, например, на основе структурного анализа взаимодействия TCR с родственным антигеном (например, пептидом или комплексом пептид-ГКГС). В одном из вариантов осуществления каждая CDR независимо определена в соответствии с системой нумерации IMGT или согласно Kabat, или определена эмпирически, например, на основе структурного анализа взаимодействия TCR с родственным антигеном (например, комплексом пептид-ГКГС).

[00105] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит

(a) CDR1 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

(b) CDR2 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и/или

(c) CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61, и/или

(d) CDR1 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или

(e) CDR2 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и/или

(f) CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00106] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или

комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит

(a) CDR1 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

(b) CDR2 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и/или

(c) CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62, и/или

(d) CDR1 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или

(e) CDR2 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и/или

(f) CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00107] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит

(a) CDR1 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

(b) CDR2 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и/или

(c) CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63, и/или

(d) CDR1 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или

(e) CDR2 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и/или

(f) CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00108] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит

(a) CDR1 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

(b) CDR2 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и/или

(c) CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64, и/или

(d) CDR1 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или

(e) CDR2 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и/или

(f) CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00109] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит

(a) CDR1 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

(b) CDR2 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и/или

(c) CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65, и/или

(d) CDR1 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или

(e) CDR2 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и/или

(f) CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00110] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58,

59 и 60.

[00111] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00112] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$  с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 5, 6 и 7; 5, 6 и 39; 5, 6 и 40; 5, 6 и 41; 5, 6 и 42; 5, 6 и 43; 5, 6 и 44; 5, 6 и 45; 5, 6 и 46; 5, 6 и 47; 5, 6 и 48; 5, 6 и 49; 5, 6 и 50; 5, 6 и 51; 5, 6 и 52; 5, 6 и 53; 5, 6 и 54; 5, 6 и 55; 5, 6 и 56; 5, 6 и 57; 5, 6 и 58; 5, 6 и 59; или 5, 6 и 60, соответственно.

[00113] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\beta$ , имеющую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно.

[00114] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и V $\beta$ , имеющую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , и где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ

ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

[00115] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $V\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 или 86. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $V\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 или 86.

[00116] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $V\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $V\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

[00117] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR),

связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 или 86, и V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\alpha$  и V $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 4, 66 и 4, 67 и 4, 68 и 4, 69 и 4, 70 и 4, 71 и 4, 72 и 4, 73 и 4, 74 и 4, 75 и 4, 76 и 4, 77 и 4, 78 и 4, 79 и 4, 80 и 4, 81 и 4, 82 и 4, 83 и 4, 84 и 4, 85 и 4, или 86 и 4, соответственно.

[00118] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит

(a) CDR1 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или

(b) CDR2 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и/или

(c) CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 и 39-60, и/или

(d) CDR1 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или

(e) CDR2 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, и/или

(f) CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00119] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 и 39-60.

[00120] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10.

[00121] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит CDR3 $\alpha$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и CDR3 $\beta$ , содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10. В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит CDR3 $\alpha$  и CDR3 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 39 и 10; 40 и 10; 41 и 10; 42 и 10; 43 и 10; 44 и 10; 45 и 10; 46 и 10; 47 и 10; 48 и 10; 49 и 10; 50 и 10; 51 и 10; 52 и 10; 53 и 10; 54 и 10; 55 и 10; 56 и 10; 57 и 10; 48 и 10; 59 и 10; или 60 и 10, соответственно.

[00122] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2

(например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$  с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 5, 6 и 7; 5, 6 и 39; 5, 6 и 40; 5, 6 и 41; 5, 6 и 42; 5, 6 и 43; 5, 6 и 44; 5, 6 и 45; 5, 6 и 46; 5, 6 и 47; 5, 6 и 48; 5, 6 и 49; 5, 6 и 50; 5, 6 и 51; 5, 6 и 52; 5, 6 и 53; 5, 6 и 54; 5, 6 и 55; 5, 6 и 56; 5, 6 и 57; 5, 6 и 58; 5, 6 и 59; или 5, 6 и 60, соответственно.

[00123] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\beta$ , имеющую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  с аминокислотными последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 8, 9 и 10, соответственно.

[00124] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и V $\beta$ , имеющую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , и где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

[00125] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2

(например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3 и 66–86. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 66. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 67. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 68. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 69. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 70. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 71. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 72. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 74. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 75. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 76. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 77. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 78. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 79. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 80. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую

аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 81. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 82. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 83. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 84. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 85. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 86.

[00126] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 4. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

[00127] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 (например, TCR, связывающемуся с комплексом SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3 и 66-86, и V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или на 100% (например, по меньшей мере на 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO:

4. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $V\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 или 86, и  $V\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

[00128] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ) ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $V\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, полученную из последовательности TRAV3 человеческой зародышевой линии (например, TRAV3\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18). В отдельных вариантах осуществления последовательность TRAV3\*01 зародышевой линии дополнительно содержит N-концевой остаток аланина и/или аминокислотную последовательность RD на C-конце. Одна или более областей, выбранных из каркасной области 1, каркасной области 2, каркасной области 3, CDR1 $\alpha$  и CDR2 $\alpha$  (например, две, три, четыре или пять из указанных областей), могут быть получены из последовательности TRAV3 человеческой зародышевой линии (например, TRAV3\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18). В отдельных вариантах осуществления все из каркасной области 1, каркасной области 2, каркасной области 3, CDR1 $\alpha$  и CDR2 $\alpha$  получены из последовательности TRAV3 человеческой зародышевой линии (например, TRAV3\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18). В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $V\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, полученную из последовательности TRAV3 человеческой зародышевой линии (например, TRAV3\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18), и CDR3 $\alpha$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60.

[00129] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2

(например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, полученную из последовательности TRBV29-1 человеческой зародышевой линии (например, TRBV29-1\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19). В отдельных вариантах осуществления последовательность TRBV29-1\*01 человеческой зародышевой линии дополнительно содержит аминокислотную последовательность SAVIS (SEQ ID NO: 27) на N-конце и/или аминокислотную последовательность SVE на C-конце. Одна или более областей, выбранных из каркасной области 1, каркасной области 2, каркасной области 3, CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$  (например, две, три, четыре или пять из указанных областей), могут быть получены из последовательности TRBV29-1 человеческой зародышевой линии (например, TRBV29-1\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19). В отдельных вариантах осуществления все из каркасной области 1, каркасной области 2, каркасной области 3, CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$  получены из последовательности TRBV29-1 человеческой зародышевой линии (например, TRBV29-1\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19). В отдельных вариантах осуществления TCR содержит V $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, полученную из последовательности TRBV29-1 человеческой зародышевой линии (например, TRBV29-1\*01, например, содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19), и CDR3 $\beta$ , имеющую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

[00130] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 11, 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415. Любая из  $\alpha$ -цепей, раскрытых в настоящем документе (например,  $\alpha$ -цепь, имеющая последовательность, раскрытую в таблице 1), может содержать на своем C-конце: аминокислотную последовательность GS (например, в виде следа от клонирования); часть последовательности

распознавания фурином, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления; и/или часть последовательности распознавания 2A, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь дополнительно содержит часть последовательности распознавания фурином, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления, где часть указанной последовательности распознавания фурином находится на C-конце  $\alpha$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления часть последовательности распознавания фурином содержит аминокислотную последовательность RAKR (SEQ ID NO: 30) или RAKRS (SEQ ID NO: 132). В отдельных вариантах осуществления часть последовательности распознавания фурином содержит аминокислотную последовательность RA. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь дополнительно содержит аминокислотную последовательность GS (например, в виде следа от клонирования на C-конце). В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь дополнительно содержит часть последовательности распознавания 2A, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления, где часть указанной последовательности распознавания 2A находится на C-конце  $\alpha$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления последовательность распознавания 2A выбрана из группы, состоящей из последовательностей, приведенных в таблице 7, необязательно, где сайт расщепления представляет собой пептидную связь, смежную с Pro на C-конце и N-концевую по отношению к нему. В отдельных вариантах осуществления последовательность распознавания 2A получена из P2A (GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 134)), необязательно, где сайт расщепления представляет собой пептидную связь, смежную с Pro на C-конце и N-концевую по отношению к нему.

[00131] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 12, 14, 25 или 97-104. Любая из  $\alpha$ -цепей, раскрытых в настоящем документе (например,  $\beta$ -цепь, имеющая последовательности, раскрытые в таблице 1), может содержать на C-конце  $\beta$ -цепи аминокислотную последовательность GS

(например, в виде следа от клонирования); часть последовательности распознавания фурином, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления; и/или часть последовательности распознавания 2A, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления. В отдельных вариантах осуществления  $\beta$ -цепь дополнительно содержит часть последовательности распознавания фурином, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления, где часть указанной последовательности распознавания фурином находится на C-конце  $\beta$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления часть последовательности распознавания фурином содержит аминокислотную последовательность RAKR (SEQ ID NO: 30) или RAKRS (SEQ ID NO: 132). В отдельных вариантах осуществления часть последовательности распознавания фурином содержит аминокислотную последовательность RA. В отдельных вариантах осуществления  $\beta$ -цепь дополнительно содержит аминокислотную последовательность GS (например, в виде следа от клонирования на C-конце). В отдельных вариантах осуществления  $\beta$ -цепь дополнительно содержит часть последовательности распознавания 2A, являющейся N-концевой относительно сайта расщепления, где часть указанной последовательности распознавания 2A находится на C-конце  $\alpha$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления последовательность распознавания 2A выбрана из группы, состоящей из последовательностей, приведенных в таблице 7, необязательно, где сайт расщепления представляет собой пептидную связь, смежную с Pro на C-конце и N-концевую по отношению к нему. В отдельных вариантах осуществления последовательность распознавания 2A представляет собой P2A (GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 134)), необязательно, где сайт расщепления представляет собой пептидную связь, смежную с Pro на C-конце и N-концевую по отношению к нему.

[00132] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR),

связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 25, соответственно. В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к TCR (например, выделенному TCR), связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2 (например, TCR, связывающемуся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или комплексом SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), где TCR содержит  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь дополнительно содержит аминокислотную последовательность RA, RAKR (SEQ ID NO: 30) или RAKRS (SEQ ID NO: 132) на C-конце, или  $\beta$ -цепь дополнительно содержит аминокислотную последовательность RA, RAKR (SEQ ID NO: 30) или RAKRS (SEQ ID NO: 132) на C-конце.

[00133] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному TCR, содержащему  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104. Помимо зрелой последовательности  $\alpha$ -цепи и/или  $\beta$ -цепи, дополнительные аминокислотные остатки могут быть добавлены на C-конце по меньшей мере одной цепи. Например, может быть добавлен Gly-Ser в виде следа от клонирования. Остатки из сайта расщепления фурином или расщепления 2A (как показано в таблице 7) могут быть добавлены при отщеплении цепи от слитого белка.

[00134] В TCR, раскрытых в настоящем документе, может быть использована любая константная область TCR, полученная от любого вида. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит человеческую константную область  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  или  $\delta$  TCR. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит константную область дикого типа. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит измененную константную область, такую как химерная константная область или константная область, содержащая одну или более

аминокислотных замен, инсерций или делеций относительно константной области дикого типа. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую константную область  $\alpha$ -цепи SEQ ID NO: 15. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую константную область  $\alpha$ -цепи SEQ ID NO: 26. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую константную область  $\alpha$ -цепи SEQ ID NO: 92. В отдельных вариантах осуществления TCR содержит  $\beta$ -цепь, содержащую константную область  $\beta$ -цепи SEQ ID NO: 16 или 17.

[00135] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному TCR, содержащему  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415, и/или  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 и 104. В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному TCR, связывающемуся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, содержащему  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415, и/или  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 и 104. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 и 104. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 13 и 97; 13 и 98; 13 и 99; 13 и 100; 13 и 101; 13 и 102; 13 и 103; 13 и 104; 93 и 14; 93 и 25; 93 и 97; 93 и 98; 93 и 99; 93 и 100; 93 и 101; 93 и 102; 93 и 103; 93 и 104; 94 и 14; 94 и 25; 94 и 97; 94 и 98; 94 и 99; 94 и 100; 94 и 101; 94 и 102; 94 и 103; 94 и 104; 95 и 14; 95 и 25; 95 и 97; 95 и 98; 95 и 99; 95 и 100; 95 и 101; 95 и 102; 95 и 103; 95 и 104; 96 и 14; 96 и 25; 96 и 97; 96 и 98; 96 и 99; 96 и 100; 96 и 101;



102; 409 и 103; 409 и 104; 410 и 14; 410 и 25; 410 и 97; 410 и 98; 410 и 99; 410 и 100; 410 и 101; 410 и 102; 410 и 103; 410 и 104; 411 и 14; 411 и 25; 411 и 97; 411 и 98; 411 и 99; 411 и 100; 411 и 101; 411 и 102; 411 и 103; 411 и 104; 412 и 14; 412 и 25; 412 и 97; 412 и 98; 412 и 99; 412 и 100; 412 и 101; 412 и 102; 412 и 103; 412 и 104; 413 и 14; 413 и 25; 413 и 97; 413 и 98; 413 и 99; 413 и 100; 413 и 101; 413 и 102; 413 и 103; 413 и 104; 414 и 14; 414 и 25; 414 и 97; 414 и 98; 414 и 99; 414 и 100; 414 и 101; 414 и 102; 414 и 103; 414 и 104; 415 и 14; 415 и 25; 415 и 97; 415 и 98; 415 и 99; 415 и 100; 415 и 101; 415 и 102; 415 и 103; или 415 и 104, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 105 и 14; 105 и 25; 110 и 14; 110 и 25; 115 и 14; 115 и 25; 120 и 14; 120 и 25; 125 и 14; 125 и 25; 408 и 14; 408 и 25; 412 и 14; или 412 и 25, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 105 и 14; 110 и 14; 115 и 14; 120 и 14; 125 и 14; 408 и 14; или 412 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 105 и 14, соответственно. В некоторых вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 110 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 115 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 120 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 125 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 408 и 14, соответственно. В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 412 и 14, соответственно.

[00136] TCR, раскрытые в настоящем документе, могут быть использованы в любом структурном формате TCR. Например, в отдельных вариантах осуществления TCR представляет собой полноразмерный TCR, содержащий полноразмерную  $\alpha$ -цепь и полноразмерную  $\beta$ -цепь. Трансмембранные области (и, необязательно, также цитоплазматические области) могут быть удалены из полноразмерного TCR для получения растворимого TCR. Соответственно, в отдельных вариантах осуществления TCR представляет собой растворимый TCR, лишенный трансмембранной и/или цитоплазматической области (областей). Способы получения растворимых TCR хорошо известны в данной области техники. В отдельных вариантах осуществления растворимый TCR содержит сконструированную дисульфидную связь, которая облегчает димеризацию, см., например, патент США № 7329731, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки. В отдельных вариантах осуществления растворимый TCR получают путем слияния внеклеточного домена TCR, описанного в настоящем документе, с другими белковыми доменами, например, с мальтоза-связывающим белком, тиоредоксином, человеческим константным каппа-доменом или лейциновыми молниями, см., например, источник Løset et al., *Front Oncol.* 2014; 4: 378, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки. Также может быть получен одноцепочечный TCR (оцTCR), содержащий  $V\alpha$  и  $V\beta$ , связанные пептидным линкером. Такие оцTCR могут содержать  $V\alpha$  и  $V\beta$ , каждая из которых связана с константной областью TCR. В качестве альтернативы, оцTCR могут содержать  $V\alpha$  и  $V\beta$ , где либо  $V\alpha$ , либо  $V\beta$ , или обе из  $V\alpha$  и  $V\beta$  не связаны с константной областью TCR. Примеры оцTCR описаны в публикациях заявок РСТ №№ WO 2003/020763, WO 2004/033685 и WO 2011/044186, каждая из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, TCR, раскрытые в настоящем документе, могут содержать две полипептидные цепи (например,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь), где цепи были сконструированы так, чтобы каждая из них имела остаток цистеина, который может образовывать межцепочечную дисульфидную связь. Соответственно, в отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат две полипептидные цепи, связанные сконструированной дисульфидной связью. Примеры TCR, имеющих сконструированную дисульфидную связь, описаны в патентах США №№ 8361794 и 8906383, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00137] В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат одну или более цепей (например,  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь), имеющих трансмембранную область. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат две цепи (например,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь), имеющие трансмембранную область. Трансмембранная область может представлять собой эндогенную трансмембранную область этой цепи TCR, вариант эндогенной трансмембранной области или гетерологичную трансмембранную область. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, имеющую эндогенную трансмембранную область.

[00138] В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат одну или более цепей (например,  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь), имеющих цитоплазматическую область. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат две цепи (например,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь), каждая из которых имеет цитоплазматическую область. Цитоплазматическая область может представлять собой эндогенную цитоплазматическую область этой цепи TCR, вариант эндогенной цитоплазматической области или гетерологичную цитоплазматическую область. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат две цепи (например,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь), где обе цепи имеют трансмембранные области, но в одной цепи отсутствует цитоплазматическая область. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат две цепи (например,  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь), где обе цепи имеют эндогенные трансмембранные области, но не имеют эндогенной цитоплазматической области. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, где обе цепи имеют эндогенные трансмембранные области, но не имеют эндогенной цитоплазматической области. В отдельных вариантах осуществления TCR, раскрытые в настоящем документе, содержат костимулирующую сигнальную область из костимулирующей молекулы; см., например, публикации заявок PCT №№: WO 1996/018105, WO 1999/057268 и WO 2000/031239, и патент США № 7052906, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[00139] В отдельных вариантах осуществления TCR, описанные в настоящем документе, связываются с комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид, имеющий аминокислотную последовательность,

представленную в SEQ ID NO: 1 или 2, где ГКГС может представлять собой любой ГКГС. В отдельных вариантах осуществления ГКГС представляет собой человеческий ГКГС. В отдельных вариантах осуществления ГКГС представляет собой молекулу ГКГС класса I, содержащую тяжелую цепь ГКГС класса I (например, HLA-A, HLA-B или HLA-C, включая любые подтипы в любых полиморфных формах) и  $\beta$ 2-микроглобулиновую легкую цепь. В отдельных вариантах осуществления ГКГС представляет собой HLA-A\*0201. В отдельных вариантах осуществления комплекс пептид-ГКГС представляет собой SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)-HLA-A\*0201. В отдельных вариантах осуществления ГКГС представляет собой молекулу ГКГС класса II, содержащую  $\alpha$ -цепь ГКГС класса II (например,  $\alpha$ -цепь HLA-DR, HLA-DQ или HLA-DP, включая любые подтипы в любых полиморфных формах) и  $\beta$ -цепь ГКГС класса II (например,  $\beta$ -цепь HLA-DR, HLA-DQ или HLA-DP, включая любые подтипы в любых полиморфных формах). В отдельных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь ГКГС класса II и  $\beta$ -цепь ГКГС класса II происходят из одного и того же типа (например, HLA-DR, HLA-DQ или HLA-DP).

[00140] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ) и переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ) TCR, слитые вместе. Например, такой полипептид может содержать  $V\alpha$ , N-концевую или C-концевую относительно  $V\beta$ , необязательно, с линкером (например, пептидным линкером) между двумя цепями. Например, в линкере для слитого полипептида  $V\alpha/V\beta$  может быть использован сайт расщепления фурином и/или 2A (выбранный из любой из последовательностей, приведенных в таблице 7), или их комбинации.

[00141] В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь TCR, слитые вместе. Например, такой полипептид может содержать  $\alpha$ -цепь, N-концевую или C-концевую относительно  $\beta$ -цепи, необязательно, с линкером (например, пептидным линкером) между двумя цепями. Например, в линкере для слитого полипептида  $\alpha/\beta$  может быть использован сайт расщепления фурином и/или 2A (выбранный из любой из последовательностей, приведенных в таблице 7), или их комбинации. Например, слитый полипептид может содержать, в направлении от N-конца к C-концу:  $\alpha$ -цепь TCR, сайт расщепления фурином, сайт расщепления 2A и  $\beta$ -цепь TCR. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит, в

направлении от N-конца к C-концу:  $\beta$ -цепь TCR, сайт расщепления фурином, элемент 2A и  $\alpha$ -цепь TCR. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит, в направлении от N-конца к C-концу:  $\alpha$ -цепь TCR, сайт расщепления 2A и  $\beta$ -цепь TCR. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит, в направлении от N-конца к C-концу:  $\beta$ -цепь TCR, элемент 2A и  $\alpha$ -цепь TCR. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит, в направлении от N-конца к C-концу:  $\alpha$ -цепь TCR, сайт расщепления фурином и  $\beta$ -цепь TCR. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит, в направлении от N-конца к C-концу:  $\beta$ -цепь TCR, фуриновый элемент и  $\alpha$ -цепь TCR. Иллюстративные последовательности слитого TCR приведены в таблице 8.

[00142] В еще одном аспекте в настоящем документе предложены TCR, связывающиеся с тем же эпитопом (например, с теми же аминокислотными остатками) пептида, содержащего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 2, с которым связываются TCR или полипептиды, описанные выше. В отдельных вариантах осуществления пептид находится в комплексе с ГКГС, как описано выше (например, HLA-A\*0201). В отдельных вариантах осуществления TCR содержит последовательности, которые в природе не присутствуют в репертуаре TCR зародышевой линии животного или млекопитающего (например, человека) *in vivo*.

### **5.3 Клетки, презентующие T-клеточные рецепторы**

[00143] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к клетке млекопитающего (например, сконструированной клетке млекопитающего) или ее популяции, презентующей TCR, раскрытый в настоящем документе, на своей поверхности. Любая клетка млекопитающего может быть использована для презентации TCR, раскрытого в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления клетка млекопитающего экспрессирует CD3 (например, цепь CD3 $\gamma$ , цепь CD3 $\delta$  и две цепи CD3 $\epsilon$ ). В отдельных вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой человеческую клетку. Эффекторные клетки клеточной иммунной системы особенно подходят для презентации TCR, раскрытого в настоящем документе, поскольку TCR на клеточной поверхности может нацеливать указанные эффекторные клетки на опухолевые клетки, экспрессирующие полипептид NY-ESO-1, тем самым способствуя уничтожению опухолевых клеток. Соответственно, в отдельных вариантах осуществления клетка млекопитающего

представляет собой лимфоцит (например, человеческий лимфоцит), такой как Т-клетка или естественная клетка-киллер (NK-клетка). В отдельных вариантах осуществления лимфоцит представляет собой Т-клетку. Для презентации TCR, раскрытого в настоящем документе, может быть использована любая Т-клетка на любой стадии развития. Например, в отдельных вариантах осуществления Т-клетка выбрана из группы, состоящей из CD8<sup>+</sup> цитотоксической Т-клетки, CD4<sup>+</sup> цитотоксической Т-клетки, CD4<sup>+</sup> хелперной Т-клетки (например, клетки Th1 или Th2), CD4/CD8 дважды положительной Т-клетки, инфильтрирующей опухоль Т-клетки, тимоцита, Т-клетки памяти, наивной Т-клетки и Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера, например, инвариантной Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера. Клетки-предшественники клеточной иммунной системы (например, предшественники Т-лимфоцитов) также подходят для презентации TCR, раскрытого в настоящем документе, поскольку указанные клетки могут дифференцироваться, развиваться или созревать в эффекторные клетки. Соответственно, в отдельных вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой плюрипотентную стволовую клетку (например, эмбриональную стволовую клетку, индуцированную плюрипотентную стволовую клетку), гемопоэтическую стволовую клетку или клетку-предшественник лимфоцита. В отдельных вариантах осуществления гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники лимфоцитов выделяют и/или обогащают, например, из костного мозга, пуповинной крови или периферической крови.

[00144] Клетки могут быть получены из множества источников, включая, не ограничиваясь перечисленным, опухоль, кровь, костный мозг, лимфатический узел, вилочковую железу или другую ткань или жидкость организма, или продукт афереза. В отдельных вариантах осуществления клетки получают от пациента непосредственно после лечения, в результате которого у субъекта остаются функционирующие Т-клетки. В этой связи было отмечено, что после некоторых видов лечения рака, в частности лечения препаратами, нарушающими работу иммунной системы, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно выздоравливают после лечения, качество полученных Т-клеток может быть оптимальным или улучшенным в части их способности к наращиванию *ex vivo*. Аналогичным образом, после манипуляций *ex vivo* с использованием способов, описанных в настоящем документе, указанные клетки могут находиться в предпочтительном состоянии для улучшенного

приживления и наращивания *in vivo*. Таким образом, в отдельных вариантах осуществления клетки собирают из крови, костного мозга, лимфатического узла, вилочковой железы или другой ткани или жидкости организма, или продукта афереза, во время этой фазы восстановления.

[00145] В отдельных вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой популяцию клеток, презентирующих TCR, раскрытый в настоящем документе, на своей поверхности. Популяция клеток может быть гетерогенной или гомогенной. В отдельных вариантах осуществления по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% или 99,9%) популяции представляет собой клетку, как описано в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления популяция является по существу чистой, причем по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% или 99,9%) популяции является гомогенной. В отдельных вариантах осуществления популяция является гетерогенной и содержит смешанную популяцию клеток (например, клетки принадлежат к разным типам, имеют разные стадии развития, происхождение, выделены, очищены или обогащены разными способами, стимулируются разными агентами и/или сконструированы разными способами). В отдельных вариантах осуществления клетки представляют собой популяцию мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) (например, человеческих МНПК).

[00146] Популяции клеток при необходимости могут быть обогащены или очищены. В отдельных вариантах осуществления популяцию обедняют регуляторными Т-клетками (например, CD25<sup>+</sup> Т-клетками), например, с помощью антитела к CD25, конъюгированного с поверхностью, такой как шарик, частица или клетка. В отдельных вариантах осуществления антитело к CD25 конъюгировано с флуоресцентным красителем (например, для применения при сортировке клеток с активированной флуоресценцией). В отдельных вариантах осуществления популяцию обедняют клетками, экспрессирующими рецепторы контрольных точек (например, CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, VISTA, BTLA, TIGIT, CD137 или CEACAM1), например, с помощью антитела, специфически связывающегося с рецептором контрольной точки, конъюгированным с поверхностью, такой как шарик, частица или клетка. В отдельных вариантах осуществления популяция Т-клеток может быть выбрана так, чтобы она экспрессировала один или более из IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-

17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-13, гранзима (например, гранзима В) и перфорины, или другие подходящие молекулы, например, другие цитокины. Способы определения такой экспрессии описаны, например, в публикации заявки РСТ № WO 2013/126712, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[00147] Клетки могут быть стимулированы *ex vivo* для повышения жизнеспособности, пролиферации и/или активности. В отдельных вариантах осуществления индукция не включает какого-либо определенного антигена, таким образом обеспечивая популяцию клеток, которая является поликлональной в отношении антигенной реактивности. В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт с первым агентом, индуцирующим или активирующим сигнал, связанный с комплексом TCR/CD3 (например, антителом к CD3). В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт со вторым агентом, стимулирующим вспомогательную молекулу на поверхности Т-клетки (например, лигандом CD28 или антителом к CD28). В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт с молекулой или комплексом, взаимодействующими как с CD3, так и с CD28, причем молекула или комплекс могут быть презентируемы на поверхности (например, шарике, частице или клетке). В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт с поверхностью (например, шариком, частицей или клеткой), презентирующей антитело к CD3 и антитело к CD28. В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт с одним или более агентами, связывающимися с рецепторами клеточной поверхности для повышения жизнеспособности, пролиферации и/или активности Т-клеток (например, IL-2 или IL-7). В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт с фитогемагглютинином. В отдельных вариантах осуществления клетку приводят в контакт с агентом, стимулирующим один или более внутриклеточных сигналов, таких как высвобождение  $Ca^{2+}$  (например, фобол-12-миристан-13-ацетатом и/или иономицином). В качестве альтернативы, индукция может включать антиген, содержащий пептид (например, пептид NY-ESO-1), связывающийся с TCR, презентируемым на поверхности клетки, обеспечивая тем самым популяцию клеток, обогащенную в отношении к антигенной реактивности (например, моноклональную). Антиген может дополнительно содержать молекулу ГКГС (например, молекулу HLA) в комплексе с пептидом. Антиген может быть представлен в растворимой форме, связан с мембраной или

представлен на поверхности. Агенты, как описано выше, могут применяться в любой комбинации и могут быть приведены в контакт с эффекторной клеткой или ее предшественником либо одновременно, либо последовательно. Контакт может быть прекращен, при этом клетка может оставаться в состоянии повышенной жизнеспособности, пролиферации и/или активности. Устойчивая пролиферация Т-клеток в течение длительного периода времени может привести к многократному увеличению числа клеток по сравнению с исходной популяцией Т-клеток. В отдельных вариантах осуществления активация может выполняться для обеспечения метаболической приспособленности посредством предоставления биоэнергетических источников топлива, которые обеспечивают создание условий для оптимальной биологической активности и выживания Т-клеток.

[00148] В отдельных вариантах осуществления клетка млекопитающего (например, лимфоцит) экспрессирует TCR, раскрытый в настоящем документе, из трансгена, введенного в клетку, и презентирует TCR на своей поверхности. TCR может постоянно экспонироваться на поверхности клетки. В качестве альтернативы, клетка может быть способна к экспрессии и/или экспонированию TCR при определенных условиях. Например, экспрессия или экспонирование TCR могут быть вызваны экзогенным стимулом или клеточной дифференцировкой. В отдельных вариантах осуществления трансген кодирует  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь TCR или их фрагмент (например,  $V\alpha$ ,  $V\beta$ , CDR3 $\alpha$  и/или CDR3 $\beta$ ). В отдельных вариантах осуществления трансген функционально связан с экзогенной последовательностью контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотором, энхансером и/или последовательностью Козака). В отдельных вариантах осуществления трансген функционально связан с эндогенной последовательностью контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотором, энхансером и/или последовательностью Козака) не в своем нативном геномном локусе (например, трансген введен вектором). В отдельных вариантах осуществления трансген функционально связан эндогенной последовательностью контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотором, энхансером и/или последовательностью Козака) в своем нативном геномном локусе (например, путем вставки трансгена в нативный геномный локус).

[00149] В отдельных вариантах осуществления трансген представляет собой ДНК, интегрированную в геном клетки-хозяина, где интеграция происходит посредством сайт-специфической

интеграции (например, гомологичной рекомбинации) или случайной инсерции ДНК. В отдельных вариантах осуществления трансген представляет собой ДНК, не интегрированную в геном клетки-хозяина (например, сохраняющуюся в виде неинтегрирующегося вирусного генома или в виде эписомальной ДНК). В отдельных вариантах осуществления трансген представляет собой полинуклеотид (включая, не ограничиваясь перечисленным, ДНК, РНК, модифицированную ДНК и модифицированную РНК), который может быть транскрибирован и/или транслирован для экспрессии ТСР, раскрытого в настоящем документе. В отдельных вариантах воплощения трансген представляет собой РНК, имеющую кэп на 5'-конце и/или поли(А) хвост на 3'-конце, где кэп и поли(А) хвост могут модулировать связывание рибосомы, инициацию трансляции и стабильность РНК в клетке.

[00150] В отдельных вариантах осуществления трансген содержит первую и вторую последовательность, где первая последовательность кодирует полипептид, содержащий  $\alpha$ -цепь ТСР или ее фрагмент (например,  $V\alpha$  или  $CDR3\alpha$ ), а вторая последовательность кодирует полипептид, содержащий  $\beta$ -цепь ТСР или ее фрагмент (например,  $V\beta$  или  $CDR3\beta$ ). В отдельных вариантах осуществления каждая из первой и второй последовательности функционально связаны с последовательностью контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотором, энхансером и/или последовательностью Козака). В отдельных вариантах осуществления первая и вторая последовательности находятся в разных молекулах полинуклеотидов (например, ДНК, РНК, модифицированной ДНК или модифицированной РНК). В отдельных вариантах осуществления первая и вторая последовательности трансгена находятся в одной и той же молекуле полинуклеотида (например, ДНК, РНК, модифицированной ДНК или модифицированной РНК). В отдельных вариантах осуществления первая и вторая последовательности функционально связаны линкерной последовательностью, способствующей продукции двух отдельных полипептидов (например, участком внутренней посадки рибосомы (IRES), саморасщепляющимся пептидом (например, пептидом 2А) или пептидной последовательностью, распознаваемой внутриклеточной или внеклеточной протеазой). В отдельных вариантах осуществления первая и вторая последовательности могут быть транскрибированы и/или транслированы независимо друг от друга. В отдельных вариантах осуществления каждая из первой и второй

последовательностей интегрирована в геном клетки-хозяина. В отдельных вариантах осуществления каждая из первой и второй последовательности интегрированы в разные области генома клетки-хозяина.

[00151] В качестве альтернативы, в отдельных вариантах осуществления клетка не экспрессирует TCR, а вместо этого TCR присоединяется к наружной поверхности клетки химическим путем или путем связывания TCR с антигеном клеточной поверхности. Соответственно, в отдельных вариантах осуществления TCR связан со связывающим фрагментом, который связывается с антигеном клеточной поверхности. С TCR, раскрытым в настоящем документе, может быть связан (ковалентно или нековалентно) связывающий фрагмент любого типа. В отдельных вариантах осуществления TCR слит (химически или генетически) с антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которое специфически связывается с антигеном на поверхности клетки (например, лимфоцита).

[00152] В отдельных вариантах осуществления клетка дополнительно содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, способный вызывать гибель клеток. В отдельных вариантах осуществления полипептид представляет собой химерный полипептид, содержащий область мультимеризации (например, димеризации или олигомеризации) и область, вызывающую гибель клеток, где область, вызывающая гибель клеток, активируется мультимеризацией. В отдельных вариантах осуществления область, вызывающая гибель клеток, содержит последовательность каспазы (например, каспазы-9), обладающей протеазной активностью. В отдельных вариантах осуществления область, вызывающая гибель клеток, содержит полноразмерный полипептид человеческой каспазы-9. В отдельных вариантах осуществления область, вызывающая гибель клеток, содержит усеченный полипептид человеческой каспазы-9 (например, полипептид каспазы-9 с удаленным CARD-доменом).

[00153] В отдельных вариантах осуществления клетка дополнительно содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, способный вызывать активацию T-клеток. В отдельных вариантах осуществления полипептид представляет собой индуцируемую химерную стимулирующую молекулу, например, как описано в публикации заявки PCT № WO 2015/123527, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. В отдельных вариантах осуществления полипептид содержит область мультимеризации

(например, димеризации или олигомеризации), где полипептид вызывает активацию Т-клеток при мультимеризации.

[00154] Область мультимеризации, присутствующая, например, в полипептиде, способном вызывать гибель клеток, или полипептиде, способном вызывать активацию Т-клеток, может содержать лиганд-связывающий домен, который будет мультимеризоваться при связывании с лигандом (например, синтетическим лигандом). Лиганд может иметь два или более сайтов связывания, каждый из которых способен связываться с лиганд-связывающим доменом химерного полипептида. В отдельных вариантах осуществления лиганд имеет два сайта связывания и способен вызывать димеризацию химерного полипептида. Могут быть использованы различные синтетические лиганды и соответствующие лиганд-связывающие домены. Например, мультимерный (например, димерный) FK506 может быть использован для мультимеризации белка, связывающего FK506 (FKBP; например, FKBP12 или его варианта); мультимерный (например, димерный) циклоспорин А может быть использован для мультимеризации рецептора циклофилина; мультимерный (например, димерный) эстроген может быть использован для мультимеризации рецептора эстрогена; мультимерный (например, димерный) глюкокортикоид может быть использован для мультимеризации глюкокортикоидного рецептора; мультимерный (например, димерный) тетрациклин может быть использован для мультимеризации тетрациклинового рецептора; мультимерный (например, димерный) витамин D может быть использован для мультимеризации рецептора витамина D. Лиганд-связывающий домен может быть внутренним или внешним по отношению к клеточной мембране, в зависимости от природы конструкции и выбора лиганда. Неограничивающие примеры лигандов и соответствующих лиганд-связывающих доменов описаны в патенте США № 9089520; источниках Kopytek, S. J., et al., *Chemistry & Biology* 7:313-321 (2000); Gestwicki, J. E., et al., *Combinatorial Chem. & High Throughput Screening* 10:667-675 (2007); Clackson T *Chem Biol Drug Des* 67:440-2 (2006); и Schreiber, et al., *Chemical Biology From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design* (Wiley, 2007), содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00155] В отдельных вариантах осуществления полипептид, способный вызывать гибель клеток, представляет собой химерный

полипептид, содержащий полипептид FKBP12 и полноразмерный или усеченный полипептид каспазы-9 (например, человеческой каспазы-9). В отдельных вариантах осуществления полипептид FKBP12 содержит валин в положении 36. В отдельных вариантах осуществления полипептид FKBP12 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 23. В отдельных вариантах осуществления лиганд, способный вызывать мультимеризацию FKBP12, представляет собой AP1903 (регистрационный номер CAS: 195514-63-7; молекулярная формула: C<sub>78</sub>H<sub>98</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>; молекулярная масса: 1411,65). В отдельных вариантах осуществления изобретения лиганд представляет собой AP20187 или аналог AP20187 (например, AP1510). В отдельных вариантах осуществления полипептид каспазы-9 содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 24.

**Таблица 6.** Последовательности FKBP12 и каспазы-9.

SEQ ID NO:	Описание	Аминокислотная последовательность
23	FKBP12	GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSRDR NKPFFKFM LGKQEVIRGWEEGVAQMSVQRAKLTISPDYAYGA TGHPIIPPHATLVFDVELLKLE
24	каспаза-9	GFGDVGALLESLRGNADLAYILSMEPCGHCLI INNVNFCRESG LRTRTGSNIDCEKLRRRFSSLHFMVEVKGDLTAKKMLALLE LAQQDHGALDCCVVVILSHGCCQASHLQFFGAVYGTDCPVS EKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKDHFGEVASTS PEDESPGSNPEPDATPFQEGRLTFDQLDAISSLPTPSDIFVS YSTFPGFVSWRDPKSGSWYVETLDDIFEQWAHSEDLQSLLLR VANAVSVKGIYKQMPGCFNFLRKKLFFKTS

[00156] В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид, кодирующий полипептид, способный вызывать гибель клеток, функционально связан с последовательностью контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотором, энхансером и/или последовательностью Козака). Полинуклеотид может быть интегрирован в геном клетки-хозяина. В качестве альтернативы, полинуклеотид может сохраняться в виде неинтегрирующегося вирусного генома или в виде эписомальной ДНК. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид функционально связан с первой и/или второй последовательностями, кодирующими TCR, посредством линкерной последовательности, способствующей продукции двух отдельных полипептидов (например, участка внутренней посадки рибосомы (IRES), саморасщепляющегося пептида (например, пептида 2A) или пептидной последовательности, распознаваемой внутриклеточной или внеклеточной протеазой). В

отдельных вариантах осуществления полинуклеотид транскрибируют и/или транслируют независимо от первой и/или второй последовательностей.

[00157] В отдельных вариантах осуществления клетка представлена в растворе. В отдельных вариантах осуществления клетку криоконсервируют при температуре приблизительно  $-80^{\circ}\text{C}$  или ниже (например, в резервуаре для хранения в жидком азоте). Способы криоконсервации хорошо известны в данной области техники, например, как описано в патентах США №№ 5580714 и 6740484, полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки. Криоконсервированная клетка может быть восстановлена путем оттаивания, и до или после криоконсервации или после восстановления может быть проведено любое из выделения, очистки, обогащения, стимуляции и экспонирования TCR, как описано выше.

#### **5.4 Способы применения**

[00158] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта с использованием TCR, полинуклеотидов, векторов, сконструированных клеток (например, клеток, содержащих гетерологичную и/или рекомбинантную нуклеиновую кислоту) или фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе. С помощью TCR, раскрытых в настоящем документе, можно лечить любое заболевание или расстройство субъекта, при котором нацеливание TCR на пептид NY-ESO-1 оказало бы благоприятный терапевтический эффект. TCR, полинуклеотиды, векторы, сконструированные клетки и фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, особенно подходят для индукции иммунитета к опухолям, экспонирующим пептид NY-ESO-1 (например, комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1), и, соответственно, могут применяться в качестве иммунотерапии для субъектов с NY-ESO-1-положительным раком. Например, в отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу индукции клеточно-опосредованного иммунитета в ответ на пептид NY-ESO-1 у субъекта, включающему введение указанному субъекту эффективного количества TCR, полинуклеотида, вектора, сконструированной клетки или фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества TCR, полипептида, полинуклеотида, вектора,

сконструированной клетки или фармацевтической композиции, как раскрыто в настоящем документе.

[00159] В отдельных вариантах осуществления способ включает введение субъекту эффективного количества клетки или ее популяции, как раскрыто в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления клетка сконструирована так, чтобы постоянно экспонировать на своей поверхности TCR, как раскрыто в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления клетка сконструирована так, чтобы экспонировать на своей поверхности TCR, как раскрыто в настоящем документе, при определенных условиях в ответ на индуцирующее событие. Это индуцирующее событие может представлять собой стимул, вызванный экзогенным агентом, вводимым до, одновременно или после введения клетки. Дополнительно или в качестве альтернативы, индуцирующее событие может представлять собой стимул, вызванный клеткой, тканью или повреждением у субъекта.

[00160] В отдельных вариантах осуществления клетка дополнительно содержит полинуклеотид, кодирующий химерный полипептид, содержащий лиганд-связывающую область мультимеризации (например, димеризации или олигомеризации) и область, вызывающую гибель клеток, и способ дополнительно включает стадию введения лиганда в область мультимеризации. В отдельных вариантах осуществления химерный полипептид содержит полипептид FKBP12 и полипептид каспазы-9 (например, человеческой каспазы-9), и способ дополнительно включает стадию введения лиганда FKBP12 (например, AP1903). В отдельных вариантах осуществления лиганд FKBP12 вводят после проявления признака улучшения заболевания (например, уменьшения раковой опухоли, снижения уровня маркера рака и/или улучшения симптома рака) или после выявления непереносимого побочного действия (например, высокого уровня воспалительного цитокина и/или отторжения введенной клетки хозяином).

[00161] Как описано выше, клетки, вводимые субъекту, могут быть аутологичными или аллогенными. В отдельных вариантах осуществления аутологичные клетки получают от пациента непосредственно после проведения лечения рака. В этой связи было отмечено, что после некоторых видов лечения рака, в частности лечения препаратами, нарушающими работу иммунной системы, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно выздоравливают после лечения, качество полученных Т-клеток может

быть оптимальным или улучшенным в части их способности к наращиванию *ex vivo*. Аналогичным образом, после манипуляций *ex vivo* с использованием способов, описанных в настоящем документе, указанные клетки могут находиться в предпочтительном состоянии для улучшенного приживания и наращивания *in vivo*. Таким образом, в отдельных вариантах осуществления клетки собирают из крови, костного мозга, лимфатического узла, вилочковой железы или другой ткани или жидкости организма, или продукта афереза, во время этой фазы восстановления. Кроме того, в отдельных аспектах могут быть использованы схемы мобилизации и обеспечения условий для создания у субъекта состояния, при котором благоприятствуются репопуляция, рециркуляция, регенерация и/или наращивание определенных типов клеток, особенно в течение определенного периода времени после проведения терапии. Агент для мобилизации может быть выбран из группы, состоящей из гепариноидов, взаимодействующих с CXCL12, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, например, немодифицированного гликозилированного или пегилированного), IL-2 (например, немодифицированного, гликозилированного или пегилированного), антагонистов CXCR4 (например, плериксафора), антагонистов интегрина  $\alpha 4\beta 1$  (например, BI05192), циклофосфида, 5-фторурацила, цисплатина, этопозиды, ифосфида, цитарабина и их комбинации.

[00162] Количество используемых клеток будет зависеть от ряда обстоятельств, включая продолжительность жизни клеток, используемый протокол (например, количество введений), способность клеток размножаться, стабильность рекомбинантной конструкции и тому подобное. В отдельных вариантах осуществления клетки применяют в виде дисперсии, обычно вводимой в представляющий интерес участок или вблизи него. Клетки могут быть введены в любой физиологически приемлемой среде.

[00163] Раковые заболевания, подлежащие лечению с помощью TCR, полинуклеотида, вектора, сконструированных клеток или фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем документе, могут представлять собой любую опухоль, экспрессирующую NY-ESO-1. Примеры опухолей, экспрессирующих NY-ESO-1, были раскрыты, например, в источнике Jager, et al., цитируемом выше. Также см. источники Chen, et al., цитируемый выше, Stockert, et al., J. Exp. Med. 187:1349 (1998); Wang, et al, J. Immunol 161:3598-3606

(1998); Jungbluth, et al. Int. J. Cancer 92:856–860(2001); Jungbluth, et al, hit. J. Cancer 94:252–256(2001); Gnjatic, S. et al (2004) Ado Cancer Res 95: 1–30; WO2004078776; WO2013177247; WO2014160030; и WO2010106431, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00164] В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфоцитарный рак, острый миелоидный лейкоз, альвеолярную рабдомиосаркому, рак кости, рак мозга, рак молочной железы, рак заднего прохода, анального канала или аноректальный рак, рак глаза, рак внутривисцеральных желчных протоков, рак суставов, рак шеи, желчного пузыря или плевры, рак носа, полости носа или среднего уха, рак ротовой полости, рак вульвы, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, миелому (например, хронический миелоидный рак), рак толстой кишки, рак пищевода, рак шейки матки, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, лимфому Ходжкина, рак гортаноглотки, рак почки, рак гортани, рак печени, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), злокачественную мезотелиому, меланому, множественную миелому, рак носоглотки, неходжкинскую лимфому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, сальника и брыжейки, рак глотки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки (например, почечно-клеточную карциному (ПКК)), рак желудочно-кишечного тракта, рак тонкой кишки, рак мягких тканей, рак желудка, карциному, саркому (например, синовиальную саркому, рабдомиосаркому), рак яичка, рак щитовидной железы, рак головы и шеи, рак мочеочника и рак мочевого пузыря. В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой меланому, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак яичника или синовиальную саркому. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой синовиальную саркому или липосаркому (например, миксоидную/круглоклеточную липосаркому). В отдельных вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из множественной миеломы, синовиальной саркомы, липосаркомы, почечно-клеточной карциномы, рака шейки матки и рака яичника.

[00165] В отдельных вариантах осуществления указанные способы дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента. В отдельных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический, радиотерапевтический агент или агент,

нацеленный на контрольные точки. В отдельных вариантах осуществления химиотерапевтический агент представляет собой гипометилирующий агент (например, азацитидин). В отдельных вариантах осуществления агент, нацеленный на контрольные точки, выбран из группы, состоящей из антитела-антагониста к CTLA-4, антитела-антагониста к PD-L1, антитела-антагониста к PD-L2, антитела-антагониста к PD-1, антитела-антагониста к TIM-3, антитела-антагониста к LAG-3, антитела-антагониста к CEACAM1, антитела-агониста к GITR и антитела-агониста к OX40.

[00166] В отдельных вариантах осуществления в способах, раскрытых в настоящем документе, применяют антитело к PD-1. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, также известное как BMS-936558 или MDX1106, разработанное Bristol-Myers Squibb. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб, также известное как ламбролизумаб или MK-3475, разработанное Merck & Co. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пидилизумаб, также известное как CT-011, разработанное CureTech. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой MEDI0680, также известное как AMP-514, разработанное Medimmune. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой PDR001, разработанное Novartis Pharmaceuticals. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой REGN2810, разработанное Regeneron Pharmaceuticals. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой PF-06801591, разработанное Pfizer. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой BGB-A317, разработанное BeiGene. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой TSR-042, разработанное AnaptysBio и Tesaro. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210, разработанное Hengrui.

[00167] Дополнительные неограничивающие примеры антител к PD-1, которые могут быть использованы в способах лечения, раскрытых в настоящем документе, раскрыты в следующих патентах и патентных заявках, полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки для всех целей: патент США № 6808710; патент США № 7332582; патент США № 7488802; патент США № 8008449; патент США № 8114845; патент США № 8168757; патент США № 8354509; патент США № 8686119; патент США № 8735553; патент США

№ 8747847; патент США № 8779105; патент США № 8927697; патент США № 8993731; патент США № 9102727; патент США № 9205148; публикация заявки на патент США № US 2013/0202623 A1; публикация заявки на патент США № US 2013/0291136 A1; публикация заявки на патент США № US 2014/0044738 A1; публикация заявки на патент США № US 2014/0356363 A1; публикация заявки на патент США № US 2016/0075783 A1; и публикация заявки PCT № WO 2013/033091 A1; публикация заявки PCT № WO 2015/036394 A1; публикация заявки PCT № WO 2014/179664 A2; публикация заявки PCT № WO 2014/209804 A1; публикация заявки PCT № WO 2014/206107 A1; публикация заявки PCT № WO 2015/058573 A1; публикация заявки PCT № WO 2015/085847 A1; публикация заявки PCT № WO 2015/200119 A1; публикация заявки PCT № WO 2016/015685 A1; и публикация заявки PCT № WO 2016/020856 A1.

[00168] В отдельных вариантах осуществления в способах, раскрытых в настоящем документе, применяют антитело к PD-1. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, разработанное Genentech. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб, разработанное AstraZeneca, Celgene и Medimmune. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб, также известное как MSB0010718C, разработанное Merck Serono и Pfizer. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой MDX-1105, разработанное Bristol-Myers Squibb. В отдельных вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой AMP-224, разработанное Amplimmune и GSK.

[00169] Неограничивающие примеры антител к PD-L1, которые могут быть использованы в способах лечения, раскрытых в настоящем документе, раскрыты в следующих патентах и патентных заявках, полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки для всех целей: патент США № 7943743; патент США № 8168179; патент США № 8217149; патент США № 8552154; патент США № 8779108; патент США № 8981063; патент США № 9175082; публикация заявки на патент США № US 2010/0203056 A1; публикация заявки на патент США № US 2003/0232323 A1; публикация заявки на патент США № US 2013/0323249 A1; публикация заявки на патент США № US 2014/0341917 A1; публикация заявки на патент США № US 2014/0044738 A1; публикация заявки на патент США № US 2015/0203580 A1; публикация заявки на патент США № US

2015/0225483 A1; публикация заявки на патент США № US 2015/0346208 A1; публикация заявки на патент США № US 2015/0355184 A1; и публикация заявки РСТ № WO 2014/100079 A1; публикация заявки РСТ № WO 2014/022758 A1; публикация заявки РСТ № WO 2014/055897 A2; публикация заявки РСТ № WO 2015/061668 A1; публикация заявки РСТ № WO 2015/109124 A1; публикация заявки РСТ № WO 2015/195163 A1; публикация заявки РСТ № WO 2016/000619 A1; и публикация заявки РСТ № WO 2016/030350 A1.

[00170] В отдельных вариантах осуществления TCR, клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации с соединением, нацеленным на иммуномодулирующий(ие) фермент(ы), такие как IDO (индоламин-(2,3)-диоксигеназа) и/или TDO (триптофан-2,3-диоксигеназа). В отдельных вариантах осуществления такое соединение выбрано из группы, состоящей из эпикадостата (Incyte Corp; см., например, публикацию заявки РСТ № WO 2010/005958, полностью включенную в настоящее описание посредством ссылки), F001287 (Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), индоксимода (NewLink Genetics) и NLG919 (NewLink Genetics). В одном из вариантов осуществления соединение представляет собой эпикадостат. В еще одном варианте осуществления соединение представляет собой F001287. В еще одном варианте осуществления соединение представляет собой индоксимод. В еще одном варианте осуществления соединение представляет собой NLG919. В конкретном варианте осуществления TCR, клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации с ингибитором IDO для лечения рака. Ингибитор IDO, как описано в настоящем документе, для применения для лечения рака находится в твердой лекарственной форме фармацевтической композиции, такой как таблетка, пилюля или капсула, где фармацевтическая композиция включает ингибитор IDO и фармацевтически приемлемый эксципиент. Как таковые, TCR, клетка или фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, и ингибитор IDO, как описано в настоящем документе, могут быть введены по отдельности, последовательно или одновременно в виде отдельных лекарственных форм. В одном из вариантов осуществления клетку или фармацевтическую композицию вводят парентерально, а ингибитор IDO вводят перорально. В частных вариантах осуществления ингибитор выбран из группы, состоящей из эпикадостата (Incyte Corporation), F001287 (Flexus

Biosciences/Bristol-Myers Squibb), индоксимода (NewLink Genetics) и NLG919 (NewLink Genetics). Эпакадостат описан в публикации заявки РСТ № WO 2010/005958, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. В одном из вариантов осуществления ингибитор представляет собой эпакадостат. В еще одном варианте осуществления ингибитор представляет собой F001287. В еще одном варианте осуществления ингибитор представляет собой индоксимод. В еще одном варианте осуществления ингибитор представляет собой NLG919.

[00171] В отдельных вариантах осуществления TCR, клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации с вакциной. Вакцина может представлять собой, например, пептидную вакцину, ДНК-вакцину или РНК-вакцину. В отдельных вариантах осуществления вакцина представляет собой противоопухолевую вакцину на основе белка теплового шока или противопатогенную вакцину на основе белка теплового шока. В конкретном варианте осуществления TCR, клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации с противоопухолевой вакциной на основе белка теплового шока. Белки теплового шока (HSP) представляют собой семейство высококонсервативных белков, повсеместно встречающихся у всех видов. Их экспрессия может быть в значительной степени индуцирована до гораздо более высоких уровней в результате теплового шока или других форм стресса, включая воздействие токсинов, окислительный стресс или дефицит глюкозы. В соответствии с молекулярной массой было выделено пять семейств: HSP-110, -90, -70, -60 и -28. HSP доставляют иммуногенные пептиды по пути перекрестной презентации в антигенпрезентирующие клетки (APC), такие как макрофаги и дендритные клетки (DC), что приводит к активации Т-клеток. HSP выполняют функцию носителей-шаперонов для опухолеассоциированных антигенных пептидов, образующих комплексы, способные индуцировать опухолеспецифический иммунитет. После высвобождения из умирающих опухолевых клеток комплексы HSP-антиген поглощаются антигенпрезентирующими клетками (APC), в которых антигены претерпевают процессинг с образованием пептидов, связывающих молекулы ГКГС класса I и класса II, что приводит к активации противоопухолевых CD8+ и CD4+ Т-клеток. Иммунитет, вызванный комплексами HSP, полученными из опухолевых препаратов,

специфически направлен против уникального антигенного пептидного репертуара, экспрессируемого раком каждого отдельного субъекта.

[00172] Пептидный комплекс белка теплового шока (HSPPC) представляет собой пептидо-белковый комплекс, состоящий из белка теплового шока, нековалентно связанного в комплекс с антигенными пептидами. HSPPC вызывают как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы. В конкретном варианте осуществления антигенный(ые) пептид(ы) проявляют антигенные свойства в отношении рака, подлежащего лечению. HSPPC эффективно захватываются APC посредством мембранных рецепторов (главным образом, CD91) или связывания с толл-подобными рецепторами. Поглощение HSPPC приводит к функциональному созреванию APC с продукцией хемокинов и цитокинов, что приводит к активации естественных клеток-киллеров (NK-клеток), моноцитов и Th1- и Th2-опосредованных иммунных ответов. В отдельных вариантах осуществления HSPPC, используемые в способах, раскрытых в настоящем документе, содержат один или более белков теплового шока из стрессорных белков семейства hsp60, hsp70 или hsp90 в комплексе с антигенными пептидами. В отдельных вариантах осуществления HSPPC включают hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, grp96, кальретикулин или комбинации двух или более из них.

[00173] В конкретном варианте осуществления пептидный комплекс белка теплового шока (HSPPC) содержит рекомбинантные белки теплового шока (например, hsp70 или hsc70) или их пептид-связывающий домен, находящиеся в комплексе с рекомбинантными антигенными пептидами. Рекомбинантные белки теплового шока могут быть получены с помощью технологии рекомбинантных ДНК, например, с использованием последовательности человеческого hsc70, как описано в источнике Dworniczak and Mirault, *Nucleic Acids Res.* 15:5181-5197 (1987), и имеющего идентификационный номер GenBank P11142 и/или Y00371, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. В отдельных вариантах осуществления последовательности Hsp70 являются такими, как описано в источнике Hunt and Morimoto *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82 (19), 6455-6459 (1985) и имеют идентификационный номер GenBank P0DMV8 и/или M11717, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Антигенные пептиды также могут быть получены методами рекомбинантных ДНК, известными в данной области техники.

[00174] В отдельных вариантах осуществления антигенные пептиды содержат модифицированную аминокислоту. В отдельных вариантах осуществления модифицированная аминокислота содержит посттрансляционную модификацию. В отдельных вариантах осуществления модифицированная аминокислота содержит миметик посттрансляционной модификации. В отдельных вариантах осуществления модифицированная аминокислота представляет собой Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys или His, фосфорилированную по гидроксильной группе или аминогруппе боковой цепи. В отдельных вариантах осуществления модифицированная аминокислота представляет собой миметик аминокислоты Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys или His, фосфорилированный по гидроксильной группе или аминогруппе боковой цепи.

[00175] В конкретном варианте осуществления TCR, клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации с пептидным комплексом белка теплового шока (HSPPC), например, пептидным комплексом белка теплового шока-96 (HSPPC-96), для лечения рака. HSPPC-96 содержит белок теплового шока (Hsp) молекулярной массой 96 кДа, gp96, присутствующий в комплексе с антигенными пептидами. HSPPC-96 представляет собой средство для иммунотерапии рака, изготавливаемое из опухоли субъекта и содержащее антигенный «отпечаток пальца» этого рака. В отдельных вариантах осуществления этот отпечаток пальца содержит уникальные антигены, которые присутствуют только в определенных раковых клетках данного конкретного субъекта, и вакцину вводят для стимуляции иммунной системы субъекта к распознаванию и атаке любых клеток с определенным отпечатком пальца рака.

[00176] В отдельных вариантах осуществления HSPPC, например, HSPPC-96, получают из опухолевой ткани субъекта. В конкретном варианте осуществления HSPPC (например, HSPPC-96) получают из опухоли того типа рака или его метастазов, который подлежит лечению. В еще одном конкретном варианте осуществления HSPPC (например, HSPPC-96) является аутологичным для субъекта, подлежащего лечению. В отдельных вариантах осуществления опухолевая ткань представляет собой некротическую опухолевую ткань. В отдельных вариантах осуществления для получения схемы вакцинации используют по меньшей мере 1 грамм (например, по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7,

по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 грамм) некротической опухолевой ткани. В отдельных вариантах осуществления некротическую опухолевую ткань после хирургического удаления замораживают перед использованием в препарате вакцины. В некоторых вариантах осуществления HSPPC, например, HSPPC-96, выделяют из опухолевой ткани методами очистки, фильтруют и готовят для инъекционной вакцины. В отдельных вариантах осуществления субъекту вводят 6-12 доз HSPPC, например, HSPCC-96. В таких вариантах осуществления дозы HSPPC, например, HSPPC-96, могут быть введены еженедельно для первых 4 доз, а затем раз в две недели для 2-8 дополнительных доз.

[00177] Дополнительные примеры HSPPC, которые могут быть использованы в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, раскрыты в следующих патентах и патентных заявках, полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки: патенты США №№ 6391306 6383492 6403095 6410026 6436404 6447780 6447781 и 6610659.

[00178] В отдельных вариантах осуществления TCR, клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации с адъювантом. Могут быть использованы различные адъюванты, в зависимости от условий лечения. Неограничивающие примеры подходящих адъювантов включают, не ограничиваясь перечисленным, полный адъювант Фрейнда (CFA), неполный адъювант Фрейнда (IFA), montanide ISA (неполный адъювант фирмы "Seppic"), адъювантную систему Рибби (RAS), Titer Max, мурамилпептиды, препарат адъюванта "Синтекс" (SAF), квасцы (гидроксид алюминия и/или фосфат алюминия), адъюванты на основе соли алюминия, адъюванты Gerbu®, антиген, абсорбированный нитроцеллюлозой, инкапсулированный или захваченный антиген, 3-де-0-ацилированный монофосфориллипид А (3 D-MPL), иммуностимулирующие олигонуклеотиды, лиганды толл-подобного рецептора (TLR), лиганды маннансвязывающего лектина (MBL), агонисты STING, иммуностимулирующие комплексы, такие как сапонины, Quil A, QS-21, QS-7, ISCOMATRIX и другие. Другие адъюванты включают CpG-олигонуклеотиды и молекулы двухцепочечной РНК, такие как поли(А) и поли(У). Также могут быть использованы комбинации вышеуказанных адъювантов. См., например, патенты США №№ 6645495, 7029678 и 7858589, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. В одном из

вариантов осуществления адъювант, используемый в настоящем документе, представляет собой QS-21 STIMULON.

[00179] В отдельных вариантах осуществления TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию, раскрытые в настоящем документе, вводят субъекту в комбинации модификатором микроокружения опухоли (TME). В отдельных вариантах осуществления модификатор TME представляет собой цитокин (например, интерлейкин-2, интерферон- $\alpha$ , интерферон- $\beta$ , интерферон- $\gamma$ , член надсемейства факторов некроза опухоли 14 (TNFSF14)). В отдельных вариантах осуществления цитокин представляет собой хемокин (например, лиганд 21 (с мотивом C-C) (CCL21) и хемокин 10 с мотивом C-X-C (CXCL10)). В отдельных вариантах осуществления модификатор TME представляет собой агонист образ-распознающего рецептора (PRR). В отдельных вариантах осуществления агонист представляет собой синтетический агонист TLR9 (например, CpG). В отдельных вариантах осуществления агонист представляет собой синтетический агонист STING (например, cGAMP (циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат)).

[00180] TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированная клетка или фармацевтическая композиция и дополнительный терапевтический агент (например, химиотерапевтический, радиотерапевтический агент, агент, нацеленный на контрольные точки, ингибитор IDO, вакцина, адъювант и/или модификатор TME) могут быть введены по отдельности, последовательно или одновременно в виде отдельных лекарственных форм. В одном из вариантов осуществления TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию вводят парентерально, а ингибитор IDO вводят перорально.

[00181] TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированная клетка или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, могут быть доставлены субъекту различными способами. Они включают, не ограничиваясь перечисленным, парентеральный, интраназальный, интратрахеальный, пероральный, внутрикожный, местный, внутримышечный, внутрибрюшинный, чрескожный, внутривенный, внутриопухолевый, конъюнктивальный, интратекальный и подкожный способы доставки. Также может быть использовано ингаляционное введение, например, с помощью ингалятора или небулайзера и препарата с распыляющим агентом для применения в качестве спрея. В отдельных вариантах осуществления TCR,

полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, доставляют внутривенно. В отдельных вариантах осуществления TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, доставляют подкожно. В отдельных вариантах осуществления TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, доставляют внутриопухолевым путем. В отдельных вариантах осуществления TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию, описанные в настоящем документе, доставляют в дренирующий опухоль лимфатический узел.

[00182] Количество TCR, полинуклеотида, вектора, сконструированной клетки или фармацевтической композиции, которое будет эффективным при лечении и/или предупреждении состояния, будет зависеть от природы заболевания и может быть определено стандартными клиническими методами.

[00183] Точная доза для использования в композиции также будет зависеть от способа введения и серьезности вызываемой ею инфекции или заболевания, и ее следует выбирать в соответствии с мнением практикующего врача и обстоятельствами каждого субъекта. Например, эффективные дозы также могут различаться в зависимости от способа введения, целевого участка, физиологического состояния пациента (включая возраст, массу тела и состояние здоровья), от того, является ли пациент человеком или животным, других вводимых лекарственных средств или от того, является ли лечение профилактическим или терапевтическим. Обычно пациент представляет собой человека, однако получать лечение также могут не являющиеся человеком млекопитающие, в том числе трансгенные млекопитающие. Дозы для лечения подбирают оптимальным образом для оптимизации безопасности и эффективности.

[00184] TCR, описанный в настоящем документе, также может быть использован для анализа уровней комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, и/или количества клеток, экспонирующих комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1, в биологическом образце с использованием классических иммуногистологических методов, известных специалистам в данной области техники, включая иммунологические анализы, такие как иммуноферментный анализ (ELISA), иммунопреципитация или вестерн-блоттинг. Подходящие метки для анализа с помощью TCR известны в

данной области техники и включают ферментные метки, такие как глюкозооксидаза; радиоизотопы, такие как иод ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ), углерод ( $^{14}\text{C}$ ), сера ( $^{35}\text{S}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), индий ( $^{121}\text{In}$ ) и технеций ( $^{99}\text{Tc}$ ); люминесцентные метки, такие как люминол; и флуоресцентные метки, такие как флуоресцеин и родамин, и биотин. Такие метки могут быть использованы для мечения TCR, описанного в настоящем документе. В качестве альтернативы, молекула, распознающая TCR, описанный в настоящем документе, может быть помечена и использована в комбинации с TCR, описанным в настоящем документе, для обнаружения комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, и/или количества клеток, экспонирующих комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1, в биологическом образце.

[00185] Подразумевается, что анализ уровней комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, включает качественное или количественное измерение или оценку уровня комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, в первом биологическом образце непосредственно (например, путем определения или оценки абсолютного уровня белка) или относительным путем (например, путем сравнения с уровнем белка, ассоциированным с заболеванием, во втором биологическом образце). Уровень комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, в первом биологическом образце, можно измерить или оценить и сравнить со стандартным уровнем, взятым из второго биологического образца, полученного от индивидуума, не имеющего заболевания, или определенным путем усреднения уровней из популяции индивидуумов, не имеющих заболевания. Как будет понятно в данной области техники, когда «стандартный» уровень известен, его можно многократно использовать в качестве стандарта для сравнения.

[00186] В контексте настоящего документа термин «биологический образец» относится к любому биологическому образцу, полученному от субъекта, линии клеток, ткани или другого источника клеток, потенциально экспонирующих комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1. Способы получения биоптатов тканей и биологических жидкостей животных (например, людей) хорошо известны в данной области техники. Биологические образцы включают мононуклеарные клетки периферической крови.

[00187] TCR, описанный в настоящем документе, может быть использован для прогностических, диагностических, мониторинговых и скрининговых применений, в том числе для применений *in vitro* и

*in vivo*, хорошо известных и стандартных для специалиста в данной области техники и основанных на настоящем описании. Прогностические, диагностические, мониторинговые и скрининговые анализы и наборы для проведения анализа *in vitro* и оценки состояния иммунной системы и/или иммунного ответа могут быть использованы для прогнозирования, диагностики и мониторинга для оценки образцов пациентов, включая пациентов, имеющих или предположительно имеющих расстройство, связанное с клетками, экспонирующими комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1 (например, NY-ESO-1-позитивный рак). Применения *in vivo* включают направленную клеточную терапию и модуляцию иммунной системы, а также радиографию клетки, ткани или органа, демонстрирующих наличие комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1 (например, NY-ESO-1-позитивный рак).

[00188] В одном из вариантов осуществления TCR, описанный в настоящем документе, может быть использован для обнаружения комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, и/или количества клеток, экспонирующих комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1, в иммуногистохимическом анализе биоптатов. TCR, описанные в настоящем документе, могут иметь детектируемую или функциональную метку. В случае использования флуоресцентных меток для идентификации и количественного определения конкретных связывающих элементов могут быть использованы существующие методы микроскопии и флуоресцентно-активированный клеточный сортинг (FACS) или комбинация обоих методов, известных в данной области техники. TCR, описанный в настоящем документе, может нести флуоресцентную метку. Примеры флуоресцентных меток включают, например, реакционноспособные и конъюгированные зонды, например, аминокумарин, флуоресцеин и тexasский красный, красители Alexa Fluor, красители Cy и красители DyLight. TCR, описанный в настоящем документе, может иметь радиоактивную метку, такую как изотопы  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{117}\text{Lu}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  и  $^{186}\text{Re}$ . В случае использования радиоактивных меток для идентификации и количественного определения специфического связывания TCR с комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид NY-ESO-1, могут быть использованы существующие процедуры подсчета, известные в данной области техники. В случае, когда метка представляет собой фермент, обнаружение может быть выполнено любым из используемых в

настоящее время колориметрических, спектрофотометрических, флуороспектрофотометрических, амперометрических или газометрических методов, известных в данной области техники. Это может быть достигнуто путем приведения образца или контрольного образца в контакт с TCR, описанным в настоящем документе, в условиях, обеспечивающих образование комплекса между TCR и комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид NY-ESO-1. Любые комплексы, образованные между TCR и комплексом пептид-ГКГС, обнаруживаются и сравниваются в образце и контроле. В свете связывания TCR, описанных в настоящем документе, специфического для комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1, TCR могут быть использованы для обнаружения клеток, экспонирующих комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1. TCR, описанный в настоящем документе, также может быть использован для очистки такого комплекса или клетки с помощью иммуноаффинной очистки. Изобретение также охватывает систему для анализа, которая может иметь форму набора для полуколичественного или количественного анализа степени присутствия, например, комплекса пептид-ГКГС, содержащего пептид NY-ESO-1 или комплекса, содержащего комплекс пептид-ГКГС. Система или набор для тестирования могут содержать меченый компонент, например, меченый TCR, и один или более дополнительных иммунохимических реагентов.

#### **5.5. Полинуклеотиды, векторы и способы получения TCR**

[00189] В еще одном аспекте в настоящем документе предложены полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую TCR, описанный в настоящем документе (например,  $\alpha$ -цепь,  $\beta$ -цепь, домен  $V\alpha$  и/или домен  $V\beta$ ), связывающийся с пептидом NY-ESO-1, и векторы, например, векторы, содержащие такие полинуклеотиды для рекомбинантной экспрессии в клетках-хозяевах (например, в клетках *E. coli* и млекопитающих). Также предложены полинуклеотиды, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь любого из TCR, предложенных в настоящем документе, а также векторы, содержащие такие полинуклеотидные последовательности, например, векторы экспрессии, для их эффективной экспрессии в клетках-хозяевах, например, в клетках млекопитающих.

[00190] В контексте настоящего документа «выделенный» полинуклеотид или молекула нуклеиновой кислоты представляет собой полинуклеотид или молекулу, отделенную от других молекул нуклеиновой кислоты, присутствующих в природном источнике

(например, у мыши или человека) молекулы нуклеиновой кислоты. Кроме того, «выделенная» молекула нуклеиновой кислоты, такая как молекула кДНК, может по существу не содержать другого клеточного материала или культуральной среды в случае, если она была получена рекомбинантными методами, или по существу не содержать химических предшественников или других химических веществ, если она была синтезирована химически. Например, выражение «по существу не содержащий» включает препараты полинуклеотидов или молекул нуклеиновых кислот, содержащие менее чем приблизительно 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0,5% или 0,1% (в частности, менее чем приблизительно 10%) другого материала, например, клеточного материала, культуральной среды, других молекул нуклеиновых кислот, химических предшественников и/или других химических веществ. В конкретном варианте осуществления молекула (ы) нуклеиновой кислоты, кодирующая TCR, описанный в настоящем документе, является выделенной или очищенной.

[00191] В частном аспекте настоящего документа предложены полинуклеотиды, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие TCR, связывающиеся с тем же эпитопом пептида, содержащего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1, с которым связываются TCR, описанные выше. В отдельных вариантах осуществления пептид находится в комплексе с ГКГС, как описано выше (например, HLA-A\*0201). В отдельных вариантах осуществления TCR содержит последовательности, которые в природе не присутствуют в репертуаре TCR зародышевой линии животного или млекопитающего (например, человека) *in vivo*. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит последовательности, которые в природе не присутствуют в репертуаре ДНК, кодирующей TCR, зародышевой линии животного или млекопитающего (например, человека) *in vivo*.

[00192] В отдельных аспектах настоящего документа предложены полинуклеотиды, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь TCR, описанного в настоящем документе. Полинуклеотиды могут содержать нуклеотидные последовательности, кодирующие  $\alpha$ -цепь, содержащую FR и CDR  $\alpha$ -цепи TCR, описанных в настоящем документе (см., например, таблицу 1), или нуклеотидные последовательности, кодирующие  $\beta$ -цепь, содержащую FR и CDR  $\beta$ -цепи TCR, описанных в настоящем документе (см., например, таблицу 1).

[00193] В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид

содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую  $\alpha$ -цепь, и вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую  $\beta$ -цепь TCR, описанного в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую  $V\alpha$ , и вторую нуклеиновую кислоту, кодирующую  $V\beta$  TCR, описанного в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления первая и вторая последовательности нуклеиновой кислоты находятся внутри рамки. Первая последовательность нуклеиновой кислоты может быть 5'-либо 3'-концевой относительно второй последовательности нуклеиновой кислоты. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид дополнительно содержит третью последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидный линкер между первой и второй последовательностями нуклеиновой кислоты, где первая, вторая и третья последовательности нуклеиновой кислоты находятся внутри рамки. Линкер может содержать любой сайт протеолитического расщепления. Примеры сайтов протеолитического расщепления включают, не ограничиваясь перечисленным, сайты расщепления фурином, сайты расщепления 2A (выбранные из любой из последовательностей, приведенных в таблице 7) или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления линкер содержит сайт расщепления фурином (например, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132) и сайт расщепления 2A (например, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134).

[00194] В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит, в направлении от 5' к 3': первую, третью и вторую последовательности нуклеиновой кислоты, где третья последовательность нуклеиновой кислоты кодирует, в направлении от N-конца к C-концу, сайт расщепления фурином и сайт расщепления 2A. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит, в направлении от 5' к 3': вторую, третью и первую последовательности нуклеиновой кислоты, где третья последовательность нуклеиновой кислоты кодирует, в направлении от N-конца к C-концу, сайт расщепления фурином и элемент 2A. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит, в направлении от 5' к 3': первую, третью и вторую последовательности нуклеиновой кислоты, где третья последовательность нуклеиновой кислоты кодирует сайт расщепления 2A. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит,

в направлении от 5' к 3': вторую, третью и первую последовательности нуклеиновой кислоты, где третья последовательность нуклеиновой кислоты кодирует элемент 2A. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит, в направлении от 5' к 3': первую, третью и вторую нуклеиновые кислоты, где третья последовательность нуклеиновой кислоты кодирует сайт расщепления фурином. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид содержит, в направлении от 5' к 3': вторую, третью и первую последовательности нуклеиновой кислоты, где третья последовательность нуклеиновой кислоты кодирует сайт расщепления фурином. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотид кодирует любую одну из аминокислотных последовательностей, представленных в таблице 8. Сайт расщепления фурином обычно имеет консенсусную последовательность  $RX_1X_2R$ , где  $X_1$  может представлять собой любую аминокислоту, а  $X_2$  представляет собой K или R (SEQ ID NO: 29). В отдельных вариантах осуществления  $X_1$  представляет собой K или R. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином имеет последовательность RAKR (SEQ ID NO: 30). В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином имеет консенсусную последовательность  $RX_1X_2RS$  (SEQ ID NO: 131), где  $X_1$  может представлять собой любую аминокислоту, а  $X_2$  представляет собой K или R. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином имеет последовательность RAKRS (SEQ ID NO: 132). В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином имеет консенсусную последовательность  $RX_1X_2RS$  (SEQ ID NO: 133), где  $X_1$  представляет собой K или R и  $X_2$  представляет собой K или R. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления фурином расщепляется после второго остатка аргинина. Сайт расщепления 2A обычно содержит консенсусную последовательность  $X_1X_2EX_3NPGP$ , где  $X_1$  представляет собой D или G,  $X_2$  представляет собой V или I и  $X_3$  представляет собой любую аминокислоту (SEQ ID NO: 32). В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A расщепляется между C-концевым остатком пролина и предшествующим остатком глицина. В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 33–38, 130 и 134–140 (таблица 7). В отдельных вариантах осуществления сайт расщепления 2A представляет собой сайт расщепления 2A тешовируса-1 свиней (P2A), имеющий аминокислотную последовательность, представленную



альфа - фурин -2А- бета	28	н/п	158	н/п	176	н/п	194	н/п	212	н/п	230	н/п	248	н/п	416	н/п
альфа - фурин -2А- бета- GS	14 1	н/п	159	н/п	177	н/п										
альфа -2А- бета	14 2	н/п	160	н/п	178	н/п	196	н/п	214	н/п	232	н/п	250	н/п	417	н/п
альфа -2А- бета- GS	14 3	н/п	161	н/п	179	н/п										
бета- фурин -2А- альфа	14 6	152	164	170	182	188	200	206	218	224	236	242	254	260	418	420
бета- фурин -2А- альфа -GS	14 7	153	165	171	183	189	н/п									
бета- 2А- альфа	14 8	154	166	172	184	190	202	208	220	226	238	244	256	262	419	421
бета- 2А- альфа -GS	14 9	155	167	173	185	191	н/п									

[00195] Настоящее изобретение также относится к полинуклеотидам, кодирующим TCR, описанный в настоящем документе, оптимизированным, например, путем оптимизации кодонов/РНК, замены гетерологичными сигнальными

последовательностями и удаления элементов нестабильности иРНК. Способы получения оптимизированных нуклеиновых кислот, кодирующих TCR (например,  $\alpha$ -цепь,  $\beta$ -цепь, домен V $\alpha$  и/или домен V $\beta$ ), для рекомбинантной экспрессии путем введения изменений кодонов и/или удаления ингибирующих областей в иРНК, могут быть выполнены путем адаптации способов оптимизации, описанных, например, в патентах США №№ 5965726, 6174666, 6291664, 6414132 и 6794498, соответственно. Например, потенциальные сайты сплайсинга и элементы нестабильности (например, богатые А/Т или А/У элементы) в РНК могут быть мутированы без изменения аминокислот, кодируемых последовательностями нуклеиновых кислот, для повышения стабильности РНК для рекомбинантной экспрессии. Изменения используют вырожденность генетического кода, например, с помощью альтернативного кодона для идентичной аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления может быть желательно изменить один или более кодонов для кодирования консервативной мутации, например, схожей с исходной аминокислоты со схожей химической структурой и свойствами и/или функцией. Такими способами можно повысить экспрессию TCR по меньшей мере в 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз, или более относительно экспрессии TCR, кодируемого полинуклеотидами, которые не были оптимизированы.

[00196] В отдельных вариантах осуществления оптимизированная полинуклеотидная последовательность, кодирующая TCR, описанный в настоящем документе (например,  $\alpha$ -цепь,  $\beta$ -цепь, домен V $\alpha$  и/или домен V $\beta$ ), может гибридизоваться с антисмысловым (например, комплементарным) полинуклеотидом неоптимизированной полинуклеотидной последовательности, кодирующей TCR, описанный в настоящем документе (например,  $\alpha$ -цепь,  $\beta$ -цепь, домен V $\alpha$  и/или домен V $\beta$ ). В конкретных вариантах осуществления оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая TCR, описанный в настоящем документе, гибридизуется в условиях высокой жесткости с антисмысловым полинуклеотидом неоптимизированной полинуклеотидной последовательности, кодирующей TCR, описанный в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая TCR, описанный в настоящем документе, гибридизуется в условиях гибридизации высокой жесткости, средней или пониженной жесткости с антисмысловым полинуклеотидом неоптимизированной нуклеотидной последовательности, кодирующей TCR, описанный в настоящем

документе. Информацию о условиях гибридизации можно найти, например, в публикации заявки на патент США № US 2005/0048549 (например, абз. 72-73), включенной в настоящий документ посредством ссылки.

[00197] Полинуклеотиды могут быть получены, и нуклеотидная последовательность полинуклеотидов может быть определена любым способом, известным в данной области техники. Нуклеотидные последовательности, кодирующие TCR, описанные в настоящем документе, например, TCR, описанные в таблицах 1-4, и модифицированные версии указанных TCR, могут быть определены с использованием способов, хорошо известных в данной области техники, то есть нуклеотидные кодоны, которые, как известно, кодируют определенные аминокислоты, скомпонованы так, чтобы генерировать нуклеиновую кислоту, кодирующую TCR. Такой полинуклеотид, кодирующий TCR, может быть скомпонован из химически синтезированных олигонуклеотидов (например, как описано в источнике Kutmeier G *et al.*, (1994), *BioTechniques* 17: 242-6), что, вкратце, включает синтез перекрывающихся олигонуклеотидов, содержащих части последовательности, кодирующей TCR, отжиг и лигирование указанных олигонуклеотидов, а затем амплификацию лигированных олигонуклеотидов с помощью ПЦР (полимеразной цепной реакции).

[00198] В качестве альтернативы, полинуклеотид, кодирующий TCR, описанный в настоящем документе, может быть получен из нуклеиновой кислоты из подходящего источника (например, Т-лимфоцита) с помощью способов, хорошо известных в данной области техники (например, ПЦР и других методов молекулярного клонирования). Например, амплификация посредством ПЦР с использованием синтетических праймеров, гибридизуемых с 3'- и 5'-концами известной последовательности, может быть выполнена с использованием геномной ДНК, полученной из Т-клеток, экспрессирующих представляющий интерес TCR. Такие способы амплификации посредством ПЦР могут быть использованы для получения нуклеиновых кислот, содержащих последовательность, кодирующую  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь TCR. Такие способы амплификации посредством ПЦР могут быть использованы для получения нуклеиновых кислот, содержащих последовательность, кодирующую домен  $V\alpha$  и/или домен  $V\beta$  TCR. Амплифицированные нуклеиновые кислоты могут быть клонированы в векторы для экспрессии в

клетках-хозяевах и для дальнейшего клонирования, например, для получения химерных и гуманизированных TCR.

[00199] Если клон, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую конкретный TCR, недоступен, но последовательность молекулы TCR известна, нуклеиновую кислоту, кодирующую TCR, можно синтезировать химически или получить из подходящего источника (например, библиотеки кДНК TCR или библиотеки кДНК, полученной из, или нуклеиновой кислоты, или, например, полиА<sup>+</sup> РНК, выделенной из любой ткани или клеток, экспрессирующих TCR, таких как Т-лимфоциты, отобранные для экспрессии TCR, описанного в настоящем документе) путем амплификации посредством ПЦР с использованием синтетических праймеров, гибридизуемых с 3'- и 5'-концами последовательности, или путем клонирования с использованием олигонуклеотидного зонда, специфичного для конкретной последовательности гена, для идентификации, например, клона кДНК из библиотеки кДНК, кодирующей TCR. Амплифицированные нуклеиновые кислоты, полученные с помощью ПЦР, могут быть затем клонированы в реплицируемые клонирующие векторы с использованием любого из способов, хорошо известных в данной области техники.

[00200] ДНК, кодирующие TCR, описанные в настоящем документе, могут быть легко выделены и секвенированы с использованием общепринятых процедур, например, с использованием олигонуклеотидных зондов, способных специфически связываться с генами, кодирующими  $\alpha$ -цепь и/или  $\beta$ -цепь TCR. Источником такой ДНК могут служить Т-лимфоциты. После выделения ДНК может быть помещена в векторы экспрессии, которые затем трансфицируют в клетки-хозяева, такие как клетки *E. coli*, клетки обезьян COS, клетки яичника китайского хомяка (CHO) (например, клетки CHO из системы CHO GS System™ (Lonza)) или клетки миеломы, которые в противном случае не продуцируют белок TCR, для обеспечения синтеза TCR в рекомбинантных клетках-хозяевах.

[00201] Для получения целых TCR праймеры для ПЦР, включая нуклеотидные последовательности V $\alpha$  или V $\beta$ , сайт рестрикции и фланкирующую последовательность для защиты сайта рестрикции, можно использовать для амплификации последовательностей V $\alpha$  или V $\beta$  в клоны, например, клоны отдельных нуклеотидных последовательностей V $\alpha$  или V $\beta$  или клоны одноцепочечных TCR, содержащих присоединенные гибким линкером переменные области TCR. С помощью методов клонирования, известных специалистам в данной области техники, амплифицированные посредством ПЦР домены

V $\alpha$  могут быть клонированы в векторы, экспрессирующие константную область  $\alpha$ -цепи, а амплифицированные посредством ПЦР домены V $\beta$  могут быть клонированы в векторы, экспрессирующие константную область  $\beta$ -цепи. В отдельных вариантах осуществления векторы для экспрессии доменов V $\alpha$  или V $\beta$  содержат промотор EF-1 $\alpha$ , сигнал секреции, сайт клонирования варибельной области, константные домены и селективный маркер, такой как неомицин. Векторы  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи затем совместно трансфицируют в линии клеток, одновременно или последовательно, для получения стабильных или транзистентных линий клеток, экспрессирующих целые TCR, с использованием методов, известных специалистам в данной области техники. Домены V $\alpha$  или V $\beta$  также могут быть клонированы в один вектор, экспрессирующий необходимые константные области. Затем вектор трансфицируют в линии клеток для получения стабильных или транзистентных линий клеток, экспрессирующих целые TCR, с использованием методик, известных специалистам в данной области техники.

[00202] ДНК также может быть модифицирована, например, путем замены мышинных последовательностей кодирующей последовательностью константных доменов человеческой  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи, или путем ковалентного присоединения к кодирующей последовательности TCR всей или части кодирующей последовательности полипептида, отличного от TCR.

[00203] Изобретение также относится к полинуклеотидам, гибридизующимся с полинуклеотидами, кодирующими TCR, описанный в настоящем документе, в условиях высокой, средней или низкой жесткости. В отдельных вариантах осуществления полинуклеотиды, описанные в настоящем документе, гибридизуются с полинуклеотидами, кодирующими домен V $\alpha$  и/или домен V $\beta$ , предложенными в настоящем документе, в условиях высокой, средней или низкой жесткости.

[00204] Условия гибридизации были описаны в данной области техники и известны специалисту в данной области. Например, гибридизация в жестких условиях может включать гибридизацию с ДНК, связанной с фильтром, в 6x растворе хлорида натрия/цитрата натрия (SSC) при температуре приблизительно 45°C с последующей одной или несколькими промывками в 0,2xSSC/0,1% SDS при температуре приблизительно 50–65°C; гибридизация в очень жестких условиях может включать гибридизацию с нуклеиновой кислотой, связанной с фильтром, в 6xSSC при температуре приблизительно

45°C с последующей одной или несколькими промывками в 0,1xSSC/0,2% SDS при температуре приблизительно 68 °C. Гибридизация в других жестких условиях гибридизации известна специалистам в данной области техники и была описана, например, в источнике Ausubel FM et al., eds., (1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New York на стр. 6.3.1-6.3.6 и 2.10.3.

[00205] В отдельных аспектах настоящее изобретение относится к клеткам (например, клеткам-хозяевам), экспрессирующим (например, рекомбинантно) TCR, описанные в настоящем документе, связывающиеся с пептидом NY-ESO-1, а также родственным полинуклеотидам и векторам экспрессии. В настоящем документе предложены векторы (например, векторы экспрессии), содержащие полинуклеотиды, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие такие TCR для рекомбинантной экспрессии в клетках-хозяевах, например, в клетках млекопитающих. В настоящем документе также предложены клетки-хозяева, содержащие такие векторы для рекомбинантной экспрессии TCR, описанных в настоящем документе (например, человеческого TCR или гуманизированного TCR). В частном аспекте в настоящем документе предложены способы получения TCR, описанных в настоящем документе, включающие экспрессию такого TCR из клетки-хозяина.

[00206] В еще одном аспекте в настоящем документе предложены способы получения сконструированной клетки (например, клетки, содержащей гетерологичную и/или рекомбинантную нуклеиновую кислоту), как описано в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления способ включает приведение клетки в контакт с вектором, как описано в настоящем документе, в условиях, обеспечивающих введение вектора в клетку. В отдельных вариантах осуществления условие позволяет трансфицировать клетку вектором (например, с помощью липосомы или электропорации). В одном из вариантов осуществления условие позволяет трансфицировать клетку вектором на основе иРНК с помощью электропорации. В отдельных вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор, и условия позволяют трансдуцировать клетку вирусным вектором. В отдельных вариантах осуществления вектор вводят в клетку *in vitro* или *ex vivo*. В отдельных вариантах осуществления вектор вводят в клетку *in vivo*.

[00207] Рекомбинантная экспрессия TCR, описанного в настоящем документе (например, полноразмерного TCR,  $\alpha$ -цепи и/или  $\beta$ -цепи TCR, или одноцепочечного TCR, описанных в настоящем документе), связывающегося с пептидом NY-ESO-1, включает конструирование вектора экспрессии, содержащего полинуклеотид, кодирующий TCR. После получения полинуклеотида, кодирующего TCR, описанный в настоящем документе, вектор для получения молекулы TCR может быть получен с помощью технологии рекомбинантных ДНК с использованием методик, хорошо известных в данной области техники. Так, в настоящем документе описаны способы получения белка путем экспрессии полинуклеотида, содержащего нуклеотидную последовательность, кодирующую TCR. Для конструирования векторов экспрессии, содержащих последовательности, кодирующие TCR, и соответствующие сигналы контроля транскрипции и трансляции, можно применять способы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Указанные способы включают, например, технологии рекомбинантных ДНК *in vitro*, методики синтеза и генетическую рекомбинацию *in vivo*. Также предложены реплицируемые векторы, содержащие нуклеотидную последовательность, кодирующую молекулу TCR, описанного в настоящем документе (например, полноразмерного TCR,  $\alpha$ -цепи или  $\beta$ -цепи TCR,  $V\alpha$  или  $V\beta$  TCR, или CDR  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепи), функционально связанную с промотором.

[00208] Вектор может содержать нуклеотиды любого типа (включая, не ограничиваясь перечисленным, ДНК и РНК), которые могут быть одноцепочечными или двухцепочечными, синтезированы или получены частично из природных источников, и которые могут содержать природные, неприродные или измененные нуклеотиды. Рекомбинантные векторы экспрессии могут содержать встречающиеся в природе или не встречающиеся в природе межнуклеотидные связи, или связи обоих типов. В одном из вариантов осуществления не встречающиеся в природе или измененные нуклеотиды или межнуклеотидные связи не препятствуют транскрипции или репликации вектора. Вектор экспрессии может представлять собой вирусный вектор (например, ретровирусный вектор, аденовирусный вектор, аденоассоциированный вирусный вектор или бакуловирусный вектор). В отдельных вариантах осуществления ретровирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор (например, вектор, содержащий генетические элементы генома ВИЧ-1) или вектор на основе вируса инфекционной анемии лошадей. В отдельных

вариантах осуществления вектор упакован в один или несколько капсидных белков вируса с получением вирусной частицы.

[00209] Вектор экспрессии может быть перенесен в клетку (например, клетку-хозяина) обычными методами, и полученная в результате клетка затем может быть культивирована традиционными методами с получением TCR, описанного в настоящем документе. Также предложены клетка-хозяева, содержащие полинуклеотид, кодирующий молекулу TCR, описанного в настоящем документе (например, полноразмерного TCR,  $\alpha$ -цепи или  $\beta$ -цепи TCR, V $\alpha$  или V $\beta$  TCR, или CDR  $\alpha$ - или  $\beta$ -цепи), функционально связанную с промотором для экспрессии таких последовательностей в клетке-хозяине. В отдельных вариантах осуществления для экспрессии двухцепочечных TCR векторы, по отдельности кодирующие  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи, могут быть совместно экспрессированы в клетке-хозяине для экспрессии всей молекулы TCR, как подробно описано ниже. В отдельных вариантах осуществления клетка-хозяин содержит вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий как  $\alpha$ -цепь, так и  $\beta$ -цепь TCR, описанного в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления клетка-хозяин содержит два разных вектора: первый вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий  $\alpha$ -цепь или переменную область  $\alpha$ -цепи TCR, описанного в настоящем документе, и второй вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий  $\beta$ -цепь или переменную область  $\beta$ -цепи TCR, описанного в настоящем документе. В других вариантах осуществления первая клетка-хозяин содержит первый вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий  $\alpha$ -цепь или переменную область  $\alpha$ -цепи TCR, описанного в настоящем документе, а вторая клетка-хозяин содержит второй вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий  $\beta$ -цепь или переменную область  $\beta$ -цепи TCR, описанного в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления  $\alpha$ -цепь или переменная область  $\alpha$ -цепи, экспрессируемая первой клеткой, связана с  $\beta$ -цепью или переменной областью  $\beta$ -цепи, экспрессируемой второй клеткой, с образованием TCR, описанного в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления в настоящем документе предложена популяция клеток-хозяев, содержащая такую первую клетку-хозяина и такую вторую клетку-хозяина.

[00210] В частном варианте в настоящем документе предложена популяция векторов, содержащая первый вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий  $\alpha$ -цепь или переменную область  $\alpha$ -цепи

TCR, описанного в настоящем документе, и второй вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий  $\beta$ -цепь или переменную область  $\beta$ -цепи TCR, описанного в настоящем документе.

[00211] Для экспрессии молекул TCR, описанных в настоящем документе, можно использовать множество векторных систем экспрессии с использованием хозяина (см., например, патент США № 5807715). Такие системы экспрессии на основе хозяев представляют собой носители, посредством которых можно продуцировать и затем выполнить очистку исследуемых кодирующих последовательностей, а также представляют собой клетки, которые при трансформации или трансфекции соответствующей нуклеотидной кодирующей последовательностью экспрессируют молекулу TCR, описанного в настоящем документе, *in situ*. Они включают, не ограничиваясь перечисленным, микроорганизмы, такие как бактерии (например, *E. coli* и *B. subtilis*), трансформированные векторами экспрессии на основе рекомбинантной ДНК бактериофага, ДНК плазмиды или ДНК космиды, содержащими последовательности, кодирующие TCR; дрожжи (например, *Saccharomyces Pichia*), трансформированные векторами экспрессии дрожжей, содержащими последовательности, кодирующие TCR; системы клеток насекомых, инфицированных рекомбинантными вирусными векторами экспрессии (например, бакуловирус), содержащих последовательности, кодирующие TCR; системы клеток растений (например, зеленые водоросли, такие как *Chlamydomonas reinhardtii*), инфицированных рекомбинантными вирусными векторами экспрессии (например, вирус мозаики цветной капусты, CaMV; вирус табачной мозаики, TMV) или трансформированных рекомбинантными плазмидными векторами экспрессии (например, плазида Ti), содержащих последовательности, кодирующие TCR; или системы клеток млекопитающих (например, клетки COS (например, COS1 или COS), CHO, ВНК, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa и NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20 и BMT10), несущие рекомбинантные конструкции для экспрессии, содержащие промоторы, полученные из генома клеток млекопитающих (например, промотор металлотioneина) или из вирусов млекопитающих (например, поздний промотор аденовируса; промотор 7,5К вируса осповакцины). В конкретном варианте осуществления клетки для экспрессии TCR, описанных в настоящем документе, представляют собой клетки CHO, например, клетки CHO из системы CHO GS System™ (Lonza). В частном варианте осуществления клетки для экспрессии TCR, описанных в настоящем

документе, представляют собой человеческие клетки, например, линии человеческих клеток. В конкретном варианте осуществления вектор экспрессии млекопитающего представляет собой pOptiVEC™ или pсDNA3.3. В частном варианте осуществления для экспрессии рекомбинантной молекулы TCR, в особенности для экспрессии целой рекомбинантной молекулы TCR, используют бактериальные клетки, такие как *Escherichia coli*, или эукариотические клетки (например, клетки млекопитающих). Например, клетки млекопитающих, такие как клетки яичника китайского хомячка (CHO), в сочетании с вектором, таким как основной промежуточный ранний ранний промоторный элемент гена из цитомегаловируса человека, являются эффективной системой экспрессии для TCR (Foeking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-5; и Cockett MI *et al.*, (1990) Biotechnology 8(7): 662-7). В отдельных вариантах осуществления TCR, описанные в настоящем документе, продуцируются клетками CHO или клетками NS0. В конкретном варианте осуществления экспрессия нуклеотидных последовательностей, кодирующих TCR, описанные в настоящем документе, регулируется конститутивным промотором, индуцибельным промотором или тканеспецифичным промотором.

[00212] В отдельных вариантах осуществления клетка-хозяин млекопитающего представляет собой лимфоцит (например, человеческий лимфоцит), такой как Т-клетка или естественная клетка-киллер (NK-клетка). В отдельных вариантах осуществления лимфоцит представляет собой Т-клетку. Для экспрессии TCR, раскрытого в настоящем документе, может быть использована любая Т-клетка на любой стадии развития. Например, в отдельных вариантах осуществления Т-клетка выбрана из группы, состоящей из CD8<sup>+</sup> цитотоксической Т-клетки, CD4<sup>+</sup> цитотоксической Т-клетки, CD4<sup>+</sup> хелперной Т-клетки (например, клетки Th1 или Th2), CD4/CD8 дважды положительной Т-клетки, инфильтрирующей опухоль Т-клетки, тимоцита, Т-клетки памяти, наивной Т-клетки и Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера, (например, инвариантной Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера). Клетки-предшественники клеточной иммунной системы (например, предшественники Т-лимфоцитов) также подходят для презентации TCR, раскрытого в настоящем документе, поскольку указанные клетки могут дифференцироваться, развиваться или созревать в эффекторные клетки. Соответственно, в отдельных вариантах осуществления клетка-хозяин млекопитающего представляет собой

плюрипотентную стволовую клетку (например, эмбриональную стволовую клетку, индуцированную плюрипотентную стволовую клетку), клетку-предшественник лимфоцита или гемопоэтическую стволовую клетку (например, выделенную и/или обогащенную из костного мозга, пуповинной крови или периферической крови).

[00213] Клетки могут быть получены из множества источников, включая, не ограничиваясь перечисленным, опухоль, кровь, костный мозг, лимфатический узел, вилочковую железу или другую ткань или жидкость организма, или продукт афереза. В отдельных вариантах осуществления клетки получают от пациента непосредственно после лечения, в результате которого у субъекта остаются функционирующие Т-клетки. В этой связи было отмечено, что после некоторых видов лечения рака, в частности лечения препаратами, нарушающими иммунную систему, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно выздоравливают после лечения, качество полученных Т-клеток может быть оптимальным или улучшенным в части их способности к наращиванию *ex vivo*. Аналогичным образом, после манипуляций *ex vivo* с использованием способов, описанных в настоящем документе, указанные клетки могут находиться в предпочтительном состоянии для улучшенного приживления и наращивания *in vivo*. Таким образом, в отдельных вариантах осуществления клетки собирают из крови, костного мозга, лимфатического узла, вилочковой железы или другой ткани или жидкости организма, или продукта афереза, во время этой фазы восстановления.

[00214] В отдельных вариантах осуществления клетка-хозяин млекопитающего представляет собой популяцию клеток, презентирующих ТCR, раскрытый в настоящем документе, на поверхности клетки. Популяция клеток может быть гетерогенной или гомогенной. В отдельных вариантах осуществления по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% или 99,9%) популяции представляет собой клетку, как описано в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления популяция является по существу чистой, причем по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% или 99,9%) популяции является гомогенной. В отдельных вариантах осуществления популяция является гетерогенной и содержит смешанную популяцию клеток (например, клетки принадлежат к разным типам, имеют разные стадии развития, происхождение, выделены, очищены или обогащены разными

способами, стимулируются разными агентами и/или сконструированы разными способами). В отдельных вариантах осуществления клетки представляют собой популяцию моноклеарных клеток периферической крови (МНПК) (например, человеческих МНПК).

[00215] В бактериальных системах можно успешно выбрать ряд векторов экспрессии в зависимости от предполагаемого применения экспрессируемой молекулы TCR. Например, если необходимо продуцировать большое количество такого TCR для получения фармацевтических композиций молекулы TCR, могут быть желательными векторы, контролирующие экспрессию высоких уровней слитых белковых продуктов, которые легко можно очистить. Такие векторы включают, не ограничиваясь перечисленным, вектор экспрессии *E. coli* pUR278 (Ruether U & Mueller-Hill B (1983) EMBO J 2: 1791-1794), в котором последовательность, кодирующая TCR, может быть отдельно лигирована в вектор внутри рамки с кодирующей областью lac Z, так что образуется слитый белок; векторы pIN (Inouye S & Inouye M (1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109; Van Heeke G & Schuster SM (1989) J Biol Chem 24: 5503-5509); и тому подобное. Например, векторы pGEX также могут быть использованы для экспрессии чужеродных полипептидов в виде слитых белков с глутатион-5-трансферазой (GST). В общем случае такие слитые белки растворимы и легко могут быть очищены от лизированных клеток путем адсорбции и связывания с гранулами из глутатион-агарозного матрикса с последующим элюированием в присутствии свободного глутатиона. Конструкция векторов pGEX предусматривает включение сайтов расщепления тромбином или протеазой фактор Ха, что позволяет отщепить клонированный целевой продукт гена от фрагмента GST.

[00216] В системе насекомого *Autographa californica* в качестве вектора для экспрессии чужеродных генов может, например, быть использован вирус ядерного полиэдроза (AcNPV). Вирус растет в клетках *Spodoptera frugiperda*. Последовательность, кодирующую TCR, можно отдельно клонировать в несущественные области (например, ген полиэдрина) вируса и поместить под контроль промотора AcNPV (например, промотора полиэдрина).

[00217] В клетках-хозяевах млекопитающих можно использовать ряд систем экспрессии на основе вирусов. При использовании в качестве вектора экспрессии аденовируса представляющая интерес последовательность, кодирующая TCR, может быть лигирована с

комплексом контроля транскрипции/трансляции аденовируса, например, поздним промотором и трехчастной лидерной последовательностью. Затем этот химерный ген может быть вставлен в геном аденовируса посредством рекомбинации *in vitro* или *in vivo*. Вставка в несущественную область вирусного генома (например, область E1 или E3) приведет к получению рекомбинантного вируса, который является жизнеспособным и способен экспрессировать молекулу TCR в инфицированных хозяевах (см., например, источник Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81(12): 3655-9). Для эффективной трансляции вставленных последовательностей, кодирующих TCR, также могут потребоваться специфические сигналы инициации. Такие сигналы включают иницирующий кодон ATG и смежные последовательности. Кроме того, иницирующий кодон должен быть синхронизирован с рамкой считывания желаемой кодирующей последовательности для обеспечения трансляции всей вставленной последовательности. Такие экзогенные сигналы контроля трансляции и иницирующие кодоны могут иметь различное происхождение – как природное, так и синтетическое. Эффективность экспрессии может быть повышена путем включения подходящих энхансеров транскрипции, терминаторов транскрипции и т. д. (см., например, источник Bitter G *et al.*, (1987) *Methods Enzymol.* 153: 516-544).

[00218] Кроме того, можно выбрать такой штамм клетки-хозяина, который модулирует экспрессию вставленных последовательностей или модифицирует и осуществляет процессинг продукта гена желаемым определенным образом. Такие модификации (например, гликозилирование) и процессинг (например, расщепление) белковых продуктов могут иметь важное значение для функции белка. Различные клетки-хозяева обладают характерными и специфическими механизмами посттрансляционного процессинга и модификации белков и продуктов генов. Для гарантии правильной модификации и процессинга экспрессированного чужеродного белка могут быть выбраны соответствующие линии клеток или системы хозяев. Для этого могут быть использованы эукариотические клетки-хозяева, обладающие клеточными механизмами для должного процессинга первичного транскрипта, гликозилирования и фосфорилирования продукта гена. Такие клетки-хозяева млекопитающих включают, не ограничиваясь перечисленным, клетки CHO, VERO, ВНК, Hela, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 и T47D, NS0 (линия клеток мышинной миеломы,

эндогенно не продуцирующая никаких цепей иммуноглобулинов), CRL7030, COS (например, COS1 или COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 и HsS78Bst. В отдельных вариантах осуществления молекулы TCR, описанные в настоящем документе, продуцируются в клетках млекопитающих, таких как клетки CHO.

[00219] Для долговременной экспрессии рекомбинантных TCR могут быть получены стабильные экспрессирующие клетки. Например, могут быть сконструированы линии клеток, стабильно экспрессирующих TCR, описанный в настоящем документе. В частных вариантах осуществления клетка, предложенная в настоящем документе, стабильно экспрессирует  $\alpha$ -цепь или переменную область  $\alpha$ -цепи, и  $\beta$ -цепь или переменную область  $\beta$ -цепи, связывающихся с образованием TCR, описанного в настоящем документе.

[00220] В отдельных аспектах клетки-хозяева могут быть трансформированы ДНК, контролируемой соответствующими элементами контроля экспрессии (например, промотором, энхансером, последовательностями, терминаторами транскрипции, сайтами полиаденилирования и т. д.) и селективируемым маркером. После введения чужеродной ДНК/полинуклеотида сконструированным клеткам можно дать возможность расти в течение 1–2 дней в обогащенной среде, а затем перенести их в селективную среду. Селективируемый маркер в рекомбинантной плазмиде придает устойчивость к отбору и позволяет клеткам стабильно интегрировать плазмиду в их хромосомы и расти с образованием очагов, которые, в свою очередь, могут быть клонированы и выращены в линии клеток. Этот способ может быть успешно использован для конструирования линий клеток, экспрессирующих TCR, описанный в настоящем документе. Такие сконструированные линии клеток могут быть особенно полезны при скрининге и оценке композиций, прямо или опосредованно взаимодействующих с молекулой TCR.

[00221] Может быть использован ряд систем отбора, включая, не ограничиваясь перечисленным, тимидинкиназу вируса простого герпеса (Wigler M *et al.*, (1977) Cell 11(1): 223–32), гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу (Szybalska EN & Szybalski W (1962) PNAS 48(12): 2026–2034) и гены аденинфосфорибозилтрансферазы (Lowy I *et al.*, (1980) Cell 22(3): 817–23) в tk-, hgppt- или aprt-клетках, соответственно, каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ

посредством ссылки. Также устойчивость к антиметаболитам может быть использована в качестве основы для отбора следующих генов: *dhfr*, который придает устойчивость к метотрексату (Wigler M *et al.*, (1980) PNAS 77(6): 3567-70; O'Hare K *et al.*, (1981) PNAS 78: 1527-31); *gpt*, который придает устойчивость к микофеноловой кислоте (Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6); *neo*, который придает устойчивость к аминогликозиду G-418 (Wu GY & Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596; Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932; и Morgan RA & Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217; Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5); и *hygro*, который придает устойчивость к гигромицину (Santerre RF *et al.*, (1984) Gene 30(1-3): 147-56), каждый из указанных источников полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Способы, общеизвестные в области технологии рекомбинантных ДНК, могут рутинным образом применяться для выбора желаемого рекомбинантного клона, и такие способы описаны, например, в источниках Ausubel FM *et al.*, (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler M, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY (1990); и в главах 12 и 13, Dracopoli NC *et al.*, (eds.), *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY (1994); Colbère-Garapin F *et al.*, (1981) J Mol Biol 150: 1-14, полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки.

[00222] Уровни экспрессии молекулы TCR могут быть увеличены посредством векторной амплификации (обзор приведен в источнике обзора см. Bebbington CR & Hentschel CCG, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3* (Academic Press, New York, 1987), полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки). Когда маркер в векторной системе, экспрессирующей TCR, является амплифицируемым, увеличение уровня ингибитора, присутствующего в культуре клеток-хозяев, приведет к отбору клеток-хозяев с увеличенным числом копий маркерного гена. Поскольку амплифицированная область связана с геном TCR, продукция TCR также будет увеличиваться (см. источник Crouse GF *et al.*, (1983) Mol Cell Biol 3: 257-66, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки).

[00223] В других аспектах клетка-хозяин может быть трансдуцирована вирусным вектором (например, ретровирусным вектором, аденовирусным вектором, аденоассоциированным вирусным вектором или бакуловирусным вектором), содержащим последовательность, кодирующую TCR, как описано в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления ретровирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор (например, вектор, содержащий генетические элементы генома ВИЧ-1) или вектор на основе вируса инфекционной анемии лошадей. В отдельных вариантах осуществления вектор упакован в один или несколько капсидных белков вируса с получением вирусной частицы.

[00224] В отдельных вариантах осуществления вектор дополнительно содержит последовательность контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотор, энхансер и/или последовательность Козака), функционально связанную с последовательностью, кодирующей TCR, как описано в настоящем документе. В качестве альтернативы, последовательность, кодирующая TCR, может не быть функционально связана с последовательностью контроля транскрипции и/или трансляции (например, промотором, энхансером и/или последовательностью Козака), но фланкирована последовательностями, гомологичными последовательностям, фланкирующим локус генома клетки-хозяина, где интеграция последовательности, кодирующей TCR, обеспечивает экспрессию кодируемого TCR из последовательности контроля транскрипции и/или трансляции в или вблизи геномного локуса.

[00225] В клетку-хозяина могут быть совместно перенесены (например, совместно трансфицированы или совместно трансдуцированы) два или более векторов экспрессии, описанных в настоящем документе, где первый вектор кодирует полипептид, полученный из  $\alpha$ -цепи, а второй вектор кодирует полипептид, полученный из  $\beta$ -цепи. Два вектора могут содержать идентичные селективируемые маркеры, обеспечивающие равную экспрессию полипептидов  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи. В клетки-хозяева могут быть совместно перенесены различные количества двух или более векторов экспрессии. Например, в клетки-хозяева могут быть совместно перенесены первый вектор и второй вектор экспрессии в любом из следующих соотношений: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 или 1:50. В некоторых вариантах осуществления кодирующие последовательности для  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей представляют собой ДНК. В

некоторых вариантах осуществления кодирующие последовательности для  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей представляют собой РНК.

[00226] В качестве альтернативы может быть использован единственный вектор, кодирующий и способный экспрессировать полипептиды как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -цепи. Кодирующие последовательности для  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей могут содержать кДНК или геномную ДНК. Вектор экспрессии может быть моноцистронным или мультицистронным. Мультицистронная конструкция нуклеиновой кислоты может кодировать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более, или от 2 до 5, от 5 до 10 или от 10 до 20 генов/нуклеотидных последовательностей. Например, бицистронная конструкция нуклеиновой кислоты может содержать в следующем порядке промотор, первый ген (например,  $\beta$ -цепь TCR, описанного в настоящем документе) и второй ген (например,  $\alpha$ -цепь TCR, описанного в настоящем документе). В таком векторе экспрессии транскрипцией обоих генов может управлять промотор, тогда как трансляция иРНК из первого гена может быть инициирована механизмом кЭП-зависимого сканирования, а трансляция иРНК из второго гена может быть инициирована кЭП-независимым механизмом, например, IRES. В качестве альтернативы, указанные два гена могут быть функционально связаны саморасщепляющимся пептидом (например, пептидом 2A) или пептидной последовательностью, распознаваемой внутриклеточной или внеклеточной протеазой.

[00227] После получения молекулы TCR, описанной в настоящем документе, путем рекомбинантной экспрессии она может быть очищена любым способом очистки молекулы иммуноглобулина, известным в данной области техники, например, с помощью хроматографии (например, ионообменной, аффинной и колоночной хроматографии с распределением по размерам), центрифугирования, дифференциальной растворимости или любого другого стандартного метода очистки белков. Кроме того, для облегчения очистки TCR, описанный в настоящем документе, может быть слит с гетерологичными полипептидными последовательностями, описанными в настоящем документе или известными в данной области техники из других источников.

[00228] В конкретных вариантах осуществления TCR, описанный в настоящем документе, является выделенным или очищенным. Обычно выделенным является TCR, по существу не содержащий других TCR с антигенными специфичностями, отличными от выделенных TCR. Например, в частном варианте осуществления препарат TCR,

описанного в настоящем документе, по существу не содержит клеточного материала и/или химических предшественников. Выражение «по существу не содержит клеточного материала» включает препараты TCR, в которых TCR отделен от клеточных компонентов клеток, из которых он был выделен или получен рекомбинантным способом. Таким образом, TCR, по существу не содержащий клеточного материала, включает препараты TCR, содержащие менее приблизительно 30 масс.%, 20 масс.%, 10 масс.%, 5 масс.%, 2 масс.%, 1 масс.%, 0,5 масс.% или 0,1 масс.% (в расчете на сухую массу) гетерологичного белка (также называемого в настоящем документе «загрязняющим белком») и/или вариантов TCR, например, различных посттрансляционно модифицированных форм TCR или других отличающихся вариантов TCR (например, их фрагментов). Когда TCR получен рекомбинантным способом, он также обычно по существу не содержит культуральной среды, т. е. культуральная среда составляет менее чем приблизительно 20 об.%, 10 об.%, 2 об.%, 1 об.%, 0,5 об.% или 0,1 об.% белкового препарата. Когда TCR получен путем химического синтеза, он обычно по существу не содержит химических предшественников или других химических веществ, т. е. он отделен от химических предшественников или других химических веществ, участвующих в синтезе TCR. Соответственно, такие препараты TCR содержат менее приблизительно 30 масс.%, 20 масс.%, 10 масс.% или 5 масс.% (в расчете на сухую массу) химических предшественников или соединений, отличных от представляющего интерес TCR. В конкретном варианте осуществления TCR, описанные в настоящем документе, являются выделенными или очищенными.

[00229] TCR, связывающиеся с пептидом NY-ESO-1, могут быть получены любым известным в данной области способом синтеза TCR, например, путем химического синтеза или методами рекомбинантной экспрессии. В способах, описанных в настоящем документе, используют, если не указано иное, общепринятые методы в области молекулярной биологии, микробиологии, генетического анализа, рекомбинантной ДНК, органической химии, биохимии, ПЦР, синтеза и модификации олигонуклеотидов, гибридизации нуклеиновых кислот и смежных областей в объеме знаний специалиста. Указанные методы описаны, например, в источниках, цитируемых в настоящем документе, и полностью объяснены в литературе. См., например, источники Maniatis T et al., (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook

J et al., (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J et al., (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 и ежегодные обновления); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 и ежегодные обновления) Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren B et al., (eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

[00230] В конкретном варианте осуществления TCR, описанный в настоящем документе, представляет собой TCR (например, рекомбинантный TCR), полученный, экспрессированный, созданный или выделенный любым способом, который включает создание, например, посредством синтеза, генной инженерии последовательностей ДНК. В отдельных вариантах осуществления такой TCR содержит последовательности (например, последовательности ДНК, последовательности РНК или аминокислотные последовательности), которые в природе не присутствуют в репертуаре TCR зародышевой линии животного или млекопитающего (например, человека) *in vivo*.

[00231] В одном аспекте настоящего документа предложен способ получения TCR, связывающегося с пептидом NY-ESO-1, включающий культивирование клетки или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе. В отдельном аспекте в настоящем документе предложен способ получения TCR, связывающегося с пептидом NY-ESO-1, включающий экспрессию (например, рекомбинантную экспрессию) TCR с использованием клетки или клетки-хозяина, описанных в настоящем документе (например, клетки или клетки-хозяина, содержащей полинуклеотиды, кодирующие TCR, описанный в настоящем документе). В частном варианте осуществления клетка представляет собой выделенную клетку. В частном варианте осуществления в клетку введены экзогенные полинуклеотиды. В частном варианте осуществления способ дополнительно включает стадию очистки TCR, полученного из клетки или клетки-хозяина.

[00232] TCR, описанные в настоящем документе, могут быть получены с использованием различных способов фагового дисплея,

известных в данной области техники. В способах фагового дисплея функциональные домены TCR отображаются на поверхности фаговых частиц, несущих кодирующие их полинуклеотидные последовательности. В частности, последовательности ДНК, кодирующие домены V $\alpha$  и V $\beta$ , амплифицируются из библиотек кДНК животных (например, библиотек кДНК пораженных тканей человека или мыши). ДНК, кодирующая домены V $\alpha$  и V $\beta$ , связана с пептидным линкером с помощью ПЦР и клонируется в фагмидный вектор. Вектор с помощью электропорации вводят в *E. coli* и инфицируют *E. coli* фагом-помощником. Фаг, используемый в указанных способах, обычно представляет собой нитевидный фаг, включая fd и M13, а домены V $\alpha$  и V $\beta$  обычно рекомбинантно сливают с геном III или геном VIII фага. Фаг, экспрессирующий антигенсвязывающий домен, связывающийся с конкретным антигеном, может быть выбран или идентифицирован с помощью пептида или комплекса пептид-ГКГС, например, с использованием такого комплекса, отображенного на поверхности клетки или захваченного на твердой поверхности или шарике. Примеры способов фагового дисплея, которые могут быть использованы для создания TCR, описанных в настоящем документе, включают способы, раскрытые в источнике Zhao Y et al., (2007) J Immunol 179: 5845-54, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[00233] Как описано в цитируемых выше источниках, после отбора фага кодирующие TCR области из фага могут быть выделены и использованы для получения целых TCR, включая человеческие TCR, и экспрессированы в любом желаемом хозяине, включая клетки млекопитающих, клетки насекомых, клетки растений, дрожжи и бактерии, например, как описано ниже.

[00234] В отдельных вариантах осуществления для получения целых TCR праймеры для ПЦР, включая нуклеотидные последовательности V $\alpha$  или V $\beta$ , сайт рестрикции и фланкирующую последовательность для защиты сайта рестрикции, можно использовать для амплификации последовательностей V $\alpha$  или V $\beta$  из матрицы, например, клонов одноцепочечных TCR, содержащих соединенные пептидным линкером переменные области TCR. С помощью методов клонирования, известных специалистам в данной области техники, амплифицированные посредством ПЦР V $\alpha$ -домены могут быть клонированы в векторы, экспрессирующие константную область V $\alpha$ , а амплифицированные посредством ПЦР домены V $\beta$  могут быть клонированы в векторы, экспрессирующие константную область

V $\beta$ . Векторы  $\alpha$ -цепи и  $\beta$ -цепи затем совместно трансфицируют в линии клеток, одновременно или последовательно, для получения стабильных или транзистентных линий клеток, экспрессирующих целые TCR, с использованием методов, известных специалистам в данной области техники. Домены V $\alpha$  или V $\beta$  также могут быть клонированы в один вектор, экспрессирующий необходимые константные области. Затем вектор трансфицируют в линии клеток для получения стабильных или транзистентных линий клеток, экспрессирующих целые TCR, с использованием методик, известных специалистам в данной области техники.

[00235] В отдельных вариантах осуществления для получения целых TCR из полинуклеотида, кодирующего  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь TCR, как описано в настоящем документе, или из содержащего их вектора полипептид, содержащий  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь TCR, экспрессируют из полинуклеотида или вектора. Полипептид необязательно выделяют и/или очищают. Полипептид приводят в контакт с ферментом фурином. В отдельных вариантах осуществления, когда сайт расщепления фурином имеет аминокислотную последовательность RX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>R, где X<sub>1</sub> представляет собой K или R и X<sub>2</sub> представляет собой K или R (SEQ ID NO: 31), полипептид одновременно или после этого дополнительно приводят в контакт с карбоксипептидазами, причем карбоксипептидаза удаляет основные аминокислоты, K или R, с C-конца полипептида.

[00236] Химерный TCR представляет собой молекулу, в которой разные части TCR получены из разных молекул TCR, например, TCR от разных видов.

[00237] В частных вариантах осуществления TCR, описанный в настоящем документе, связывающийся с тем же эпитопом пептида, содержащего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или 2, с которым связывается TCR, описанный в настоящем документе, представляет собой человеческий TCR. Человеческие TCR могут быть получены с использованием любого способа, известного в данной области техники. Например, можно использовать трансгенных мышей, не способных экспрессировать функциональные эндогенные TCR, но способных экспрессировать гены человеческого TCR. В частности, гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи человеческого TCR могут быть случайным образом или путем гомологичной рекомбинации введены в мышинные эмбриональные стволовые клетки. Гены  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи мышинного TCR могут быть сделаны нефункциональными по отдельности или одновременно с введением

локусов человеческого TCR путем гомологичной рекомбинации. В частности, гомозиготная делеция области  $J_H$  предотвращает продукцию эндогенных TCR. Модифицированные эмбриональные стволовые клетки размножают и вводят путем микроинъекции в бластоцисты для получения химерных мышей. Затем химерных мышей скрещивают для получения гомозиготного потомства, экспрессирующего человеческий TCR. Трансгенных мышей иммунизируют обычным образом выбранным антигеном, например, всем или частью антигена (например, пептида NY-ESO-1). Т-лимфоциты, содержащие TCR, направленные против антигена, могут быть получены от иммунизированных трансгенных мышей. Трансгены человеческого TCR, которые несут трансгенные мыши, перестраиваются во время дифференцировки Т-клеток. Таким образом, с помощью такого метода можно получить терапевтически эффективные TCR, получаемые в результате иммунизации *in vivo*.

[00238] Человеческие TCR, связывающиеся с пептидом NY-ESO-1, могут быть получены различными способами, известными в данной области техники, включая способы фагового дисплея или дисплея млекопитающего с использованием библиотек TCR, полученных из последовательностей человеческого TCR.

### 5.6 Наборы

[00239] Также предложены наборы, содержащие один или более TCR, описанных в настоящем документе, фармацевтические композиции или их конъюгаты, полинуклеотиды (например, векторы экспрессии), кодирующие один или более TCR, описанных в настоящем документе, или клетки, экспрессирующие один или более TCR, описанных в настоящем документе. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе предложена фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или более контейнеров, заполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, такими как один или более TCR, полинуклеотидов или клеток, предложенных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, и любой профилактический или терапевтический агент, такой как агенты, описанные в настоящем документе. В отдельных вариантах осуществления наборы могут содержать Т-клеточный митоген, такой как, например, фитогемагглютинин (PHA) и/или форбол-12-миристат-13-ацетат (PMA), или антитело, стимулирующее комплекс TCR, такое как антитело к CD3 и антитело к CD28. Необязательно, вместе с

таким контейнером(ами) может содержаться уведомление в форме, предписанной правительственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, отражающее разрешение для введения человеку, выданное агентством по производству, применению или продаже.

[00240] Также предложены наборы, которые могут применяться в описанных выше способах. В одном из вариантов осуществления набор в одном или более контейнерах содержит TCR, описанный в настоящем документе, например, очищенный TCR. В конкретном варианте осуществления наборы, описанные в настоящем документе, содержат по существу выделенный комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1 в качестве контрольного антигена. В еще одном конкретном варианте осуществления наборы, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат контрольный TCR, который не взаимодействует с комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид NY-ESO-1. В еще одном конкретном варианте осуществления наборы, описанные в настоящем документе, содержат один или более элементов для обнаружения связывания TCR с комплексом пептид-ГКГС, содержащим пептид NY-ESO-1 (например, TCR может быть конъюгирован с детектируемым субстратом, таким как флуоресцентное соединение, ферментативный субстрат, радиоактивное соединение или люминесцентное соединение, или связывающая молекула, распознающая TCR, может быть конъюгирована с детектируемым субстратом). В конкретных вариантах осуществления набор, предложенный в настоящем документе, может включать полученный рекомбинантным способом или путем химического синтеза комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1. Комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1, содержащийся в наборе, может быть прикреплен к твердой подложке (например, твердой поверхности или шарик) или интегрирован в липидную мембрану (например, липосому или не способную делиться клетку). В более конкретном варианте осуществления средство обнаружения в составе описанного выше набора включает твердую подложку, к которой прикреплен комплекс пептид-ГКГС, содержащий пептид NY-ESO-1. Такой набор также может включать неприсоединенную меченую репортером связывающую молекулу, распознающую TCR. В этом варианте осуществления связывание TCR с комплексом пептид-ГКГС может быть детектировано путем связывания указанной меченой репортером связывающей молекулы.

## 6. ПРИМЕРЫ

[00241] Примеры в данном разделе (т. е. в разделе 6) предложены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничения.

6.1 Пример 1. Характеристика нового NY-ESO-1 TCR, TCR18168с, в мышинных клетках

[00242] Был разработан новый TCR, связывающийся с SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)-HLA-A\*0201, с использованием собственной платформы отображения TCR на основе клеток млекопитающих. TCR, называемый в данном примере TCR18168с, содержит переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ) и переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 4, соответственно. TCR18168с экспрессировали на поверхности линии мышинных клеток АК-D10R3 в виде химерного белка с человеческими переменными областями, слитыми с мышинными константными областями. Мышинные константные области обеспечивают надлежащее закрепление и взаимодействие с мышинным CD3 и надлежащую инициацию мышинных сигнальных путей. АК-D10R3 представляет собой отрицательную по отношению к мышинному TCR, CD8-отрицательную линию мышинных клеток, полученную из тимомы мыши, экспрессирующую химерные CD8 ( $\alpha$ - и  $\beta$ -внеклеточные области человеческого CD8, слитые с соответствующими трансмембранными и внутриклеточными  $\alpha$ - и  $\beta$ -областями мышинового CD8) и репортерную конструкцию, активирующую Т-клетки, содержащую минимальный промотор IL-2, включающий три сайта связывания NFAT, функционально связанных с EGFP. TCR18168с содержит  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 11 и 12, соответственно.

6.1.1 Связывание клеток, экспрессирующих TCR18168с, с тетрамерами пептид-ГКГС

[00243] Сначала исследовали связывание клеток АК-D10R3, экспрессирующих TCR18168с, с родственными тетрамерами пептид-ГКГС или тетрамерами пептид-ГКГС отрицательного контроля, с использованием проточной цитометрии. Вкратце, клетки АК-D10R3, экспрессирующие TCR18168с, высевали в 96-луночный аналитический планшет и инкубировали с меченым APC антителом против  $\beta$ -цепи мышинового TCR (BD Biosciences, каталожный № 553174, клон H57-597) и мечеными PE тетрамерами HLA-A\*0201, нагруженными пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (MBL, каталожный № T01064), пептидом NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) (MBL, каталожный № TS-M105-1) или

пептидом отрицательного контроля. TCR-отрицательные клетки АК-D10R3 также исследовали в качестве контроля. После 30-минутной инкубации при комнатной температуре клетки дважды промывали и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием цитометра BD FACSCanto II. Клетки анализировали на экспрессию TCR (APC+) и связывание комплекса пептид-ГКГС (PE+).

[00244] Как показано на фиг. 1, TCR18168с при экспрессии на поверхности клетки связывается с тетрамерами HLA-A\*0201, нагруженными пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) или пептидом с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), но не с тетрамерами отрицательного контроля.

6.1.2 Активация экспрессирующих TCR клеток АК-D10R3 с использованием клеток T2 с введенным пептидом

[00245] Затем исследовали способность клеток АК-D10R3, экспрессирующих TCR18168с, активироваться клетками T2 с введенным родственным пептидом NY-ESO-1 или пептидом отрицательного контроля. Вкратце, в клетки T2 (человеческие лимфобласты, как описано в источнике Salter, EMBO J. 1986; 5(5):943-9, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки) вводили 50 мкг/мл пептида NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (P&E, индивидуальный заказ), пептида NY-ESO-1 с оптимизированной якорной частью SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) (IBA, каталожный № 6-7013-901) или пептида отрицательного контроля в течение 3 часов при 37 °C. Затем в общей сложности  $5,0 \times 10^4$  клеток АК-D10R3, экспрессирующих TCR18168с, инкубировали с  $5,0 \times 10^4$  клеток T2 с введенным пептидом в 96-луночном аналитическом планшете в течение 18 часов при 37°C и в 10% CO<sub>2</sub>. TCR-отрицательные клетки АК-D10R3 использовали в качестве отрицательного контроля. Затем клетки окрашивали меченым APC антителом против β-цепи мышиного TCR (BD Biosciences, каталожный № 553174, клон H57-597) и меченым BV412 антителом против мышиного CD69 (Biolegend, каталожный № 104528, клон H1.2F) в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем клетки дважды промывали и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием цитометра BD FACSCanto II. Клетки анализировали на экспрессию TCR (APC+) и активацию T-клеток (EGFP+ или BV412+).

[00246] При взаимодействии с клетками T2 с введенным пептидом NY-ESO-1 дикого типа или с оптимизированной якорной частью, клетки АК-D10R3, экспрессирующие TCR18168с,

демонстрировали активацию репортерной конструкции IL-2-NFAT и повышающую регуляцию маркера активации Т-клеток CD69 (фиг. 2). Активация клеток АК-D10R3 зависела от взаимодействия между NY-ESO-1 TCR и комплексом его родственного пептида и ГКГС, поскольку такая активация не наблюдалась или наблюдалась только в минимальной степени при исследовании TCR-отрицательных клеток АК-D10R3 или при инкубации клеток АК-D10R3, экспрессирующих TCR18168с, с клетками T2 с введенным пептидом отрицательного контроля (фиг. 2).

6.2 Пример 2. Характеристика нового NY-ESO-1 TCR, TCR18168, в человеческих Т-клетках

[00247] В этом примере полностью человеческую версию TCR18168с, названную TCR18168, экспрессировали в первичных человеческих Т-клетках или репортерной линии человеческих Т-клеток и охарактеризовали в ряде функциональных анализов, как описано ниже. TCR18168 включает V $\alpha$  и V $\beta$  TCR18168с, слитые с человеческими константными областями. А именно, TCR18168 содержит  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14, соответственно. В качестве контроля использовали TCR DMF4, взаимодействующий с пептидом MART-1 в контексте HLA-A\*0201. DMF4 описан в патенте США № 7915036, полностью включенном в настоящий документ посредством ссылки. Полноразмерный TCR DMF4 содержит  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 20 и 21, соответственно.

6.2.1 Характеристика первичных человеческих Т-клеток, экспрессирующих TCR18168, культивируемых совместно с экспрессирующими HLA клетками-мишенями K562 с введенным пептидом

[00248] Информационную РНК (иРНК) для полноразмерных человеческих TCR TCR18168 и DMF4 получали путем транскрипции *in vitro* с использованием набора mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra kit (Ambion, каталожный № AMB13455). иРНК TCR18168 экспрессировали из вектора, кодирующего, по порядку:  $\alpha$ -цепь TCR18168, сайт расщепления фурином, сайт расщепления P2A и  $\beta$ -цепь TCR18168. Полученная иРНК TCR18168 содержит полинуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. иРНК DMF4 экспрессировали из вектора, кодирующего  $\beta$ -цепь DMF4, сайт расщепления P2A и  $\alpha$ -цепь DMF4. Первичные человеческие Т-клетки, выделенные от здорового донора и предварительно наращенные активатором человеческих Т-клеток

CD3/28 ImmunoCult™ (Stemcell Technologies), смешивали с 7,5 мкг иРНК TCR и вводили с помощью электропорации с использованием электропоратора MaxCyte GT (MaxCyte). Приблизительно через 20 часов после электропорации экспрессию целевого TCR оценивали путем окрашивания T-клеток тетрамерами HLA-A\*0201, содержащими пептид NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (MBL, каталожный № T01064B) или пептид MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22) (MBL, каталожный № T01022), и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием прибора BD LSR Fortessa. Параллельно в клетки K562 (ATCC, каталожный № CCL-243), трансдуцированные лентивирусом для экспрессии HLA-A2 или HLA-B7, вводили 0,01, 0,1 или 1 мкМ пептида NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Genscript, индивидуальный заказ), 1 мкМ пептида MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22) (Genscript, индивидуальный заказ) или только ДМСО (контроль носителем) (Fisher Scientific, каталожный № BP231-100). Экспрессирующие TCR18168 или DMF4 T-клетки культивировали совместно с клетками-мишенями K562 в течение 16 часов и затем анализировали экспрессию маркера активации CD25 с помощью проточной цитометрии с использованием антитела против человеческого CD25 (eBioscience, каталожный № 17-0259-42) и секрецию IFN $\gamma$  с помощью ELISA с использованием набора Human IFN gamma ELISA Ready-Set-Go Kit (eBioscience, каталожный № 88-7316-88). В качестве положительного контроля экспрессирующие TCR18168 или DMF4 T-клетки также активировали с использованием активатора человеческих T-клеток CD3/28 ImmunoCult™ (Stemcell Technologies) в течение 16 часов в отсутствие клеток-мишеней и затем исследовали на предмет поверхностной экспрессии CD25 с использованием проточной цитометрии.

[00249] Окрашивание тетрамером экспрессирующих TCR18168 человеческих T-клеток показало специфическое связывание с тетрамерами HLA-A\*0201, содержащими пептид NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), и минимальное связывание с тетрамерами HLA-A\*0201, содержащими пептид MART-1 отрицательного контроля (фиг. 3А). Напротив, T-клетки, экспрессирующие TCR DMF4, связывали только тетрамеры HLA-A\*0201, содержащие пептид MART-1 (фиг. 3А).

[00250] Спустя 16 часов совместного культивирования с экспрессирующими HLA-A2 клетками K562 с введенным пептидом NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), T-клетки, экспрессирующие TCR18168, демонстрировали дозозависимую повышающую регуляцию поверхностной экспрессии CD25 (фиг. 3В) и секреции IFN $\gamma$  (фиг.

3D). При совместном культивировании с экспрессирующими HLA-B7 клетками K562, нагруженными пептидом NY-ESO-1, или экспрессирующими HLA клетками K562 в отсутствие пептида NY-ESO-1, экспрессирующие TCR18168 Т-клетки не демонстрировали повышающую регуляцию CD25 (фиг. 3B) или IFN $\gamma$  (фиг. 3D). Для сравнения, в качестве контроля специфичности, Т-клетки, экспрессирующие TCR DMF4, продемонстрировали повышенную экспрессию CD25 (фиг. 3C) и секрецию IFN $\gamma$  (фиг. 3E) только после совместного культивирования с экспрессирующими HLA-A2 клетками K562 с введенным родственным пептидом MART-1.

6.2.2 Характеристика первичных человеческих Т-клеток, экспрессирующих TCR18168, культивируемых совместно с клетками-мишенями T2 с введенным пептидом

[00251] Затем первичные человеческие Т-клетки, выделенные от здорового донора (отличные от донорских клеток, использованных в разделе 6.2.1) и предварительно выращенные активатором человеческих Т-клеток CD3/28 ImmunoCult™ (Stemcell Technologies), трансфицировали для экспрессии человеческого TCR18168 или DMF4 с использованием электропорации, как описано выше, и анализировали в аналогичном исследовании совместного культивирования с использованием клеток T2 в качестве клеток-мишеней, эндогенно экспрессирующих HLA-A\*0201. Вкратце, клетки T2 (ATCC, каталожный № 174хСЕМ.Т2) метили фиолетовым красителем CellTrace™ (Thermo Fisher, каталожный № С34557) и вводили в них 1 мкМ пептида NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Genscript, индивидуальный заказ), 1 мкМ пептида MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22) (Genscript, индивидуальный заказ) или только ДМСО (контроль носителем) (Fisher Scientific, каталожный № ВР231-100). Экспрессирующие TCR18168 или DMF4 Т-клетки культивировали совместно с клетками-мишенями T2 в течение 16 часов и затем анализировали поверхностную экспрессию CD25 с помощью проточной цитометрии с использованием антитела против человеческого CD25 (eBioscience, каталожный № 17-0259-42). В качестве положительного контроля экспрессирующие TCR18168 или DMF4 Т-клетки также активировали с использованием активатора человеческих Т-клеток CD3/28 ImmunoCult™ (Stemcell Technologies) в течение 16 часов в отсутствие клеток-мишеней и затем исследовали на предмет поверхностной экспрессии CD25 с использованием проточной цитометрии. Уничтожение клеток-мишеней T2 измеряли путем анализа потери живых клеток T2 (то есть потери

клеток, окрашенных фиолетовым красителем CellTrace™) с использованием красителя живых/мертвых клеток Zombie NIR (Biolegend, каталожный № 423105).

[00252] Человеческие Т-клетки, экспрессирующие TCR18168, демонстрировали повышающую регуляцию поверхностной экспрессии CD25 только после совместного культивирования с клетками T2 с введенным родственным пептидом NY-ESO-1, или после стимуляции антителами к CD3/CD28 (фиг. 4A). Кроме того, экспрессирующие TCR18168 Т-клетки уничтожали только клетки T2 с введенным родственным пептидом NY-ESO-1, но не клетки T2 с введенным носителем ДМСО или пептидом MART-1, что измеряли по потере клеток, окрашенных фиолетовым красителем CellTrace™ (фиг. 4C). Для сравнения, Т-клетки, экспрессирующие TCR DMF4, активировались только клетками T2, нагруженными родственным пептидом MART-1 (фиг. 4B), и уничтожали только клетки T2, нагруженные родственным пептидом MART-1 (фиг. 4C).

6.2.3 Характеристика TCR18168 с использованием NFAT-люциферазной репортерной линии Т-клеток

[00253] TCRβ-отрицательные клетки Jurkat (ATCC, каталожный № TIB-153) трансдуцировали с помощью лентивируса (i) люциферазой-репортером под контролем элемента ответа NFAT и короткого минимального промотора CMV и (ii) TCR18168. Клетки B16-F10 (ATCC, каталожный № CRL-6475) трансдуцировали лентивирусом для экспрессии AAD, содержащего домены α1 и α2 молекулы HLA-A\*0201, домен α3 молекулы мышиного H-2D<sup>b</sup> и человеческий β<sub>2</sub>-микроглобулин, и вводили в них от 1 нМ до 1 мкМ пептида NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Genscript, индивидуальный заказ), 1 мкМ пептида MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22) (Genscript, индивидуальный заказ) или ДМСО (контроль носителем) (Fisher Scientific, каталожный № BP231-100). Репортерные клетки Jurkat, экспрессирующие TCR, культивировали совместно с экспрессирующими AAD клетками B16 с введенным пептидом в течение 16 часов. В качестве положительного контроля максимальной репортерной активности NFAT репортерные клетки Jurkat, экспрессирующие TCR, также стимулировали с помощью коктейля для стимуляции клеток, содержащего PMA и иономицин (eBioscience, каталожный № 00-4970) в течение 16 часов. Репортерную активность люциферазы измеряли с использованием набора для анализа люциферазы Nano-Glo (Promega, каталожный №

N1120) и многорежимного ридера для микропланшетов EnVision (Perkin Elmer).

[00254] Репортерные клетки Jurkat, экспрессирующие TCR18168, демонстрировали минимальную репортерную активность люциферазы в присутствии экспрессирующих AAD клеток B16 с введенным ДМСО или пептидом MART-1 (фиг. 5A). Однако при совместном культивировании с экспрессирующими AAD клетками B16 с введенным родственным пептидом NY-ESO-1 репортерные клетки Jurkat, экспрессирующие TCR18168, демонстрировали пептид-специфический (фиг. 5A) и дозозависимый (фиг. 5B) активирующий ответ.

### 6.3 Пример 3: Получение и характеристика мутантов TCR18168

[00255] В этом примере были получены мутанты TCR18168, которые были охарактеризованы в отношении связывания и активации Т-клеток. Указанные мутанты были исследованы как химерные TCR, содержащие человеческие переменные области, слитые с мышиными константными областями, либо как полностью человеческие TCR.

#### 6.3.1 Скрининг TCR с использованием отбора, направляемого $\beta$ -цепью TCR, и/или трансплантации CDR3 NNK

[00256] Вкратце, в скрининге с направляемым отбором  $\beta$ -цепь TCR18168с использовали в качестве руководства для отбора на основании библиотеки  $\alpha$ -цепей, полученной из не подвергшейся воздействию пуповинной крови, либо двух библиотек  $\alpha$ -цепей, содержащих  $\alpha$ -цепь TCR18168с со случайными мутациями в CDR3 $\alpha$  (библиотеки  $\alpha$ -NNK1 и  $\alpha$ -NNK2, описанные ниже). Экспрессионные конструкции для  $\beta$ -цепи TCR18168с и библиотек  $\alpha$ -цепи трансдуцировали ретровирусом в клетки АК-D10R3 для оценки связывания тетрамера пГКГС и активации Т-клеток АК-D10R3 в присутствии клеток T2/пГКГС+.

[00257] Области CDR3  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей TCR18168с были рандомизированы с помощью прививки CDR3 NNK. Триплет-кодоны NNK состоят из нуклеотидов N: A/Ц/Г/Т и K: Г/Т и позволяют охватить все 20 канонических аминокислот с 32 кодонами.

[00258] Два набора одноцепочечных олигомеров NNK использовали для прививки  $\alpha$ -цепи CDR3 и  $\beta$ -цепи CDR3. Библиотеки олигомеров  $\alpha$ -NNK1 и  $\alpha$ -NNK2 (Microsynth, индивидуальный заказ) использовали для рандомизации остатков RELYS (SEQ ID NO: 266) и GAGSY (SEQ ID NO: 267), соответственно, CDR3  $\alpha$ -цепи TCR18168с. Библиотеки олигомеров  $\beta$ -NNK1 и  $\beta$ -NNK2 (Microsynth, индивидуальный заказ) использовали для рандомизации остатков

GAGVT (SEQ ID NO: 268) и AGVTD (SEQ ID NO: 269) CDR3  $\beta$ -цепи TCR18168с, соответственно. В таблице 9 представлены последовательности нуклеотидных олигомеров CDR3NNK, использованных для рандомизации последовательностей CDR3 $\alpha$  и CDR3 $\beta$ . Одноцепочечные олигомеры библиотеки CDR3 NNK подвергали амплификации посредством ПЦР с обратным праймером для синтеза обратной цепи и получения двухцепочечных олигомеров.

**Таблица 9.** Информация из библиотеки CDR3 NNK.

SEQ ID NO:	Библиотека	Аминокислотная последовательность
270	$\alpha$ -NNK1	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTG CTG TGN NKN NKN NKN NKN NKG GGG CTG GGA GTT ACC AAC TCA CTT TCG GAT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3', где: N представляет собой A, C, G или T; и K представляет собой G или T.
271	$\alpha$ -NNK2	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTG CTG TGA GAG AAT TAT ACT CTN NKN NKN NKN NKN NKC AAC TCA CTT TCG GAT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3', где: N представляет собой A, C, G или T; и K представляет собой G или T.
272	$\beta$ -NNK1	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTA GCG TTG GGN NKN NKN NKN NKN NKG ATA CGC AGT ATT TTG GGT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3', где: N представляет собой A, C, G или T; и K представляет собой G или T.
273	$\beta$ -NNK2	5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTA GCG TTG GGG GCN NKN NKN NKN NKN NKA CGC AGT ATT TTG GGT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3', где: N представляет собой A, C, G или T; и K представляет собой G или T.

[00259] Ретровирусные векторы экспрессии, содержащие полноразмерные последовательности  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, за исключением областей CDR3  $\alpha$  и  $\beta$ , замещенных спейсерными последовательностями, расщепляли для удаления спейсерных последовательностей и затем выделяли из геля. Затем двухцепочечные олигомеры библиотек CDR3 $\alpha$  и CDR3 $\beta$  расщепляли и лигировали между каркасом 3 и каркасом 4 очищенных линейаризованных векторов с получением полноразмерных последовательностей  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи TCR.

[00260] Восстановленные конструкции, экспрессирующие TCR18168с с рандомизированными CDR3, трансдуцировали ретровирусным вектором в клетки АК-D10R3 для оценки связывания тетрамера пГКГС и активации клеток в присутствии клеток T2/пГКГС+.

[00261] Всего с использованием направляемого отбора и/или мутагенеза NNK был идентифицирован 21 мутант TCR18168с: TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 и TCR0069. В таблице 4 представлена информация о последовательностях переменных областей указанных химерных TCR и их человеческих аналогов.

6.3.2 Связывание тетрамеров пГКГС, содержащих NY-ESO-1, с экспрессирующими TCR клетками АК-D10R3

[00262] Клетки АК-D10R3, экспрессирующие нацеленные на NY-ESO-1 химерные TCR TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 или TCR0069, наращивали в течение трех дней при 37°C в атмосфере 10% CO<sub>2</sub> с использованием среды SF-IMDM (BioConcept, каталожный № 1-28S07-1). Клетки АК-D10R3, экспрессирующие референсный TCR, связывающийся с SSX-2 или TCR-отрицательными клетками АК-D10R3, использовали в качестве контролей. 1,0×10<sup>5</sup> клеток высевали в каждую лунку 96-луночного аналитического планшета, центрифугировали при 300 г и 4 °C в течение 5 минут, дважды промывали, используя 200 мкл буфера для анализа (1x PBS с добавкой 2% FCS), и повторно суспендировали в буфере для анализа в концентрации 1,0×10<sup>5</sup> клеток/100 мкл. Для окрашивания в каждую лунку добавляли 20 мкл исходных растворов меченого APC антитела против β-цепи мышинового TCR (BD, каталожный № 553174, клон H57-597) (1:500) и меченые PE тетрамеры HLA-A\*0201, нагруженные пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1, произведено в собственной лаборатории) (1:250). После 30-минутной инкубации при комнатной температуре клетки дважды промывали, как описано выше, и анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием цитометра BD FACSCanto II. Клетки отбирали по экспрессии TCR (APC+) в сравнении со связыванием пГКМС (PE+). С использованием программного обеспечения FlowJo были построены точечные графики и определен процент (%) клеток TCR+ пГКМС+.

[00263] Как показано на фиг. 6, TCR18168с и каждый из исследованных мутантов TCR18168с связывались с тетрамерами HLA-A\*0201, нагруженными пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1).

6.3.3 Активация экспрессирующих TCR клеток АК-D10R3 NY-ESO-

1+клетками T2

[00264] Клетки АК-D10R3, экспрессирующие репортерную конструкцию IL-2-(NFAT)<sub>3</sub>-EGFP и нацеленные на NY-ESO-1 химерные TCR TCR18168с, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 или TCR0069, культивировали в среде SF-IMDM, как описано выше. Параллельно в клетки-мишени T2 (человеческие лимфобласты, как описано в источнике Salter RD, EMBO J, 1986 May 5 (5):943-9 PMID 3522223) вводили антигенные пептиды NY-ESO-1. Клетки T2 центрифугировали при 300 мкг и 4 °C в течение 5 минут, промывали с использованием 1x PBS и повторно суспендировали в 1xPBS с добавкой 50 мкг/мл антигена NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1, произведено в собственной лаборатории) в конечной концентрации 1,0×10<sup>6</sup> клеток/250 мкл. Клетки T2 с введенным пептидом SXX-2 KASEKIFYV (SEQ ID NO: 274) (Peptides & Elephants, серия EP07005/3009P04) или без пептида служили в качестве контроля. Для титрования пептидов в клетки T2 вводили диапазон доз антигена NY-ESO-1 с использованием 24, 2,4, 0,24, 2,4×10<sup>-2</sup>, 2,4×10<sup>-3</sup>, 2,4×10<sup>-4</sup>, 2,4×10<sup>-5</sup>, 2,4×10<sup>-6</sup>, 2,4×10<sup>-7</sup>, 2,4×10<sup>-8</sup>, 2,4×10<sup>-9</sup>, 2,4×10<sup>-10</sup>, 2,4×10<sup>-11</sup>, 2,4×10<sup>-12</sup> или 2,4×10<sup>-13</sup> мкг пептида на 1,0×10<sup>6</sup> клеток. Клетки инкубировали в течение 3 часов при 37 °C, дважды промывали 1xPBS, как описано выше, и повторно суспендировали в конечной концентрации 5,0×10<sup>6</sup> клеток/20 мл, используя среду SF-IMDM.

[00265] 200 мкл (5,0×10<sup>4</sup> клеток) экспрессирующих TCR клеток АК-D10R3 добавляли в каждую лунку 96-луночного аналитического планшета, центрифугировали при 300 g в течение 5 минут и отбрасывали супернатант. Затем в каждую лунку добавляли 200 мкл (5,0×10<sup>4</sup> клеток) суспензии клеток-мишеней T2. Клетки АК-D10R3 осторожно повторно суспендировали и инкубировали совместно с клетками T2 в течение 18 часов при 37 °C в атмосфере 10% CO<sub>2</sub>. Для совместного окрашивания суспензии клеток осаждали при 300 g в течение 10 минут, дважды промывали, используя буфер для анализа, повторно суспендировали с использованием 20 мкл/лунку окрашивающего раствора (1x PBS с добавкой 1:500 меченого APC антитела против β-цепи мышинового TCR) и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем клетки дважды промывали с использованием буфера для анализа, как описано выше, повторно суспендировали в 80 мкл буфера для анализа и анализировали с

помощью проточной цитометрии с использованием цитометра BD FACSCanto II. Клетки отбирали по экспрессии TCR (APC+) в сравнении с активацией Т-клеток (EGFP+). С использованием программного обеспечения FlowJo были построены точечные графики и определен процент (%) клеток APC+ EGFP+. Каждый анализ проводили трижды.

[00266] Как показано на фиг. 7, TCR18168с и каждый из исследованных мутантов TCR18168с были способны опосредовать активацию репортерной конструкции IL-2-NFAT в клетках АК-D10R3 в присутствии клеток Т2 с введенным пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (фиг. 7).

6.3.4 Связывание тетрамеров пГКГС, содержащих NY-ESO-1, с экспрессирующими TCR клетками Jurkat

[00267] Нацеленные на NY-ESO-1 химерные TCR TCR18168с, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0031, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 или TCR0069 превращали в полностью человеческие TCR и экспрессировали в человеческих клетках Jurkat. Названия полностью человеческих TCR, соответствующих каждому химерному TCR, перечислены в таблице 4. В конструкциях экспрессии  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи каждого TCR были связаны сайтом P2A-фузин.

[00268] Экспрессирующие TCR клетки Jurkat наращивали в течение трех дней при 37°C в атмосфере с 10% CO<sub>2</sub> с использованием среды RPMI с добавкой L-глутамин (BioConcept, каталожный № 1-41F03-I, серия LA03485P). TCR-отрицательные клетки Jurkat использовали в качестве контролей. 1,0×10<sup>5</sup> клеток высевали в каждую лунку 96-луночного аналитического планшета, центрифугировали при 300 g и 4 °C в течение 5 минут, дважды промывали, используя 200 мкл буфера для анализа (1x PBS с добавлением 2% FCS), и повторно суспендировали в буфере для анализа в концентрации 1,0×10<sup>5</sup> клеток/100 мкл. Клетки окрашивали по отдельности на экспрессию TCR и связывание пГКГС. Для окрашивания в каждую лунку добавляли 20 мкл исходных растворов меченого APC антитела против человеческого TCR (eBioscience, каталожный № 17-9985-42, клон IP26) (1:200) или меченых PE тетрамеров HLA-A\*0201, нагруженных пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (MBL, каталожный № T01064, серия T1606011) (1:250). После 30-минутной инкубации при комнатной температуре клетки дважды промывали, как описано выше, и

анализировали с помощью проточной цитометрии с использованием цитометра BD FACSCanto II. В контрольной группе клетки окрашивали мечеными PE тетрамерами HLA-A\*0201, нагруженными контрольным антигенным пептидом SXX-2 KASEKIFYV (SEQ ID NO: 274) (MBL, каталожный № TSM079-1, серия 001) (1:250). Клетки отбирали по экспрессии TCR (APC+) в сравнении с FSC или по связыванию пГКМС (PE+) в сравнении с FSC. С использованием программного обеспечения FlowJo были построены точечные графики и определен процент (%) клеток TCR+ или пГКМС+.

[00269] Как показано на фиг. 8А и 8В, исследованный TCR18168 и каждый из исследованных мутантов TCR18168 связываются с тетрамерами HLA-A\*0201, нагруженными пептидом NY-ESO-1 дикого типа SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), при экспрессии на поверхности клеток Jurkat как полностью человеческие TCR.

6.3.5 Характеристика первичных человеческих Т-клеток, экспрессирующих мутанты TCR18168, культивируемых совместно с клетками-мишенями Т2 с введенным пептидом

[00270] Молекулы иРНК, кодирующие слитые конструкции  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038, TCR0070 или референсного TCR, специфичного к связанному с тетрамером HLA-A\*0201 пептиду NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID) NO: 1), получали путем транскрипции *in vitro* с использованием набора mMMESSAGE mMACHINE T7 Ultra Kit (Ambion, каталожный № AMB13455). Каждую иРНК экспрессировали из вектора, кодирующего, от 5' к 3',  $\beta$ -цепь TCR, сайт расщепления фурином, сайт расщепления P2A и  $\alpha$ -цепь TCR. Затем первичные человеческие Т-клетки трансфицировали каждой из указанных иРНК путем электропорации с использованием электропоратора MaxCyte GT. Эффективность трансфекции оценивали через 16 часов после электропорации с использованием меченого APC SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) тетрамера HLA-A\*0201 (MBL, каталожный № T10605). Используя 96-луночный круглодонный планшет трансфицированные первичные Т-клетки, меченые красителем Cell Trace Violet (CTV), культивировали в соотношении эффектор/мишень 1:1 совместно с клетками-мишенями Т2, мечеными сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина (CFSE), в которые были введены различные концентрации пептида SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), от высокой дозы 1000 нМ до низкой концентрации 12,8 пМ путем 5-кратных последовательных разведений. После 16 часов совместного культивирования при 37°C и в 5% CO<sub>2</sub> лунки с образцами анализировали с помощью клеточного анализатора BD LSRFortessa™

для оценки биомаркеров активации клеток (CD25, фиг. 9А-9Н), дегрануляции (CD107а, фиг. 10А-10Н) и жизнеспособных клеток (фиг. 11А-11Н). Анализ проводили с помощью FlowJo®, Microsoft® Excel® и GraphPad Prism.

[00271] Как показано на фиг. 9А-9Н, все исследованные специфичные к NY-ESO-1 TCR (TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038 и TCR0070, и референсный TCR), вызвали активацию клеток, как показала поверхностная экспрессия CD25. Процент экспрессии CD25 увеличивался при введении более высоких уровней пептида NY-ESO-1. Аналогичным образом все указанные TCR демонстрировали повышенный цитолитический потенциал и дегрануляцию клеток (показано на фиг. 10А-10Н экспрессией CD107а на клеточной поверхности) по сравнению с отрицательным контролем. Отрицательные контроли для экспериментов, показанных на фиг. 9А-9Н и 10А-10Н, представляли собой первичные человеческие Т-клетки, трансфицированные нацеленным на пептид Mart-1 TCR, DMF4, и совместно культивированные с клетками T2, в которые был введен 1 мкМ NY-ESO-1. Кроме того, первичные Т-клетки, экспрессирующие каждый из исследованных специфичных к NY-ESO-1 TCR, проявляли повышенную цитотоксичность по сравнению с отрицательным контролем (показано на фиг. 11А-11Н уменьшенным количеством жизнеспособных клеток-мишеней T2). 1 мкМ пептида Mart-1 использовали в качестве отрицательного контроля для введения в клетки T2.

6.3.6 Характеристика первичных человеческих Т-клеток, экспрессирующих мутанты TCR18168, культивируемых совместно с экспрессирующими пептид линиями опухолевых клеток

[00272] Молекулы иРНК, описанные в разделе 6.3.5, получали и трансфицировали в первичные Т-клетки путем электропорации, используя те же способы, что и в разделе 6.3.5. Экспрессирующие TCR Т-клетки затем культивировали в различных соотношениях эффектор/мишень совместно с линией клеток хронического миелоидного лейкоза K562, экспрессирующей эндогенный NY-ESO-1. А именно, клетки K562 метили CFSE и трансдуцировали человеческими HLA-A\*0201 и NY-ESO-1 (для сверхэкспрессии белка). Фиксированное количество клеток-мишеней K562 высевали в 96-луночный круглодонный планшет для тканевых культур и культивировали совместно с различными количествами трансфицированных Т-клеток в трех экземплярах. Совместную культуру инкубировали при 37 °С, в 5% CO<sub>2</sub> в течение 16 часов и измеряли биомаркеры активации

(CD25), дегрануляции (CD107a) и жизнеспособность клеток-мишеней, как описано в разделе 6.3.5.

[00273] Как показано на фиг. 12A–12H, все исследованные специфичные к NY-ESO-1 TCR (TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038 и TCR0070, и референсный TCR) вызвали активацию клеток, как показала поверхностная экспрессия CD25, при различных соотношениях эффектор/мишень. Аналогичным образом все указанные TCR демонстрировали повышенный цитолитический потенциал и дегрануляцию клеток (показано на фиг. 13A–13H экспрессией CD107a на клеточной поверхности). Для обнаружения экспрессии CD25 и CD107a первичные человеческие Т-клетки, трансфицированные DMF4, использовали в качестве отрицательных контролей. Кроме того, первичные Т-клетки, экспрессирующие любой из исследованных специфических к NY-ESO-1 TCR, демонстрировали повышенную цитотоксичность по сравнению с отрицательным контролем при соотношениях эффектор:мишень 5:1 и 10:1 (как показано на фиг. 14A–14H уменьшенным количеством жизнеспособных клеток-мишеней K562). Для анализов цитотоксичности Т-клетки, трансфицированные DMF4, культивировали совместно с клетками-мишенями и исследовали в качестве отрицательных контролей.

[00274] В другом эксперименте каждый вид Т-клеток, трансфицированных иРНК, кодирующими описанный выше референсный TCR, TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038, TCR0070 или отрицательный контрольный TCR DMF4, культивировали в соотношении эффектор/мишень 5:1 совместно со смесью равных количество двух групп клеток-мишеней K562. Первую группу клеток K562 (группа 1) трансдуцировали человеческим белком HLA-A\*0201 и NY-ESO-1 для экспонирования родственного комплекса HLA-пептид, распознаваемого исследуемыми TCR, и метили 4 мкМ CFSE. Вторую группу клеток K562 (группа 2) трансдуцировали человеческим HLA-B\*0702 и метили 0,20 мкМ CFSE. Параллельно готовили идентичную смесь клеток K562, но не культивировали совместно с Т-клетками. В каждом случае количество каждого набора оставшихся жизнеспособных клеток-мишеней K562 определяли с помощью проточной цитометрии, и значение «процента уничтожения» определяли для каждого исследованного TCR путем определения отношения между оставшимися жизнеспособными клетками группы 1 и оставшимися жизнеспособными клетками группы 2 в смеси, культивированной совместно с Т-клетками; определения соотношения между оставшимися жизнеспособными клетками группы 1 и

оставшимися жизнеспособными клетками группы 2 в смеси, не культивированной совместно с Т-клетками; вычисления соотношения этих двух соотношений; вычитания из 1; и умножения на 100%. Положительное значение указывает на избирательное уничтожение клеток группы 1 по сравнению с клетками группы 2. Как показано на фиг. 15, все исследованные TCR, за исключением отрицательного контроля, приводили к значительному избирательному уничтожению клеток K562, трансдуцированных человеческим белком HLA-A\*0201 и NY-ESO-1. Образец отрицательного контроля не демонстрировал обнаружимого избирательного уничтожения.

[00275] В другом эксперименте опухолевые клетки-мишени культивировали совместно с экспрессирующими TCR первичными Т-клетками без сверхэкспрессии NY-ESO-1 либо HLA-A\*0201. А именно, клетки меланомы SLM2-mel, экспрессирующие эндогенные NY-ESO-1 и HLA-A\*0201, использовали в качестве клеток-мишеней и метили STV. Фиксированное количество клеток-мишеней культивировали в 96-луночной планшете для культивирования тканей совместно с различным количеством трансфицированных первичных Т-клеток, экспрессирующих TCR, в трех экземплярах. Планшет для совместного культивирования инкубировали при 37 °С, в 5% CO<sub>2</sub> в течение 16 часов, и количество жизнеспособных клеток оценивали с использованием такого же анализа с помощью проточной цитометрии, как описано в этом и предыдущих разделах. Все исследованные специфичные к NY-ESO-1 TCR2 повышали процент поверхностной экспрессии CD25 (фиг. 16А-16F) и CD107a (фиг. 17А-17F) относительно отрицательного контроля. Как показано на фиг. 18А-18F, все исследованные специфичные к NY-ESO-1 TCR демонстрировали повышение цитотоксичности по сравнению с отрицательным контролем. В качестве отрицательных контролей на фиг. 16А-16F, 17А-17F и 18А-18F Т-клетки, трансфицированные PBS, культивировали совместно с клетками-мишенями при соответствующих соотношениях эффектор/мишень.

#### 6.3.7 Характеристика профилей специфичности NY-ESO-1 TCR

[00276] Этот пример иллюстрирует применение метода скрининга для оценки целевой специфичности нескольких специфичных к NY-ESO-1 TCR, описанных в настоящем документе.

[00277] Вкратце, была получена группа коротких полипептидов с высоким сходством с пептидной последовательностью NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1). Вариант с оптимизированной якорной частью с валином на С-конце (SLLMWITQV, SEQ ID NO: 2)

использовали в качестве исходной последовательности для мутагенеза. Каждое положение SEQ ID NO: 2, за исключением положений якорной части P2 (L) и P9 (V), было по отдельности заменено всеми другими 19 возможными природными аминокислотами с получением набора в общей сложности 133 измененных пептидов (SEQ ID NO: 275-407, как показано в таблице 10). Профиль специфичности каждого TCR оценивали путем измерения активации экспрессирующих TCR эффекторных клеток после совместного культивирования с клетками-мишенями T2, нагруженными одним из 133 пептидов или родительским SEQ ID NO: 2.

[00278] Эффекторные клетки (клетки NY-ESO АК-D10R3) получали из TCR-отрицательных клеток тимомы мышей, как описано в разделе 6.1, и стабильно трансдуцировали химерными TCR TCR0001, TCR0017, TCR0021, TCR0037 или референсным TCR, специфичным к пептиду NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1); химерного мышиногo/человеческого CD8; и репортерной конструкции EGFP, связанной с минимальным промотором IL-2, содержащим три сайта связывания NFAT (3xNFAT). Клетки культивировали в SF-IMDM (Amimed, Великобритания) с добавкой 3% фетальной бычьей сыворотки (FCS; Amimed), 1% пенициллина/стрептомицина (SIGMA-ALDRICH, Сент-Луис, Миссури) и 50 мкМ  $\beta$ -меркаптоэтанола (Gibco, Fisher Scientific, Великобритания) при 37°C и в 10% CO<sub>2</sub>. Антигенпрезентирующие Tap-дефицитные клетки T2 (174 x SEM.T2) от ATCC поддерживали в RPMI 1640 (SIGMA-ALDRICH) с добавкой 10% FCS и 1% пенициллина/стрептомицина при 37°C и в 5% CO<sub>2</sub>.

[00279] Пептиды (приобретенные у Peptides and Elephants, Германия, или произведенные в собственной лаборатории) суспендировали в ДМСО и доводили концентрацию до 4 мг/мл. Вкратце, клетки T2 промывали в PBS (Gibco) и инкубировали с 80 мкг пептида на 1×10<sup>6</sup> клеток в течение 2 часов при 37 °C и в 5% CO<sub>2</sub>. После инкубации клетки T2 промывали в PBS/2% FCS и затем повторно суспендировали в среде SF-IMDM. Эффекторные клетки, экспрессирующие представляющий интерес TCR, культивировали совместно с клетками T2 с введенным пептидом в соотношении 2:1 (всего 150000 клеток на лунку 96-луночного планшета) в течение 16 часов в среде SF-IMDM при 37°C и в 10% CO<sub>2</sub>. Клетки дважды промывали в 2% FBS/PBS и окрашивали клоном H57-597 антитела против  $\beta$ -цепи мышиногo TCR (BD Pharmingen, Сан-Хосе, Калифорния, 1:500) в течение 30 минут при комнатной температуре. Клетки дважды промывали с последующим FACS-анализом с использованием BD

FACS Canto II.

[00280] Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения FlowJo V10. Активацию рассчитывали как долю клеток, экспрессирующих EGFP, в популяции NY-ESO AK-D10R3 (клетки AK-D10R3 идентифицировали по экспрессии TCR). Фоновую активацию (без нагруженного пептида) вычитали из всех нагруженных пептидом образцов (измененные и нативные последовательности). Среднее значение и стандартную ошибку среднего (SEM) значений, вычитаемых из фона, рассчитывали для всех параллельных анализов (по меньшей мере 3 параллельных анализов для каждого TCR) и нормировали значения к значениям для пептида с нативной последовательностью, для целей отображения использовали нормированные значения, обрезанные до минимум 0,0 (только тепловые карты) и максимум 1,0 (как тепловые карты, так и гистограммы). Нормированные значения показаны в формате тепловой карты на фиг. 19А (референсный TCR), 19С (TCR0017), 19D (TCR 0021) и 19Е (TCR0037), и в формате гистограммы на фиг. 20А (референсный TCR), 20В (TCR0001), 20С (TCR0017), 20D (TCR 0021) и 20Е (TCR0037).

[00281] Тепловые карты и гистограммы демонстрируют отличающиеся профили специфичности каждого исследованного TCR. В целом, больший процент белого (низкие нормированные значения) указывает на более низкую толерантность к мутациям в родственном пептиде NY-ESO-1, что указывает на более высокую степень специфичности к родственному пептиду NY-ESO-1 в контексте вышеупомянутого анализа. Как показано на фиг. 19А-19Е, все из TCR0001, TCR0017, TCR0021 и TCR0037 демонстрировали существенно более высокую степень специфичности к родственному пептиду NY-ESO-1, чем референсный TCR, для оцениваемых мутантных пептидов. Аналогично, гистограммы на фиг. 20А-20Е показывают больший процент низких нормированных значений активации для мутантных пептидов для каждого из TCR0001, TCR0017, TCR0021 и TCR0037 по сравнению с референсным TCR.

**Таблица 10.** Измененные пептиды, использованные для получения профилей специфичности химерных TCR.

<b>SEQ ID NO</b>	<b>Последовательность пептида-мишени</b>	<b>SEQ ID NO</b>	<b>Последовательность пептида-мишени</b>	<b>SEQ ID NO</b>	<b>Последовательность пептида-мишени</b>
275	ALLMWITQV	277	DLLMWITQV	279	FLLMWITQV
276	CLLMWITQV	278	ELLMWITQV	280	GLLMWITQV
281	HLLMWITQV	313	SLLAWITQV	345	SLLMQITQV
282	ILLMWITQV	314	SLLCWITQV	346	SLLMRITQV
283	KLLMWITQV	315	SLLDWITQV	347	SLLMSITQV
284	LLLMWITQV	316	SLLLEWITQV	348	SLLMTITQV
285	MLLMWITQV	317	SLLFWITQV	349	SLLMVITQV
286	NLLMWITQV	318	SLLGWITQV	350	SLLMYITQV
287	PLLMWITQV	319	SLLHWITQV	351	SLLMWATQV
288	QLLMWITQV	320	SLLIWITQV	352	SLLMWCTQV
289	RLLMWITQV	321	SLLKWITQV	353	SLLMWDTQV
290	TLLMWITQV	322	SLLLWITQV	354	SLLMWETQV
291	VLLMWITQV	323	SLLNWITQV	355	SLLMWFTQV
292	WLLMWITQV	324	SLLPWITQV	356	SLLMWGTQV
293	YLLMWITQV	325	SLLQWITQV	357	SLLMWHTQV
294	SLAMWITQV	326	SLLRWITQV	358	SLLMWKTQV
295	SLCMWITQV	327	SLLSWITQV	359	SLLMWLTQV
296	SLDMWITQV	328	SLLTWITQV	360	SLLMWMTQV
297	SLEMWITQV	329	SLLVWITQV	361	SLLMWNTQV
298	SLFMWITQV	330	SLLWWITQV	362	SLLMWPTQV
299	SLGMWITQV	331	SLLYWITQV	363	SLLMWQTQV
300	SLHMWITQV	332	SLLMAITQV	364	SLLMWRTQV
301	SLIMWITQV	333	SLLMCITQV	365	SLLMWSTQV
302	SLKMWITQV	334	SLLMDITQV	366	SLLMWTTQV
303	SLMMWITQV	335	SLLMEITQV	367	SLLMWVTQV
304	SLNMWITQV	336	SLLMFITQV	368	SLLMWWTQV
305	SLPMWITQV	337	SLLMGITQV	369	SLLMWYTQV
306	SLQMWITQV	338	SLLMHITQV	370	SLLMWIAQV
307	SLRMWITQV	339	SLLMIITQV	371	SLLMWICQV
308	SLSMWITQV	340	SLLMKITQV	372	SLLMWIDQV
309	SLTMWITQV	341	SLLMLITQV	373	SLLMWIEQV
310	SLVMWITQV	342	SLLMMITQV	374	SLLMWIFQV
311	SLWMWITQV	343	SLLMNITQV	375	SLLMWIGQV
312	SLYMWITQV	344	SLLMPITQV	376	SLLMWIHQV

SEQ ID NO	Последовательность пептида-мишени	SEQ ID NO	Последовательность пептида-мишени	SEQ ID NO	Последовательность пептида-мишени
377	SLLMWIPIQV	388	SLLMWIYQV	399	SLLMWITMV
378	SLLMWIKQV	389	SLLMWITAV	400	SLLMWITNV
379	SLLMWILQV	390	SLLMWITCV	401	SLLMWITPV
380	SLLMWIMQV	391	SLLMWITDV	402	SLLMWITRV
381	SLLMWINQV	392	SLLMWITEV	403	SLLMWITSV
382	SLLMWIPQV	393	SLLMWITFV	404	SLLMWITTV
383	SLLMWIQQV	394	SLLMWITGV	405	SLLMWITVV
384	SLLMWIRQV	395	SLLMWITHV	406	SLLMWITWV
385	SLLMWISQV	396	SLLMWITIV	407	SLLMWITYV
386	SLLMWIVQV	397	SLLMWITKV	2	SLLMWITQV
387	SLLMWIWQV	398	SLLMWITLV		(контрольный)

[00282] Изобретение не должно быть ограничено в объеме конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Действительно, различные модификации изобретения в дополнение к описанным будут очевидны специалистам в данной области техники из приведенного выше описания и сопровождающих фигур. Подразумевается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00283] Все цитируемые источники (например, публикации, или патенты, или патентные заявки), цитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный цитируемый источник (например, публикация, или патент, или патентная заявка) был конкретно и отдельно указан как полностью включенный посредством ссылки для всех целей.

[00284] Другие варианты осуществления входят в объем следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Выделенный Т-клеточный рецептор (TCR), связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ), содержащую определяющую комплементарность область CDR3 $\alpha$ , где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 или 65.

2. Выделенный TCR по п. 1, где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64 или 65.

3. Выделенный TCR по п. 1 или п. 2, где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 и 39–60.

4. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 и 54.

5. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, где  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$  и CDR2 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5 и 6, соответственно.

6. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, где  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6 и 7; 5, 6 и 39; 5, 6 и 40; 5, 6 и 41; 5, 6 и 42; 5, 6 и 43; 5, 6 и 44; 5, 6 и 45; 5, 6 и 46; 5, 6 и 47; 5, 6 и 48; 5, 6 и 49; 5, 6 и 50; 5, 6 и 51; 5, 6 и 52; 5, 6 и 53; 5, 6 и 54; 5, 6 и 55; 5, 6 и 56; 5, 6 и 57; 5, 6 и 58; 5, 6 и 59; или 5, 6 и 60, соответственно.

7. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 87–91.

8. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3 и 66–86.

9. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 и 80.

10. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, содержащий  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность,

выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415.

11. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, содержащий  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412.

12. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, содержащий переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую CDR3 $\beta$ , где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

13. Выделенный TCR по п. 12, где  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно.

14. Выделенный TCR по п. 12 или п. 13, где  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

15. Выделенный TCR по любому из пп. 12-14, содержащий  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

16. Выделенный T-клеточный рецептор (TCR), связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ), содержащую определяющую комплементарность область CDR3 $\beta$ , где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

17. Выделенный TCR по п. 16, где  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно.

18. Выделенный TCR по п. 16 или п. 17, где  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

19. Выделенный TCR по любому из пп. 16-18, содержащий  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

20. Выделенный T-клеточный рецептор (TCR), связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,

99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 18.

21. Выделенный TCR по п. 20, где V $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18.

22. Выделенный TCR по п. 20 или п. 21, содержащий переменную область  $\beta$ -цепи (V $\beta$ ), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19.

23. Выделенный TCR по п. 22, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19

24. Выделенный T-клеточный рецептор (TCR), связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где TCR содержит переменную область  $\beta$ -цепи (V $\beta$ ), содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19.

25. Выделенный TCR по п. 24, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

26. Выделенный TCR по любому из предшествующих пунктов, содержащий переменную область  $\alpha$ -цепи (V $\alpha$ ), содержащую CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и переменную область  $\beta$ -цепи (V $\beta$ ), содержащую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

27. Выделенный TCR, содержащий переменную область  $\alpha$ -цепи (V $\alpha$ ), содержащую определяющие комплементарность области CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , и переменную область  $\beta$ -цепи (V $\beta$ ), содержащую CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40,

8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

28. Выделенный TCR по п. 27, где V $\alpha$  и V $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 4, 66 и 4, 67 и 4, 68 и 4, 69 и 4, 70 и 4, 71 и 4, 72 и 4, 73 и 4, 74 и 4, 75 и 4, 76 и 4, 77 и 4, 78 и 4, 79 и 4, 80 и 4, 81 и 4, 82 и 4, 83 и 4, 84 и 4, 85 и 4, или 86 и 4, соответственно.

29. Выделенный TCR по любому из пп. 1-9 и 12-28, где TCR содержит  $\alpha$ -цепь, содержащую константную область  $\alpha$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 26 или 92.

30. Выделенный TCR по любому из пп. 1-14, 16-18 и 20-29, где TCR содержит  $\beta$ -цепь, содержащую константную область  $\beta$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16 или 17.

31. Выделенный TCR, содержащий  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

32. Выделенный TCR по п. 31, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

33. Выделенный TCR по п. 31 или п. 32, где  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 13 и 97; 13 и 98; 13 и 99; 13 и 100; 13 и 101; 13 и 102; 13 и 103; 13 и 104; 93 и 14; 93 и 25; 93 и 97; 93 и 98; 93 и 99; 93 и 100; 93 и 101; 93 и 102; 93 и 103; 93 и 104; 94 и 14; 94 и 25; 94 и 97; 94 и 98; 94 и 99; 94 и 100; 94 и 101; 94 и 102; 94 и 103; 94 и 104; 95 и 14; 95 и 25; 95 и 97; 95 и 98; 95 и 99; 95 и 100; 95 и 101; 95 и 102; 95 и 103; 95 и 104; 96 и 14; 96 и 25; 96 и 97; 96 и 98; 96 и 99; 96 и 100; 96 и 101;



102; 409 и 103; 409 и 104; 410 и 14; 410 и 25; 410 и 97; 410 и 98; 410 и 99; 410 и 100; 410 и 101; 410 и 102; 410 и 103; 410 и 104; 411 и 14; 411 и 25; 411 и 97; 411 и 98; 411 и 99; 411 и 100; 411 и 101; 411 и 102; 411 и 103; 411 и 104; 412 и 14; 412 и 25; 412 и 97; 412 и 98; 412 и 99; 412 и 100; 412 и 101; 412 и 102; 412 и 103; 412 и 104; 413 и 14; 413 и 25; 413 и 97; 413 и 98; 413 и 99; 413 и 100; 413 и 101; 413 и 102; 413 и 103; 413 и 104; 414 и 14; 414 и 25; 414 и 97; 414 и 98; 414 и 99; 414 и 100; 414 и 101; 414 и 102; 414 и 103; 414 и 104; 415 и 14; 415 и 25; 415 и 97; 415 и 98; 415 и 99; 415 и 100; 415 и 101; 415 и 102; 415 и 103; или 415 и 104, соответственно.

34. Выделенный TCR по п. 33, где  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 105 и 14; 105 и 25; 110 и 14; 110 и 25; 115 и 14; 115 и 25; 120 и 14; 120 и 25; 125 и 14; 125 и 25; 408 и 14; 408 и 25; 412 и 14; или 412 и 25, соответственно.

35. Выделенный TCR по п. 33, где  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 105 и 14; 110 и 14; 115 и 14; 120 и 14; 125 и 14; 408 и 14; или 412 и 14, соответственно.

36. Выделенный TCR по любому из пп. 31–35, связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2.

37. Полипептид, содержащий переменную область  $\alpha$ -цепи ( $V\alpha$ ) и переменную область  $\beta$ -цепи ( $V\beta$ ) T-клеточного рецептора (TCR), связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где  $V\alpha$  содержит определяющую комплементарность область CDR3 $\alpha$ , где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 или 65.

38. Полипептид по п. 37, где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 64 или 65.

39. Полипептид по п. 37 или п. 38, где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7 и 39–60.

40. Полипептид по любому из пп. 37–39, где CDR3 $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 и 54.

41. Полипептид по любому из пп. 37-40, где  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$  и CDR2 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5 и 6, соответственно.

42. Полипептид по любому из пп. 37-41, где  $V\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6 и 7; 5, 6 и 39; 5, 6 и 40; 5, 6 и 41; 5, 6 и 42; 5, 6 и 43; 5, 6 и 44; 5, 6 и 45; 5, 6 и 46; 5, 6 и 47; 5, 6 и 48; 5, 6 и 49; 5, 6 и 50; 5, 6 и 51; 5, 6 и 52; 5, 6 и 53; 5, 6 и 54; 5, 6 и 55; 5, 6 и 56; 5, 6 и 57; 5, 6 и 58; 5, 6 и 59; или 5, 6 и 60, соответственно.

43. Полипептид по любому из пп. 37-42, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 87-91.

44. Полипептид по любому из пп. 37-43, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3 и 66-86.

45. Полипептид по п. 44, где  $V\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 и 80.

46. Полипептид по любому из пп. 37-45, содержащий  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 и 408-415.

47. Полипептид по п. 46, содержащий  $\alpha$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412.

48. Полипептид по любому из пп. 37-47, где  $V\beta$  содержит CDR3 $\beta$ , где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

49. Полипептид по п. 48, где  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно.

50. Полипептид по п. 48 или п. 49, где  $V\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

51. Полипептид по любому из пп. 48-50, содержащий  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

52. Полипептид, содержащий  $V\alpha$  и  $V\beta$  TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности,

представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где V $\beta$  содержит определяющую комплементарность область CDR3 $\beta$ , и где CDR3 $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

53. Полипептид по п. 52, где V $\beta$  содержит CDR1 $\beta$  и CDR2 $\beta$ , содержащие аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 8 и 9, соответственно.

54. Полипептид по п. 52 или п. 53, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 4.

55. Полипептид по любому из пп. 52–54, содержащий  $\beta$ -цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104.

56. Полипептид, содержащий V $\alpha$  и V $\beta$  TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где V $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 18.

57. Полипептид по п. 56, где V $\alpha$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 18.

58. Полипептид по п. 56 или п. 57, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19.

59. Полипептид по п. 58, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

60. Полипептид, содержащий V $\alpha$  и V $\beta$  TCR, связывающегося с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или на 100% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 19.

61. Полипептид по п. 60, где V $\beta$  содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 19.

62. Полипептид по любому из пп. 37–61, где V $\alpha$  содержит CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , а V $\beta$  содержит CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5,

6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

63. Полипептид, содержащий  $V\alpha$  и  $V\beta$  TCR, где  $V\alpha$  содержит определяющие комплементарность области CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  и CDR3 $\alpha$ , а  $V\beta$  содержит CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$ , где CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  и CDR3 $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 и 10; 5, 6, 39, 8, 9 и 10; 5, 6, 40, 8, 9 и 10; 5, 6, 41, 8, 9 и 10; 5, 6, 42, 8, 9 и 10; 5, 6, 43, 8, 9 и 10; 5, 6, 44, 8, 9 и 10; 5, 6, 45, 8, 9 и 10; 5, 6, 46, 8, 9 и 10; 5, 6, 47, 8, 9 и 10; 5, 6, 48, 8, 9 и 10; 5, 6, 49, 8, 9 и 10; 5, 6, 50, 8, 9 и 10; 5, 6, 51, 8, 9 и 10; 5, 6, 52, 8, 9 и 10; 5, 6, 53, 8, 9 и 10; 5, 6, 54, 8, 9 и 10; 5, 6, 55, 8, 9 и 10; 5, 6, 56, 8, 9 и 10; 5, 6, 57, 8, 9 и 10; 5, 6, 58, 8, 9 и 10; 5, 6, 59, 8, 9 и 10; или 5, 6, 60, 8, 9 и 10, соответственно.

64. Полипептид по п. 63, где  $V\alpha$  и  $V\beta$  содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 3 и 4, 66 и 4, 67 и 4, 68 и 4, 69 и 4, 70 и 4, 71 и 4, 72 и 4, 73 и 4, 74 и 4, 75 и 4, 76 и 4, 77 и 4, 78 и 4, 79 и 4, 80 и 4, 81 и 4, 82 и 4, 83 и 4, 84 и 4, 85 и 4, или 86 и 4, соответственно.

65. Полипептид по любому из пп. 37–45 и 48–62, содержащий  $\alpha$ -цепь, содержащую константную область  $\alpha$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 15, 26 или 92.

66. Полипептид по любому из пп. 37–50, 52–54 и 56–64, содержащий  $\beta$ -цепь, содержащую константную область  $\beta$ -цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 16 или 17.

67. Полипептид, содержащий  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь TCR, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 93–96, 105–118, 120–123, 125–128 и 408–415, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97–104.

68. Полипептид по п. 67, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:

13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 25 и 97-104.

69. Полипептид по п. 67 или п. 68, где  $\alpha$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 и 412, а  $\beta$ -цепь содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14, 97, 99, 101 и 103.

70. Полипептид по любому из пп. 37-69, где  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 13 и 97; 13 и 98; 13 и 99; 13 и 100; 13 и 101; 13 и 102; 13 и 103; 13 и 104; 93 и 14; 93 и 25; 93 и 97; 93 и 98; 93 и 99; 93 и 100; 93 и 101; 93 и 102; 93 и 103; 93 и 104; 94 и 14; 94 и 25; 94 и 97; 94 и 98; 94 и 99; 94 и 100; 94 и 101; 94 и 102; 94 и 103; 94 и 104; 95 и 14; 95 и 25; 95 и 97; 95 и 98; 95 и 99; 95 и 100; 95 и 101; 95 и 102; 95 и 103; 95 и 104; 96 и 14; 96 и 25; 96 и 97; 96 и 98; 96 и 99; 96 и 100; 96 и 101; 96 и 102; 96 и 103; 96 и 104; 105 и 14; 105 и 25; 105 и 97; 105 и 98; 105 и 99; 105 и 100; 105 и 101; 105 и 102; 105 и 103; 105 и 104; 106 и 14; 106 и 25; 106 и 97; 106 и 98; 106 и 99; 106 и 100; 106 и 101; 106 и 102; 106 и 103; 106 и 104; 107 и 14; 107 и 25; 107 и 97; 107 и 98; 107 и 99; 107 и 100; 107 и 101; 107 и 102; 107 и 103; 107 и 104; 108 и 14; 108 и 25; 108 и 97; 108 и 98; 108 и 99; 108 и 100; 108 и 101; 108 и 102; 108 и 103; 108 и 104; 109 и 14; 109 и 25; 109 и 97; 109 и 98; 109 и 99; 109 и 100; 109 и 101; 109 и 102; 109 и 103; 109 и 104; 110 и 14; 110 и 25; 110 и 97; 110 и 98; 110 и 99; 110 и 100; 110 и 101; 110 и 102; 110 и 103; 110 и 104; 111 и 14; 111 и 25; 111 и 97; 111 и 98; 111 и 99; 111 и 100; 111 и 101; 111 и 102; 111 и 103; 111 и 104; 112 и 14; 112 и 25; 112 и 97; 112 и 98; 112 и 99; 112 и 100; 112 и 101; 112 и 102; 112 и 103; 112 и 104; 113 и 14; 113 и 25; 113 и 97; 113 и 98; 113 и 99; 113 и 100; 113 и 101; 113 и 102; 113 и 103; 113 и 104; 114 и 14; 114 и 25; 114 и 97; 114 и 98; 114 и 99; 114 и 100; 114 и 101; 114 и 102; 114 и 103; 114 и 104; 115 и 14; 115 и 25; 115 и 97; 115 и 98; 115 и 99; 115 и 100; 115 и 101; 115 и 102; 115 и 103; 115 и 104; 116 и 14; 116 и 25; 116 и 97; 116 и 98; 116 и 99; 116 и 100; 116 и 101; 116 и 102; 116 и 103; 116 и 104; 117 и 14; 117 и 25; 117 и 97; 117 и 98; 117 и 99; 117 и 100; 117 и 101; 117 и 102; 117 и 103; 117 и 104; 118 и 14; 118 и 25; 118 и 97; 118 и 98; 118 и 99; 118 и

100; 118 и 101; 118 и 102; 118 и 103; 118 и 104; 120 и 14; 120 и 25; 120 и 97; 120 и 98; 120 и 99; 120 и 100; 120 и 101; 120 и 102; 120 и 103; 120 и 104; 121 и 14; 121 и 25; 121 и 97; 121 и 98; 121 и 99; 121 и 100; 121 и 101; 121 и 102; 121 и 103; 121 и 104; 122 и 14; 122 и 25; 122 и 97; 122 и 98; 122 и 99; 122 и 100; 122 и 101; 122 и 102; 122 и 103; 122 и 104; 123 и 14; 123 и 25; 123 и 97; 123 и 98; 123 и 99; 123 и 100; 123 и 101; 123 и 102; 123 и 103; 123 и 104; 125 и 14; 125 и 25; 125 и 97; 125 и 98; 125 и 99; 125 и 100; 125 и 101; 125 и 102; 125 и 103; 125 и 104; 126 и 14; 126 и 25; 126 и 97; 126 и 98; 126 и 99; 126 и 100; 126 и 101; 126 и 102; 126 и 103; 126 и 104; 127 и 14; 127 и 25; 127 и 97; 127 и 98; 127 и 99; 127 и 100; 127 и 101; 127 и 102; 127 и 103; 127 и 104; 128 и 14; 128 и 25; 128 и 97; 128 и 98; 128 и 99; 128 и 100; 128 и 101; 128 и 102; 128 и 103; 128 и 104; 408 и 14; 408 и 25; 408 и 97; 408 и 98; 408 и 99; 408 и 100; 408 и 101; 408 и 102; 408 и 103; 408 и 104; 409 и 14; 409 и 25; 409 и 97; 409 и 98; 409 и 99; 409 и 100; 409 и 101; 409 и 102; 409 и 103; 409 и 104; 410 и 14; 410 и 25; 410 и 97; 410 и 98; 410 и 99; 410 и 100; 410 и 101; 410 и 102; 410 и 103; 410 и 104; 411 и 14; 411 и 25; 411 и 97; 411 и 98; 411 и 99; 411 и 100; 411 и 101; 411 и 102; 411 и 103; 411 и 104; 412 и 14; 412 и 25; 412 и 97; 412 и 98; 412 и 99; 412 и 100; 412 и 101; 412 и 102; 412 и 103; 412 и 104; 413 и 14; 413 и 25; 413 и 97; 413 и 98; 413 и 99; 413 и 100; 413 и 101; 413 и 102; 413 и 103; 413 и 104; 414 и 14; 414 и 25; 414 и 97; 414 и 98; 414 и 99; 414 и 100; 414 и 101; 414 и 102; 414 и 103; 414 и 104; 415 и 14; 415 и 25; 415 и 97; 415 и 98; 415 и 99; 415 и 100; 415 и 101; 415 и 102; 415 и 103; или 415 и 104, соответственно.

71. Полипептид по п. 70, где  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 13 и 25; 105 и 14; 105 и 25; 110 и 14; 110 и 25; 115 и 14; 115 и 25; 120 и 14; 120 и 25; 125 и 14; 125 и 25; 408 и 14; 408 и 25; 412 и 14; или 412 и 25, соответственно.

72. Полипептид по п. любому из пп. 37-71, где  $\alpha$ -цепь и  $\beta$ -цепь содержат аминокислотные последовательности, представленные в SEQ ID NO: 13 и 14; 105 и 14; 110 и 14; 115 и 14; 120 и 14; 125 и 14; 408 и 14; или 412 и 14, соответственно.

73. Полипептид по любому из пп. 61-72, где TCR связывается с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2.

74. Полипептид по любому из пп. 37–73, содержащий только одну  $\alpha$ -цепь и одну  $\beta$ -цепь.

75. Полипептид по п. 74, где  $\alpha$ -цепь является N-концевой относительно  $\beta$ -цепи.

76. Полипептид по п. 74, где  $\alpha$ -цепь является C-концевой относительно  $\beta$ -цепи.

77. Полипептид по любому из пп. 37–76, дополнительно содержащий пептидный линкер между  $\alpha$ -цепью и  $\beta$ -цепью.

78. Полипептид по п. 77, где линкер содержит сайт протеолитического расщепления.

79. Полипептид по п. 78, где сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином и/или сайт расщепления 2A.

80. Полипептид по п. 79, где сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29–31 и 131–133.

81. Полипептид по п. 80, где сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132.

82. Полипептид по п. 79, где сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 32–38, 130 и 134–140.

83. Полипептид по п. 79, где сайт расщепления 2A содержит сайт расщепления пептидом 2A тешовируса-1 свиней (P2A).

84. Полипептид по п. 83, где сайт расщепления P2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134.

85. Полипептид по любому из пп. 78–84, где сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином и сайт расщепления 2A.

86. Полипептид по п. 85, где сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132, а сайт расщепления 2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134.

87. Полипептид по любому из пп. 37–86, дополнительно содержащий Gly-Ser на C-конце полипептида.

88. Полипептид по любому из пп. 37–75 и 77–87, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 141–143, 158–161, 176–179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 и 417.

89. Полипептид по п. 88, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 и 416;

SEQ ID NO: 141, 159 и 177; или

SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 и 417.

90. Полипептид по любому из пп. 37-76 и 78-87, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188-191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 и 418-421.

91. Полипептид по п. 90, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 и 418;

SEQ ID NO: 147, 165 и 183;

SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 и 419;

SEQ ID NO: 149, 167 и 185;

SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 и 420;

SEQ ID NO: 153, 171 и 189;

SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 и 421; или

SEQ ID NO: 155, 173 и 191.

92. Выделенный TCR или полипептид по любому из предшествующих пунктов, где TCR представляет собой человеческий TCR.

93. Выделенный TCR или полипептид по любому из предшествующих пунктов, где TCR представляет собой полноразмерный TCR, растворимый TCR или одноцепочечный TCR.

94. Выделенный TCR или полипептид по любому из предшествующих пунктов, где пептид представлен в контексте HLA-A\*0201.

95. Выделенный TCR или полипептид по любому из предшествующих пунктов, где, когда TCR экспрессируется на поверхности Т-клетки, Т-клетка активируется при совместном культивировании со второй клеткой, экспонирующей пептид, представленный в контексте HLA-A\*0201.

96. Выделенный TCR или полипептид по п. 95, где Т-клетка демонстрирует (а) повышенную поверхностную экспрессию CD69, (b) повышенную поверхностную экспрессию CD25, (c) повышенную поверхностную экспрессию CD107a, (d) повышенную секрецию IFN $\gamma$  или (e) повышенную активацию ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT) при совместном культивировании со второй клеткой,

экспонирующей пептид, представленный в контексте HLA-A\*0201.

97. Выделенный TCR или полипептид по п. 95 или п. 96, где T-клетка вызывает апоптоз или гибель второй клетки, экспонирующей пептид, представленный в контексте HLA-A\*0201.

98. Выделенный TCR или полипептид по любому из предшествующих пунктов, где TCR или полипептид конъюгирован с эффекторным фрагментом.

99. Выделенный TCR или полипептид по п. 98, где эффекторный фрагмент представляет собой цитотоксический агент, цитостатический агент, токсин, радионуклид, детектируемую метку или связывающий фрагмент.

100. Выделенный TCR или полипептид по п. 99, где связывающий фрагмент представляет собой антитело.

101. Выделенный TCR или полипептид по п. 99, где связывающий фрагмент представляет собой Fc-область антитела.

102. Выделенный полинуклеотид, содержащий:

(a) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую V $\alpha$ , и/или вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую V $\beta$ ; или

(b) первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую  $\alpha$ -цепь, и/или вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую  $\beta$ -цепь

рецептора TCR по любому из пп. 1-36 и 92-101, необязательно, где первая и вторая последовательности нуклеиновой кислоты находятся внутри рамки.

103. Полинуклеотид по п. 102, где первая последовательность нуклеиновой кислоты является 5'-концевой относительно второй последовательности нуклеиновой кислоты.

104. Полинуклеотид по п. 102, где первая последовательность нуклеиновой кислоты является 3'-концевой относительно второй последовательности нуклеиновой кислоты.

105. Полинуклеотид по любому из пп. 102-104, дополнительно содержащий третью последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидный линкер между первой и второй последовательностями нуклеиновой кислоты, где первая, вторая и третья последовательности нуклеиновой кислоты находятся внутри рамки.

106. Полинуклеотид по п. 105, где линкер содержит сайт протеолитического расщепления.

107. Полинуклеотид по п. 106, где сайт протеолитического

расщепления содержит сайт расщепления фурином и/или сайт расщепления 2А.

108. Полинуклеотид по п. 107, где сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 29–31 и 131–133.

109. Полинуклеотид по п. 108, где сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132.

110. Полинуклеотид по п. 107, где сайт расщепления 2А содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 32–38, 130 и 134–140.

111. Полинуклеотид по п. 110, где сайт расщепления 2А содержит сайт расщепления пептидом 2А тешовируса-1 свиней (P2A).

112. Полинуклеотид по п. 111, где сайт расщепления P2A содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134.

113. Полинуклеотид по любому из пп. 107–112, где сайт протеолитического расщепления содержит сайт расщепления фурином и сайт расщепления 2А.

114. Полинуклеотид по п. 113, где сайт расщепления фурином содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 132, а сайт расщепления 2А содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 33 или 134.

115. Полинуклеотид по любому из пп. 102–114, дополнительно содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую Gly-Ser, являющийся 3'-концевым относительно первой и второй последовательности нуклеиновой кислоты.

116. Полинуклеотид по любому из пп. 102, 103 и 105–115, кодирующий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 28, 141–143, 158–161, 176–179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 и 417.

117. Полинуклеотид по п. 116, кодирующий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

i) SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 и 416;

ii) SEQ ID NO: 141, 159 и 177; или

iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 и 417.

118. Полинуклеотид по любому из пп. 102 и 104–115, кодирующий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146–149, 152–155, 164–167, 170–173, 182–185, 188–191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226,

236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 и 418-421.

119. Полинуклеотид по п. 118, кодирующий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 и 418;
- ii) SEQ ID NO: 147, 165 и 183
- iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 и 419;
- iv) SEQ ID NO: 149, 167 и 185;
- v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 и 420;
- vi) SEQ ID NO: 153, 171 и 189;
- vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 и 421;

или

- viii) SEQ ID NO: 155, 173 и 191.

120. Выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид по любому из пп. 37-101.

121. Выделенный вектор, содержащий полинуклеотид по любому из пп. 102-120.

122. Выделенный вектор по п. 121, представляющий собой вирусный вектор, выбранный из группы, состоящей из лентивирусного вектора, ретровирусного вектора, аденовирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора и бакуловирусного вектора.

123. Сконструированная клетка, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 102-120 или вектор по п. 121 или п. 122.

124. Сконструированная клетка, презентирующая TCR по любому из пп. 1-36 и 92-101 на своей поверхности.

125. Сконструированная клетка по п. 124, экспрессирующая TCR.

126. Сконструированная клетка по любому из пп. 123-125, представляющая собой человеческий лимфоцит.

127. Сконструированная клетка по любому из пп. 123-126, выбранная из группы, состоящей из Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера (NKT-клетки), инвариантной Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера (iNKT), связанной со слизистой оболочкой инвариантной Т-клетки (MAiT) и естественной клетки-киллера (NK-клетки).

128. Фармацевтическая композиция, содержащая выделенный TCR по любому из пп. 1-36 и 92-101, полипептид по любому из пп. 37-101, полинуклеотид по любому из пп. 102-120, вектор по п. 121 или 122, или сконструированную клетку по любому из пп. 123-127, и фармацевтически приемлемый носитель.

129. Способ получения TCR, связывающегося с пептидом,

состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, включающий культивирование сконструированной клетки по любому из пп. 123–127, так что обеспечивается экспрессия полинуклеотида с получением TCR.

130. Выделенный TCR, полученный способом по п. 129.

131. Способ получения сконструированной клетки, экспрессирующей TCR, связывающийся с пептидом, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, включающий приведение клетки в контакт с вектором по п. 121 или п. 122 в условиях, обеспечивающих введение вектора в клетку.

132. Способ по п. 131, отличающийся тем, что клетка представляет собой человеческий лимфоцит.

133. Способ по п. 131 или п. 132, где клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки, CD4<sup>+</sup> Т-клетки, Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера (NKT-клетки), инвариантной Т-клетки, имеющей свойства естественного киллера (iNKT), связанной со слизистой оболочкой инвариантной Т-клетки (MAiT) и естественной клетки-киллера (NK-клетки).

134. Способ индукции иммунного ответа на клетку, экспонирующую пептид, состоящий из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 2, у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества выделенного TCR по любому из пп. 1–36 и 92–101, полипептида по любому из пп. 37–101, полинуклеотида по любому из пп. 102–120, вектора по п. 121 или п. 122, сконструированной клетки по любому из пп. 123–127 или фармацевтической композиции по п. 128.

135. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества выделенного TCR по любому из пп. 1–36 и 92–101, полипептида по любому из пп. 37–101, полинуклеотида по любому из пп. 102–120, вектора по п. 121 или п. 122, сконструированной клетки по любому из пп. 123–127 или фармацевтической композиции по п. 128.

136. Способ по п. 134 или п. 135, где TCR, полинуклеотид, вектор, сконструированную клетку или фармацевтическую композицию вводят внутривенно.

137. Способ по любому из пп. 134–136, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

138. Способ по п. 137, где дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический, радиотерапевтический агент или агент, нацеленный на контрольные точки.

139. Способ по п. 138, где агент, нацеленный на контрольные точки, выбран из группы, состоящей из антитела-антагониста к PD-1, антитела-антагониста к PD-L1, антитела-антагониста к PD-L2, антитела-антагониста к CTLA-4, антитела-антагониста к TIM-3, антитела-антагониста к LAG-3, антитела-антагониста к CEACAM1, антитела-антагониста к TIGIT, антитела-агониста к CD137, антитела-агониста к GITR и антитела-агониста к OX40.

140. Способ по п. 137, где дополнительный терапевтический агент представляет собой антитело к PD-1, где антитело к PD-1 необязательно представляет собой пембролизумаб или ниволумаб.

141. Способ по п. 137, где дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO).

142. Способ по п. 141, где ингибитор выбран из группы, состоящей из эпакадостата, F001287, индоксимода и NLG919.

143. Способ по п. 142, где ингибитор представляет собой эпакадостат.

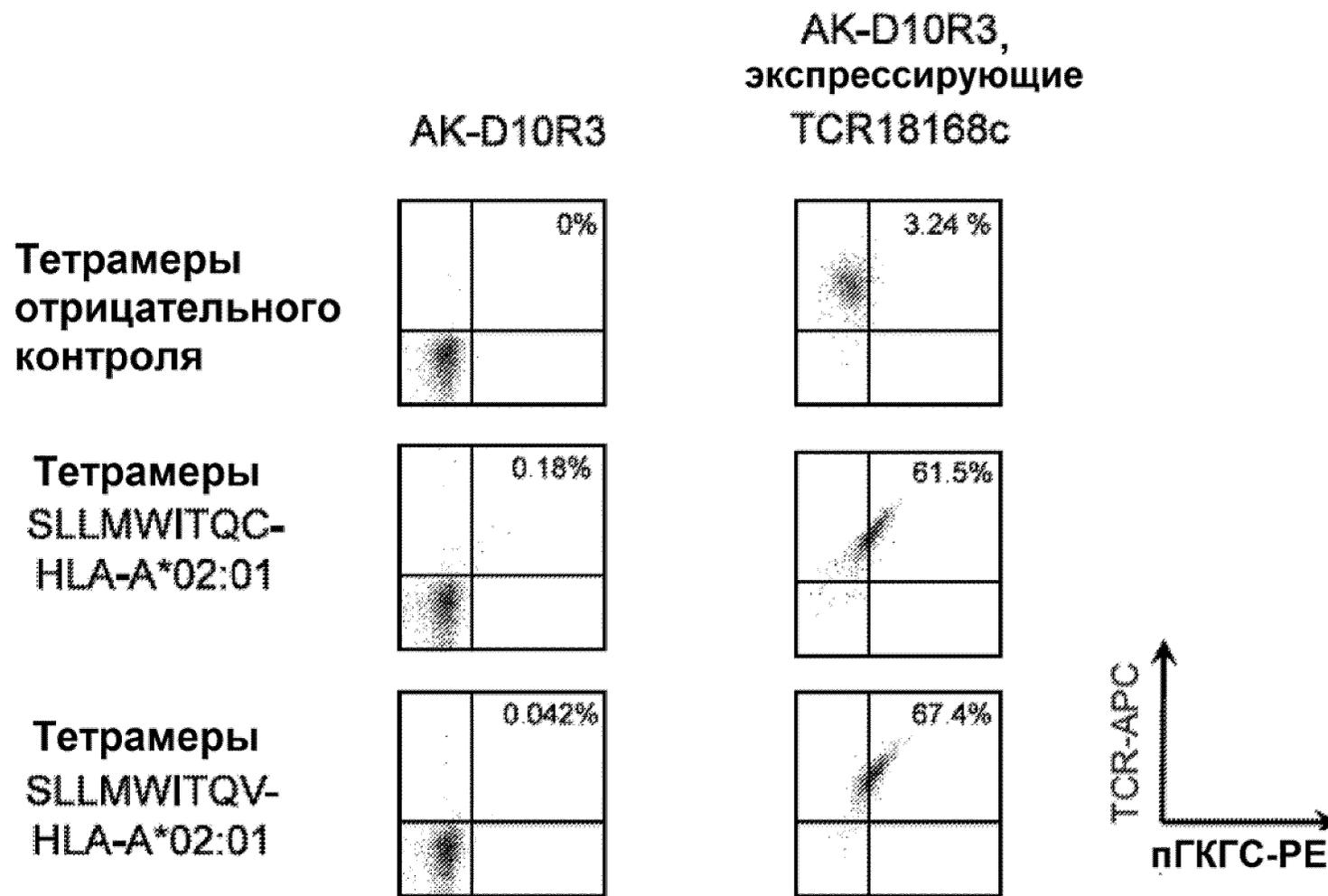
144. Способ по п. 137, где дополнительный терапевтический агент представляет собой вакцину.

145. Способ по п. 144, где вакцина содержит пептидный комплекс белка теплового шока (HSPPC), содержащий белок теплового шока в комплексе с антигенным пептидом.

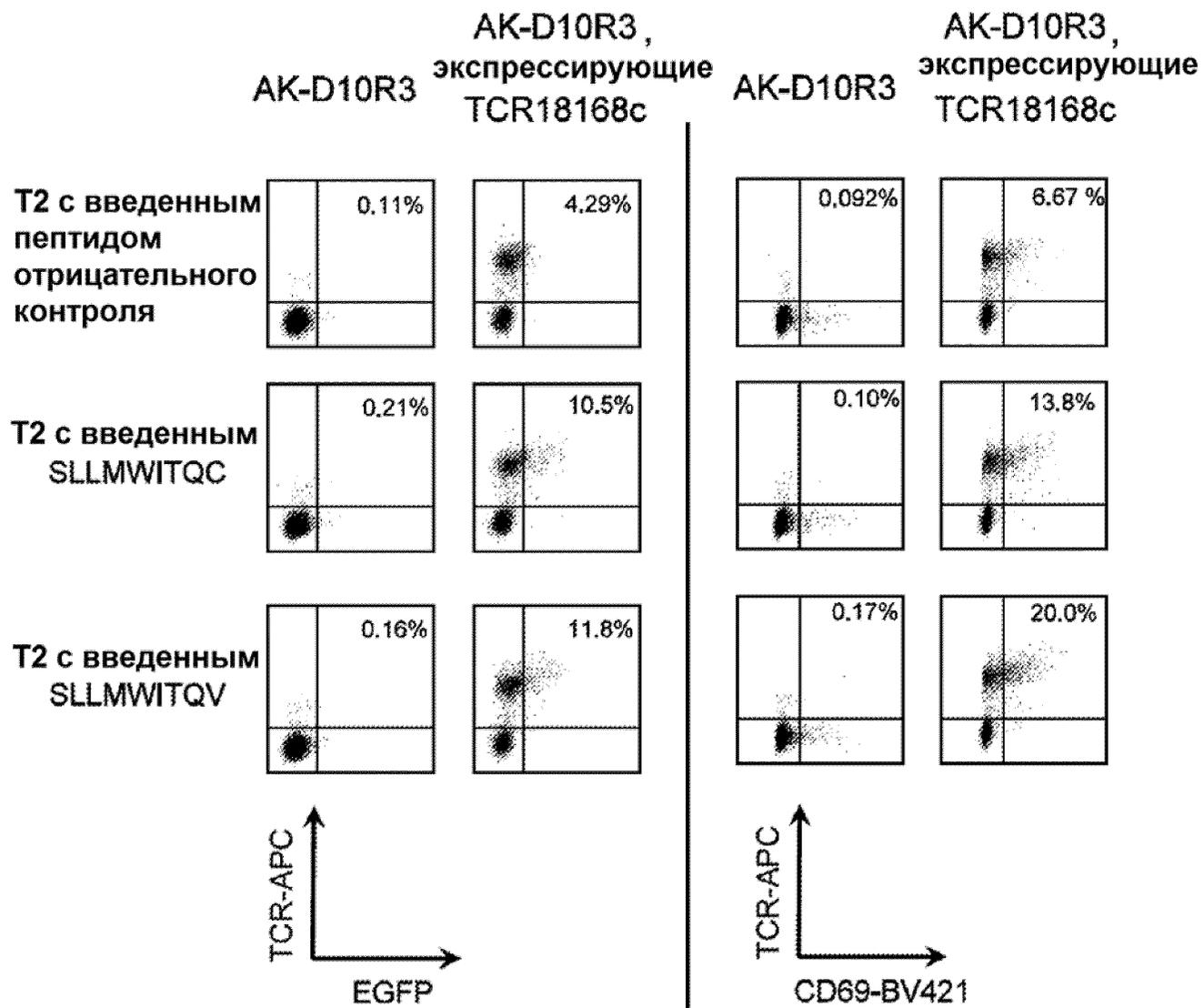
146. Способ по п. 145, где белок теплового шока представляет собой hsc70 и находится в комплексе с опухолеассоциированным антигенным пептидом.

147. Способ по п. 146, где белок теплового шока представляет собой gp96 и находится в комплексе с опухолеассоциированным антигенным пептидом, где HSPPC происходит из опухоли, полученной от субъекта.

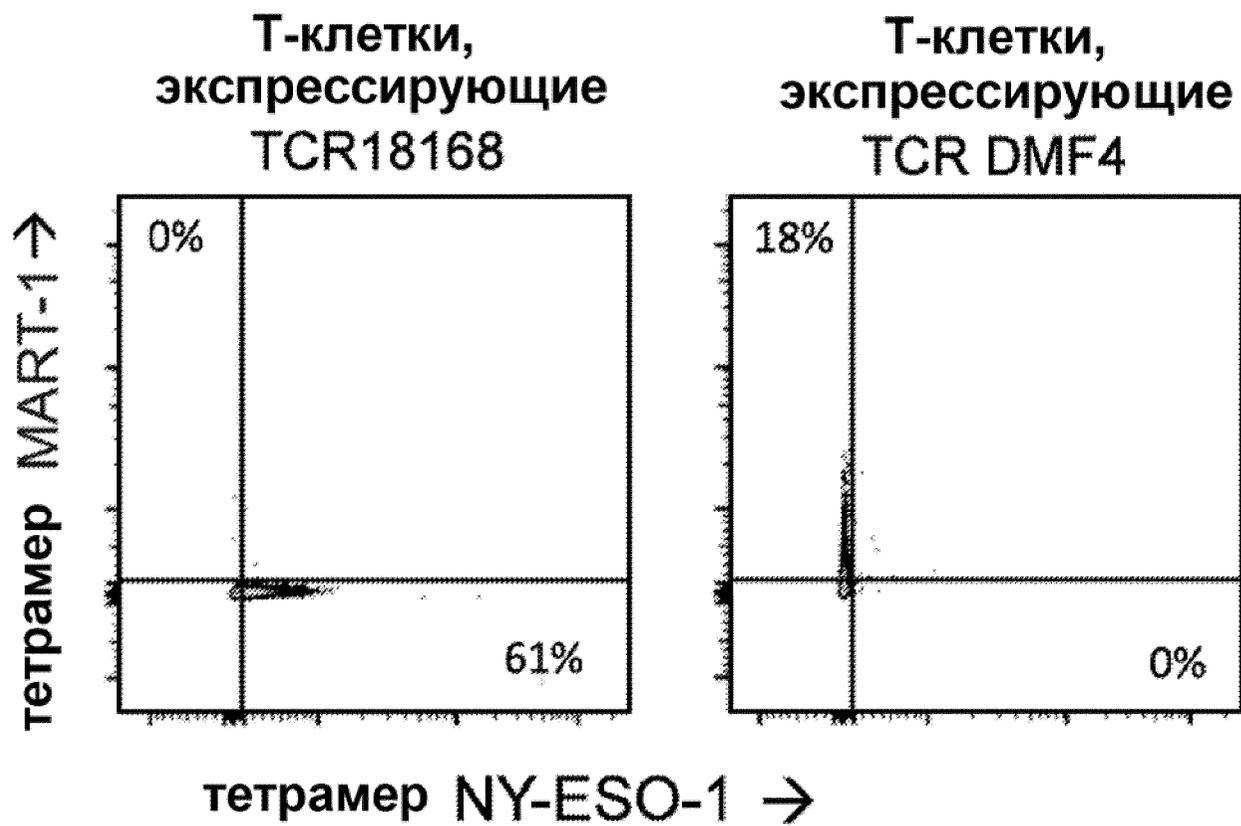
По доверенности



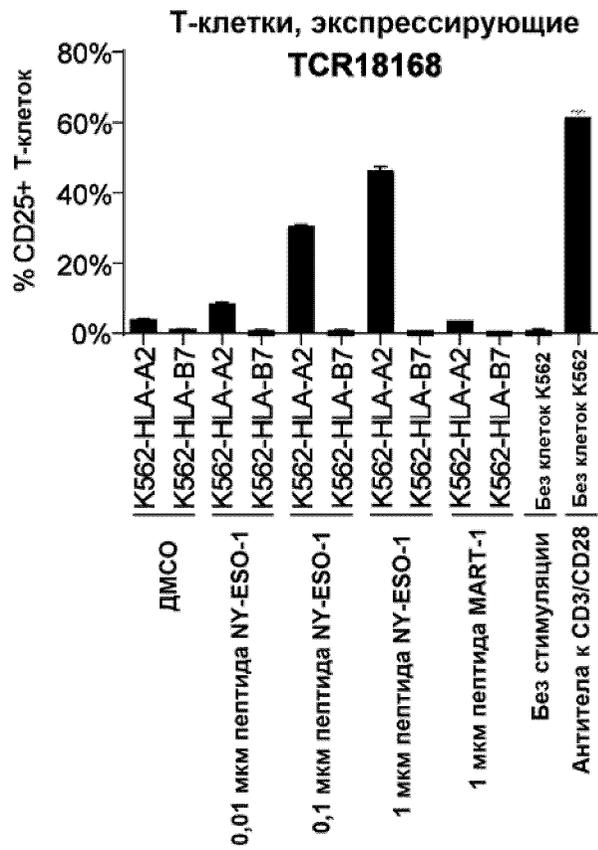
ФИГ. 1



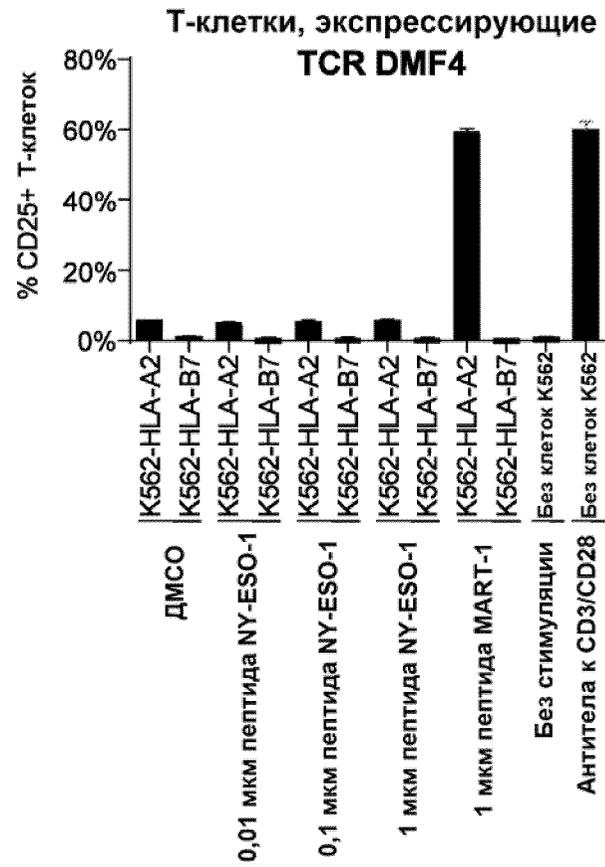
ФИГ. 2



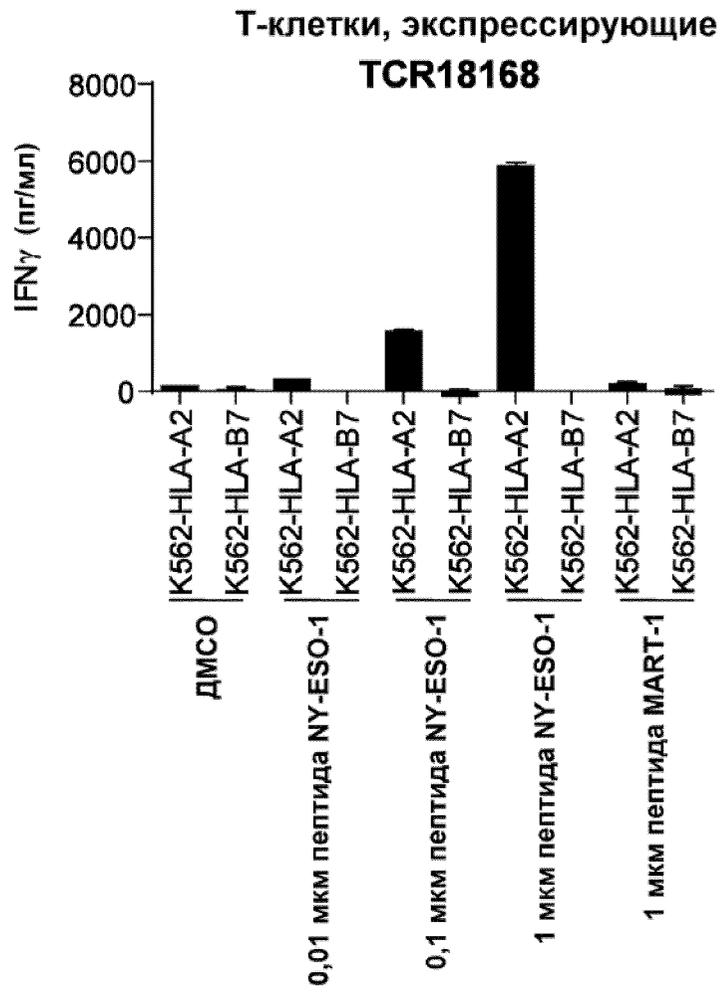
ФИГ. 3А



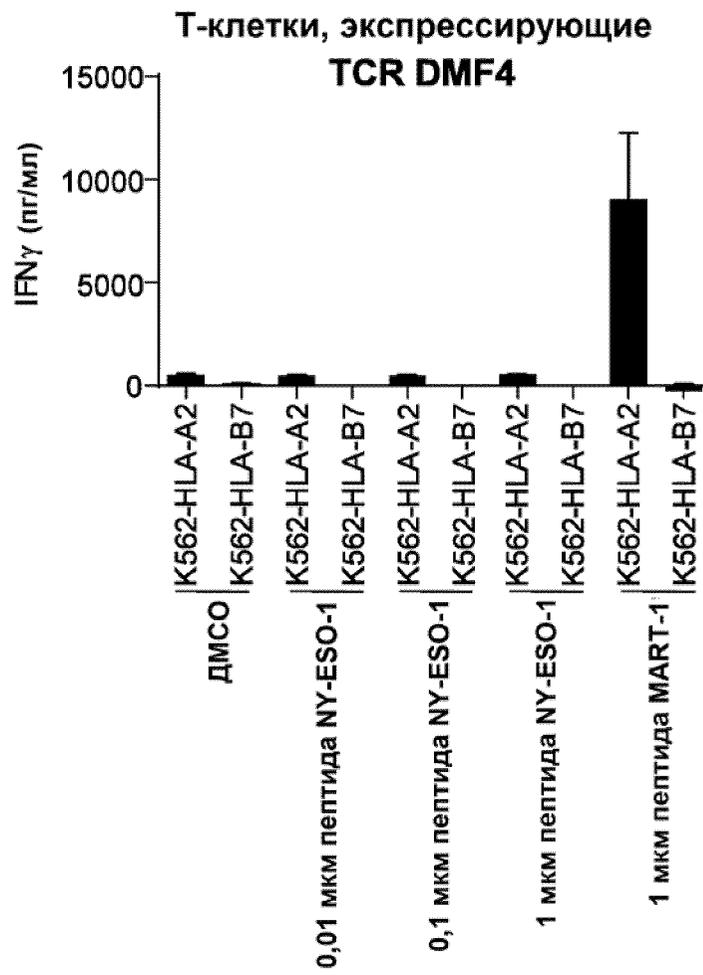
ФИГ. 3В



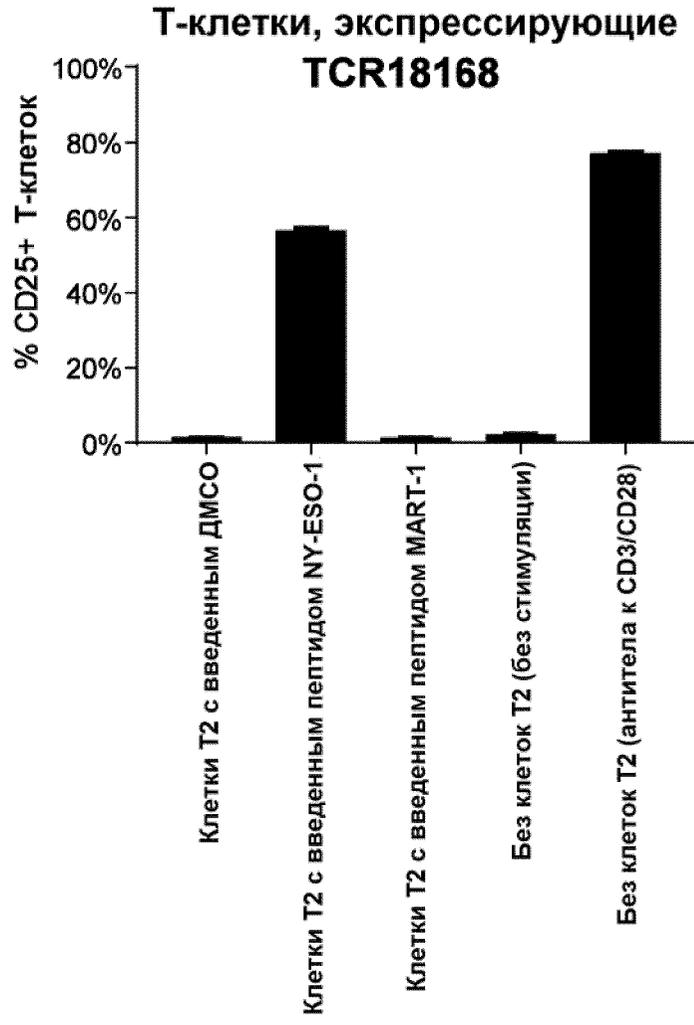
ФИГ. 3С



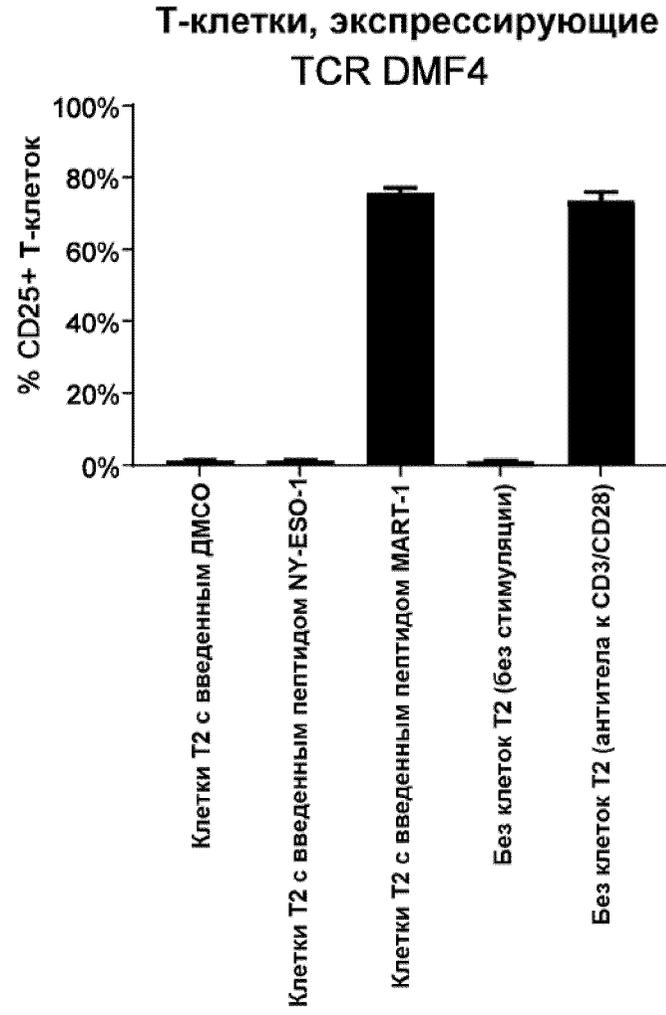
ФИГ. 3D



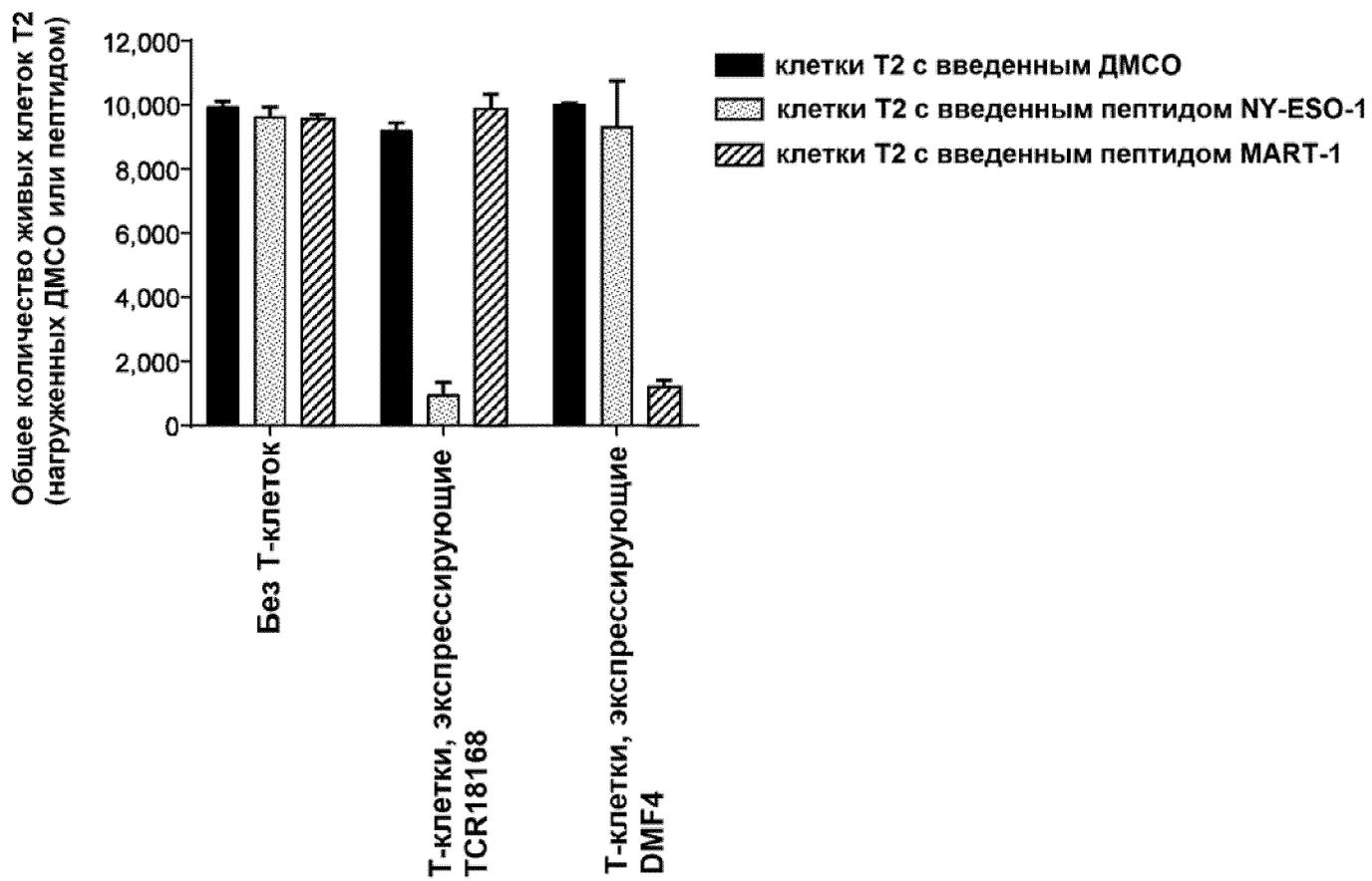
ФИГ. 3E



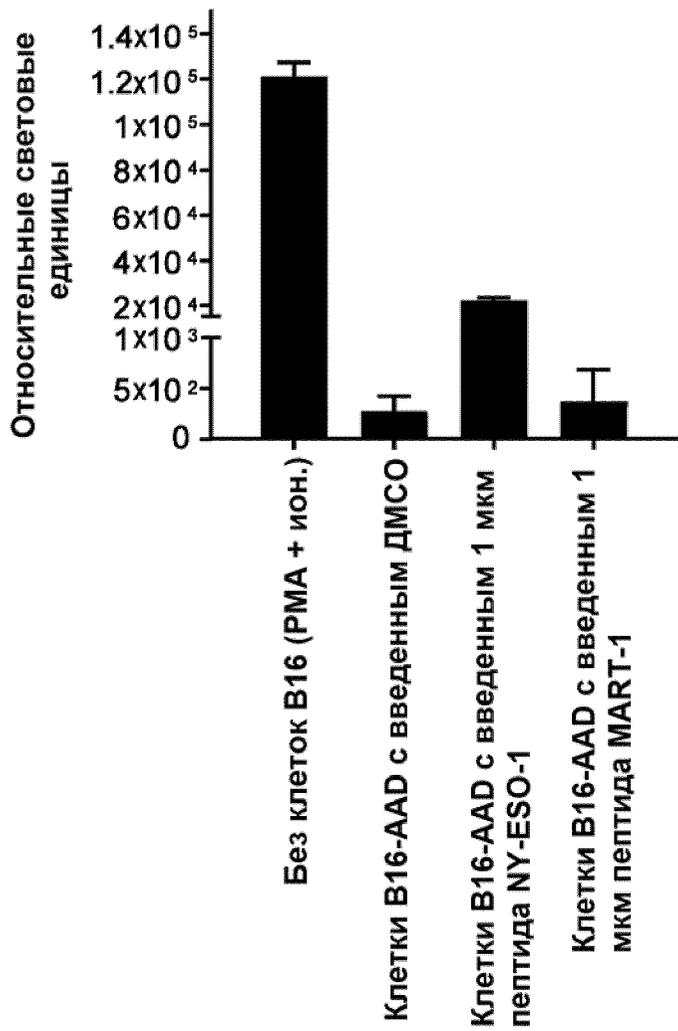
ФИГ. 4А



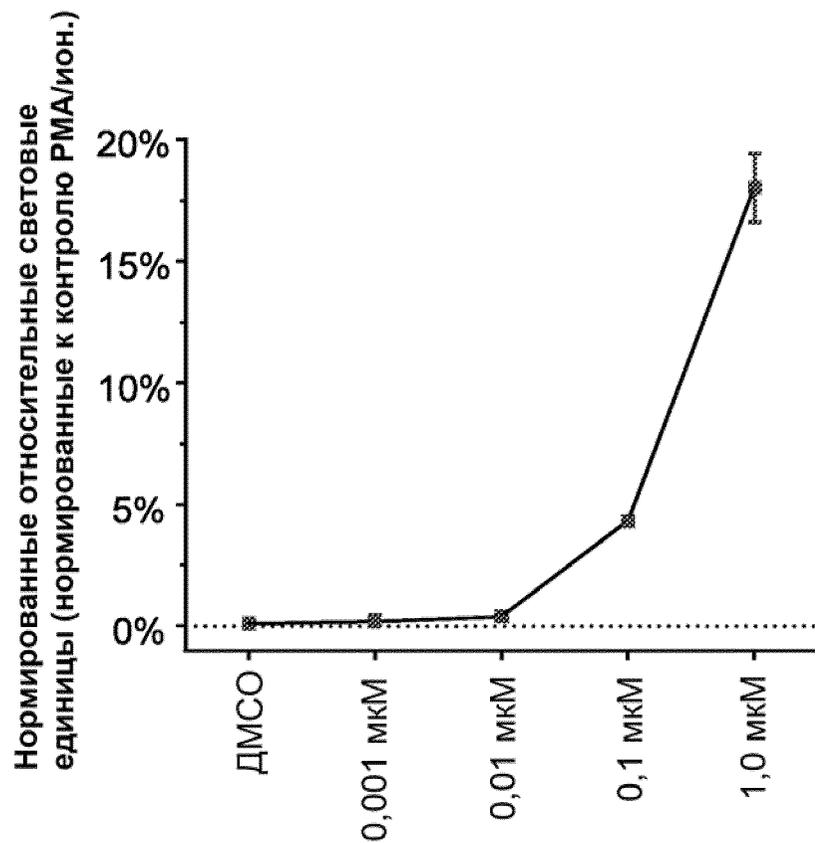
ФИГ. 4В



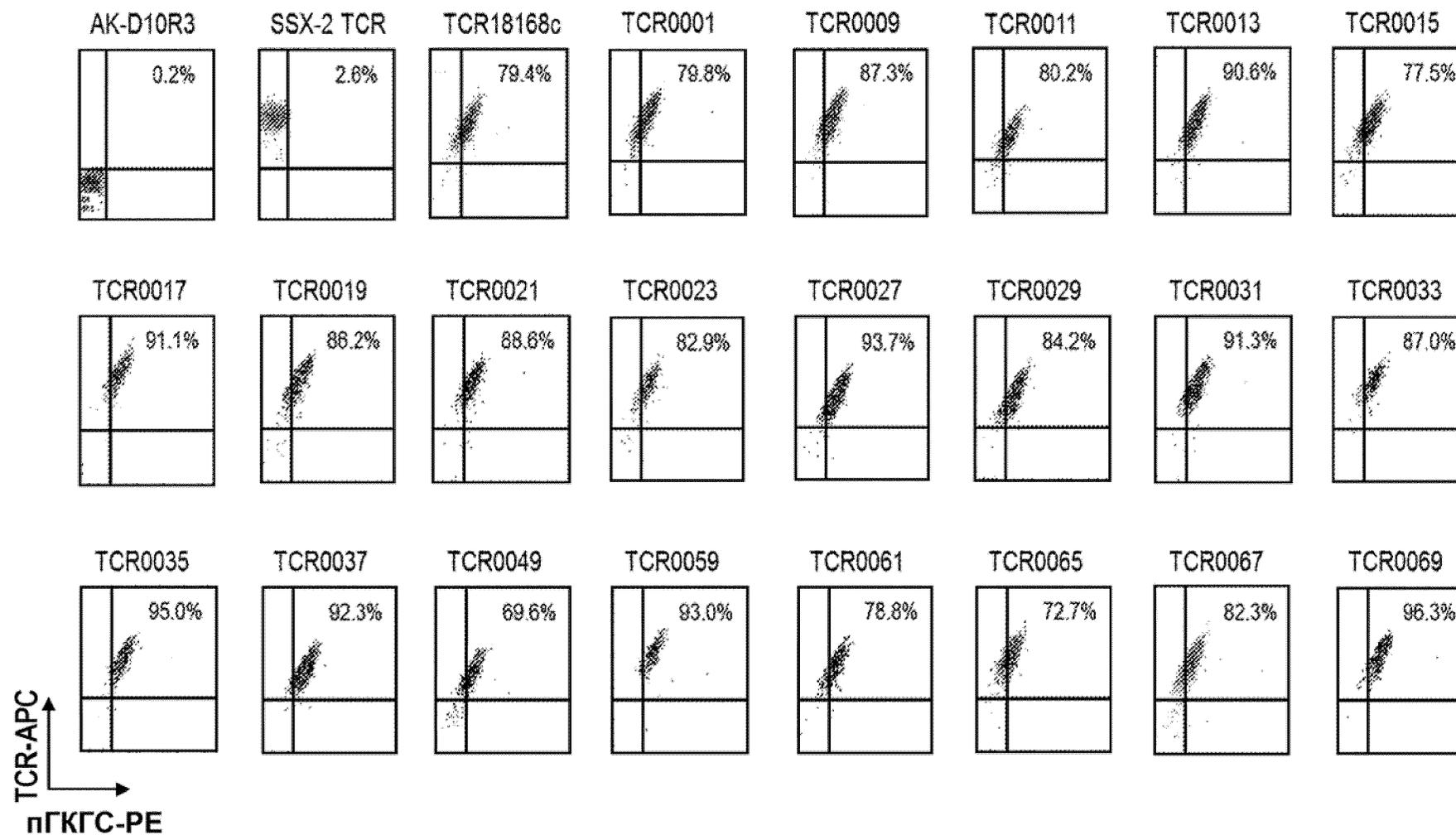
ФИГ. 4С



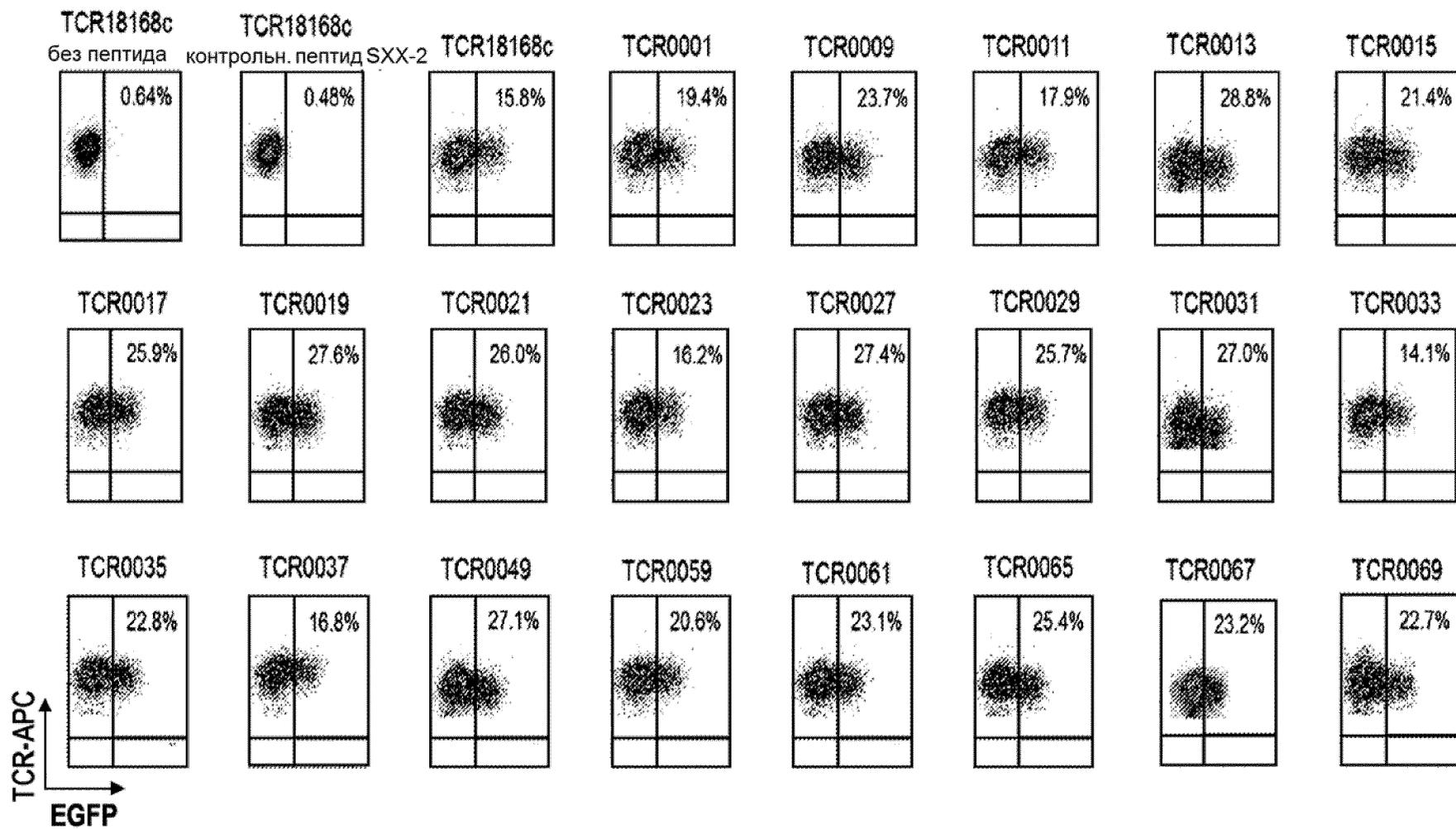
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

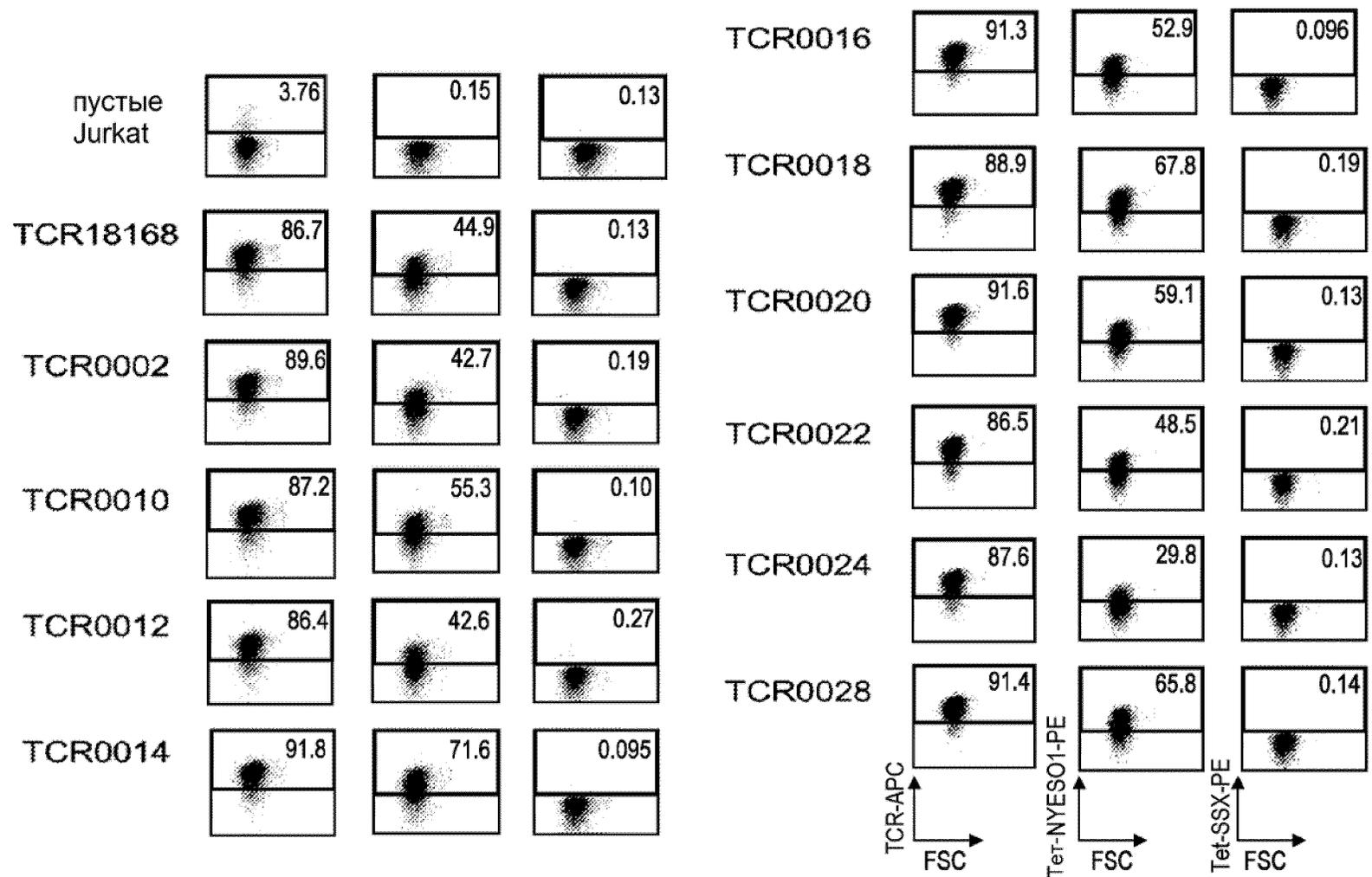


ФИГ. 6

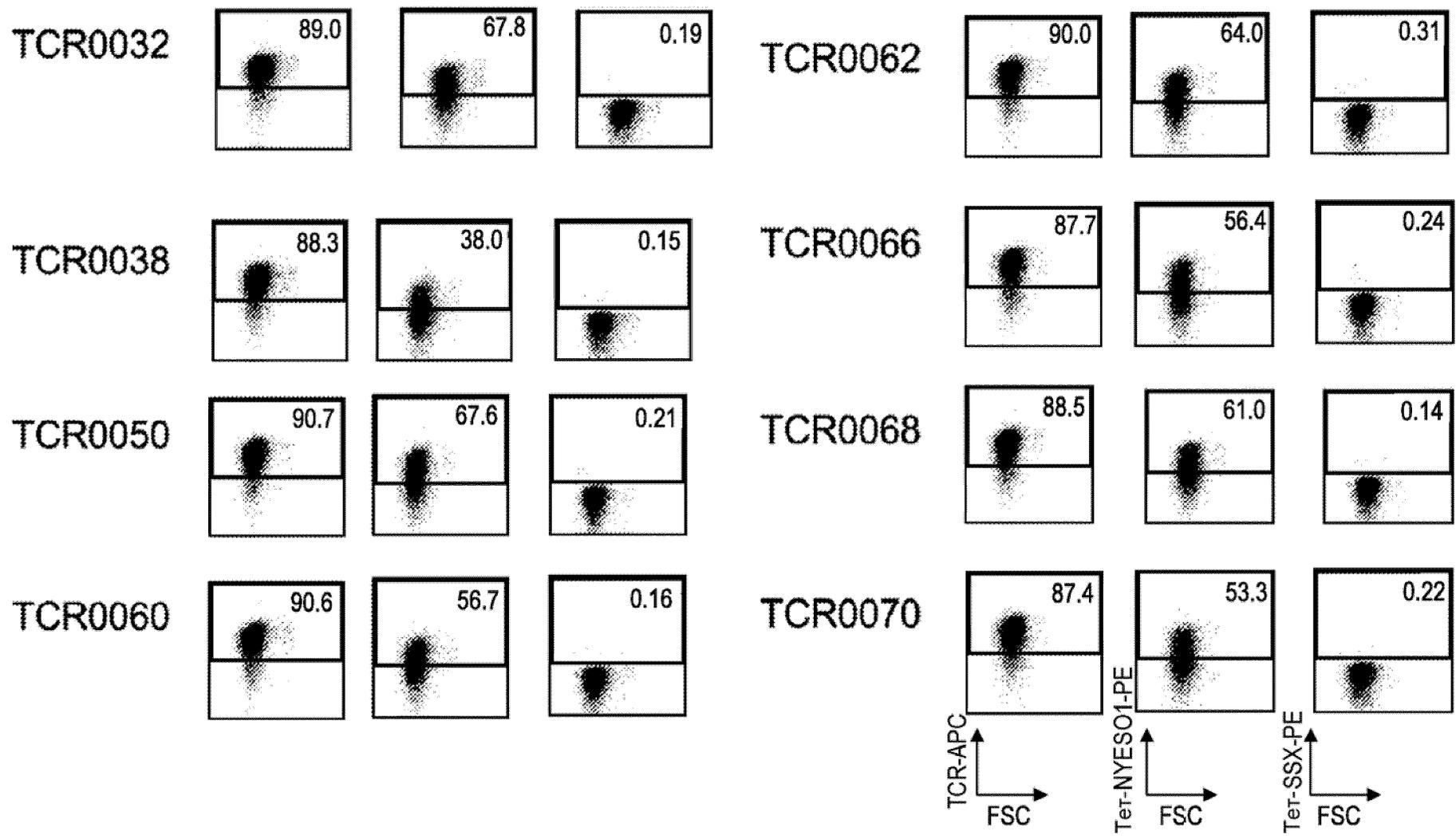


10/54

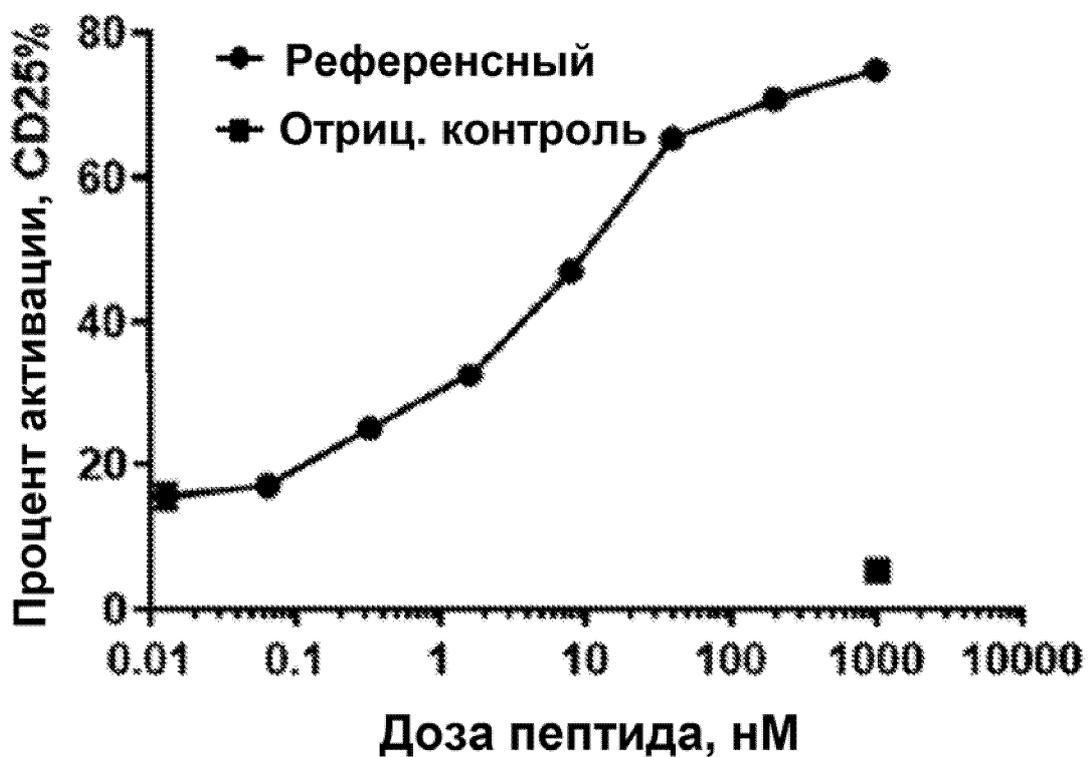
ФИГ. 7



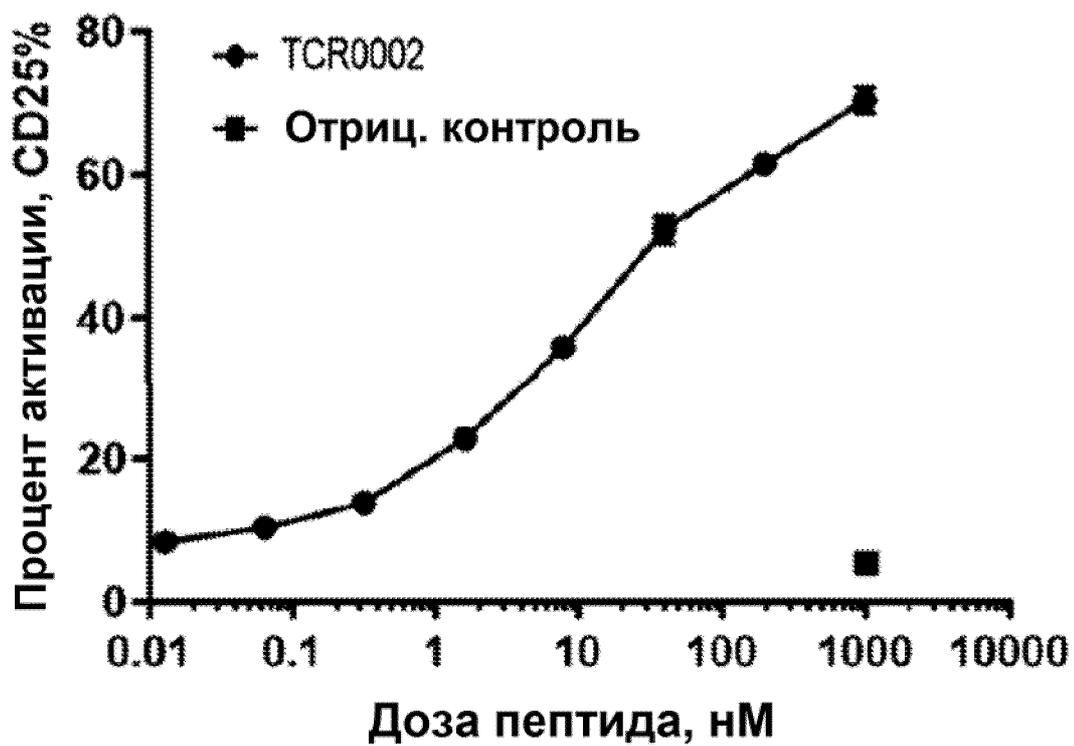
ФИГ. 8А



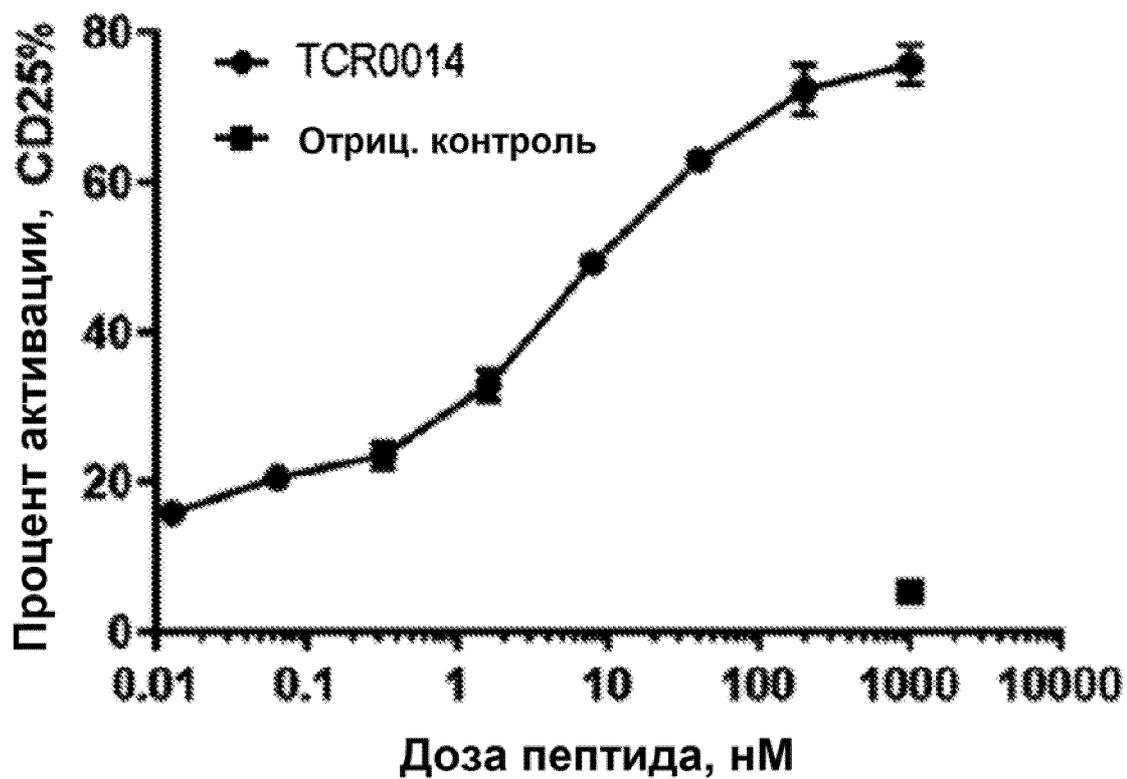
ФИГ. 8В



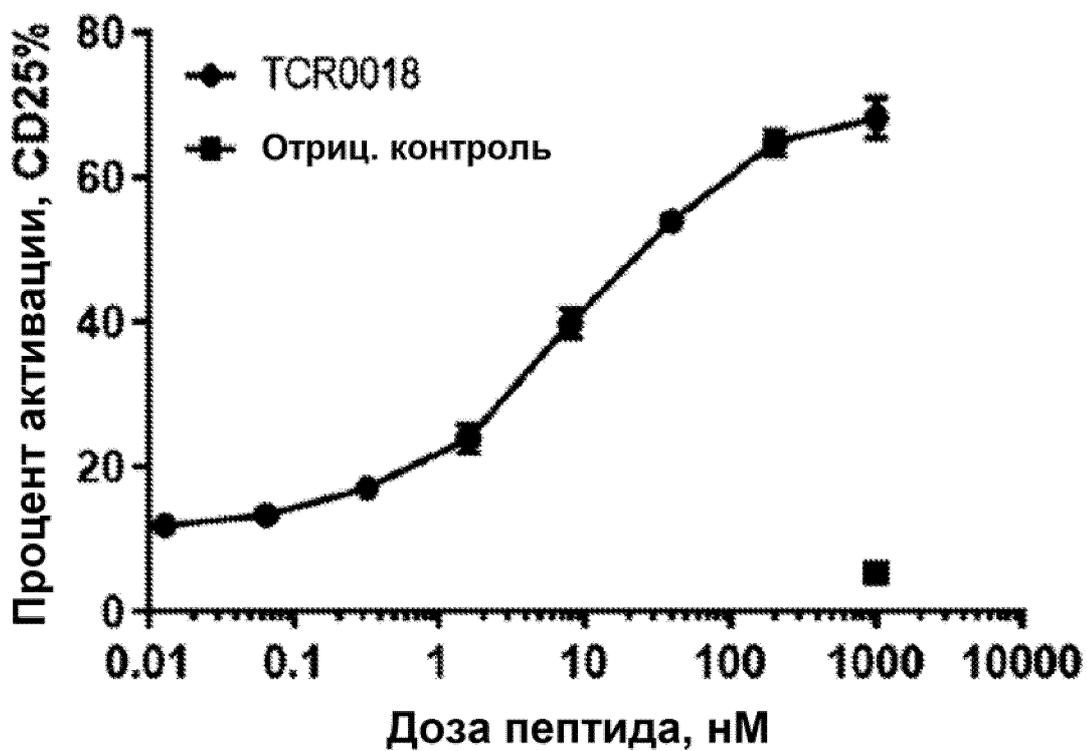
ФИГ. 9А



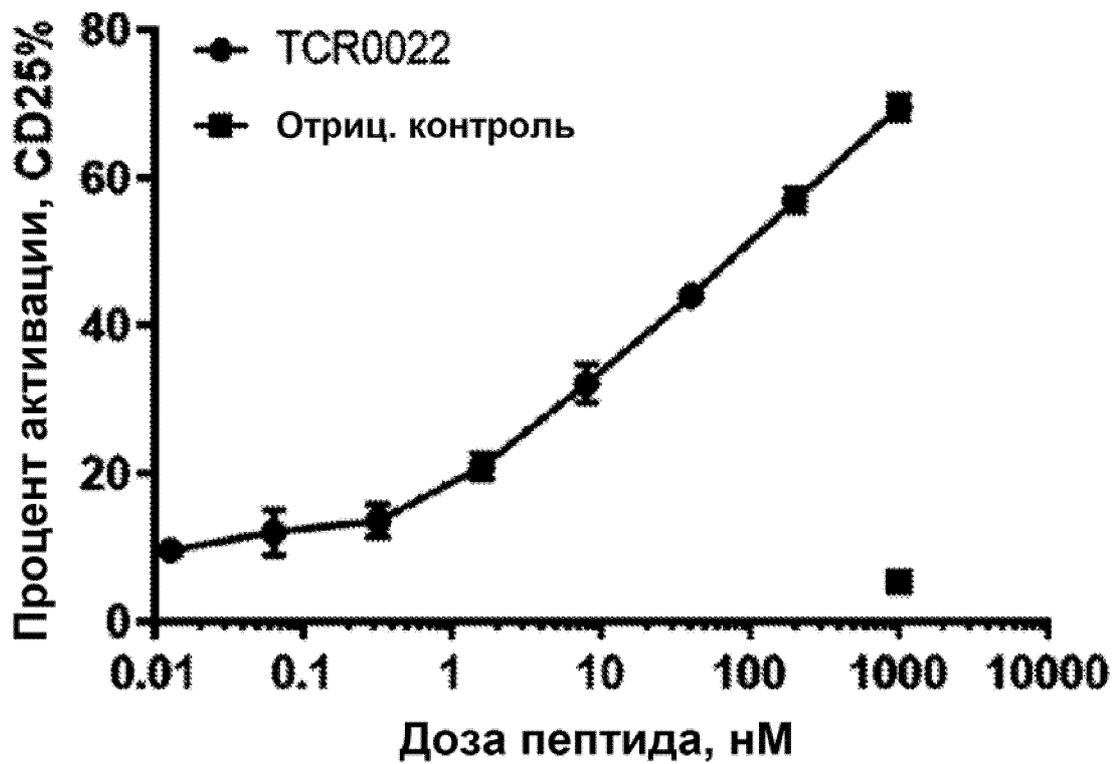
ФИГ. 9В



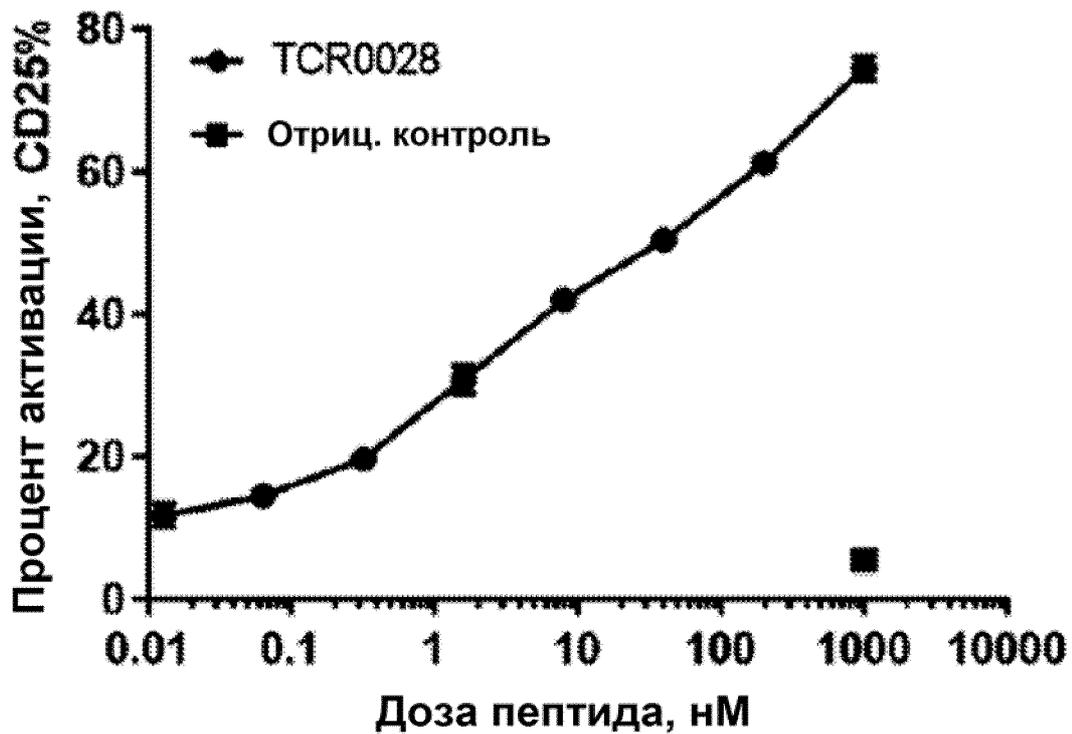
ФИГ. 9С



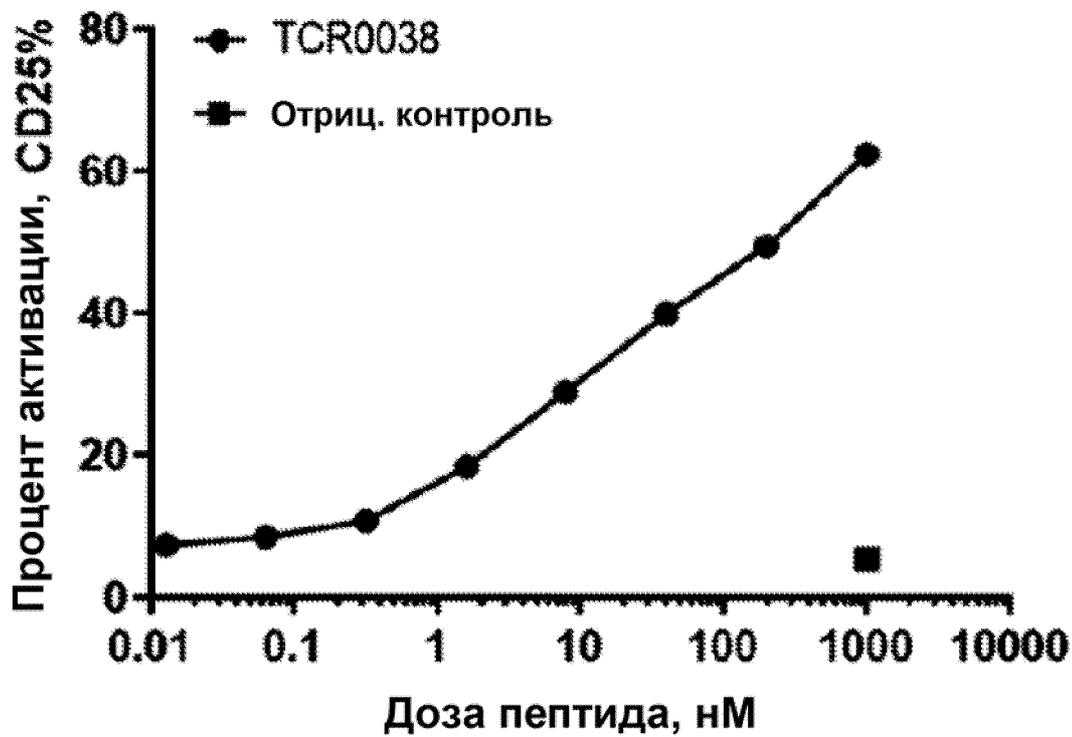
ФИГ. 9D



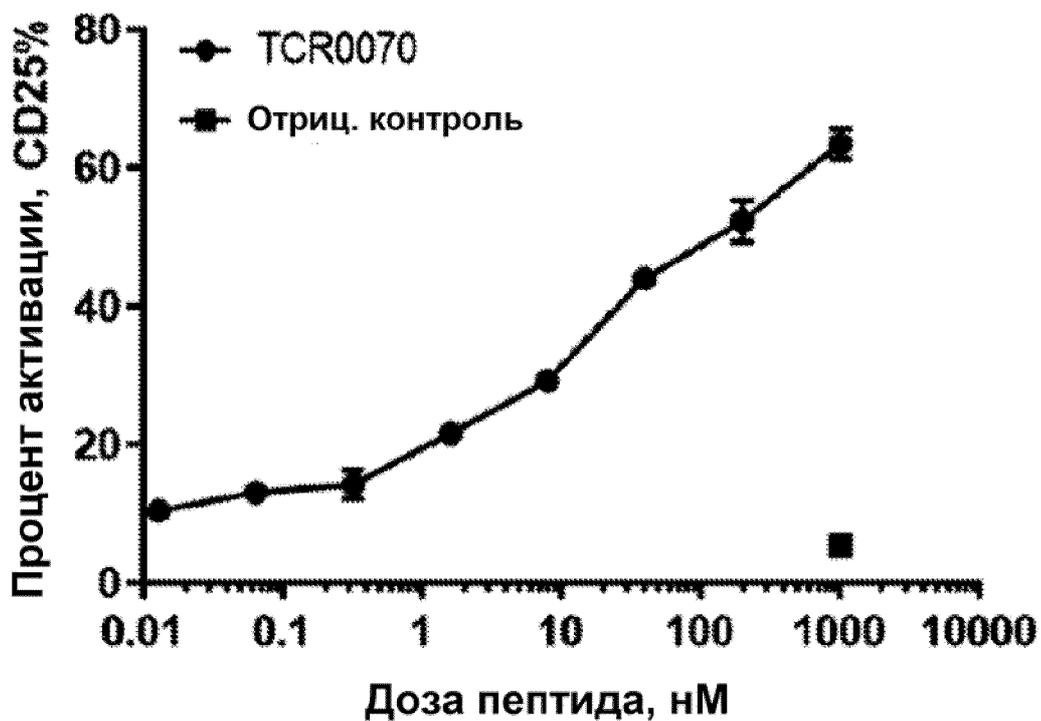
ФИГ. 9Е



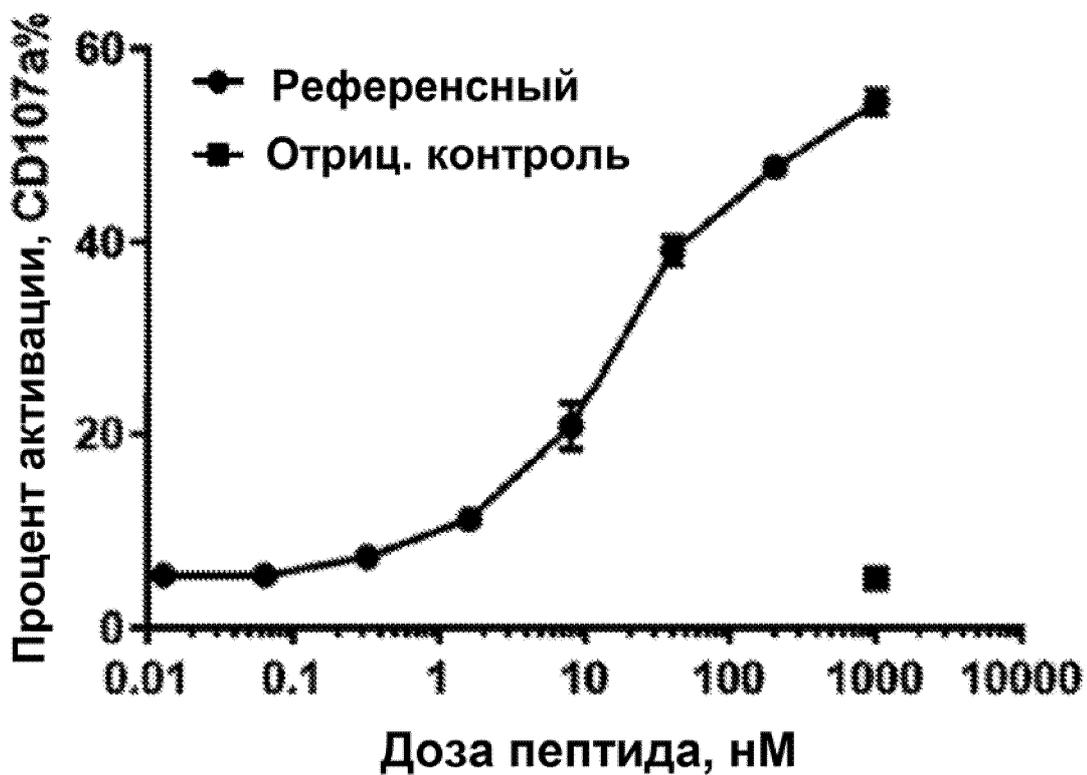
ФИГ. 9F



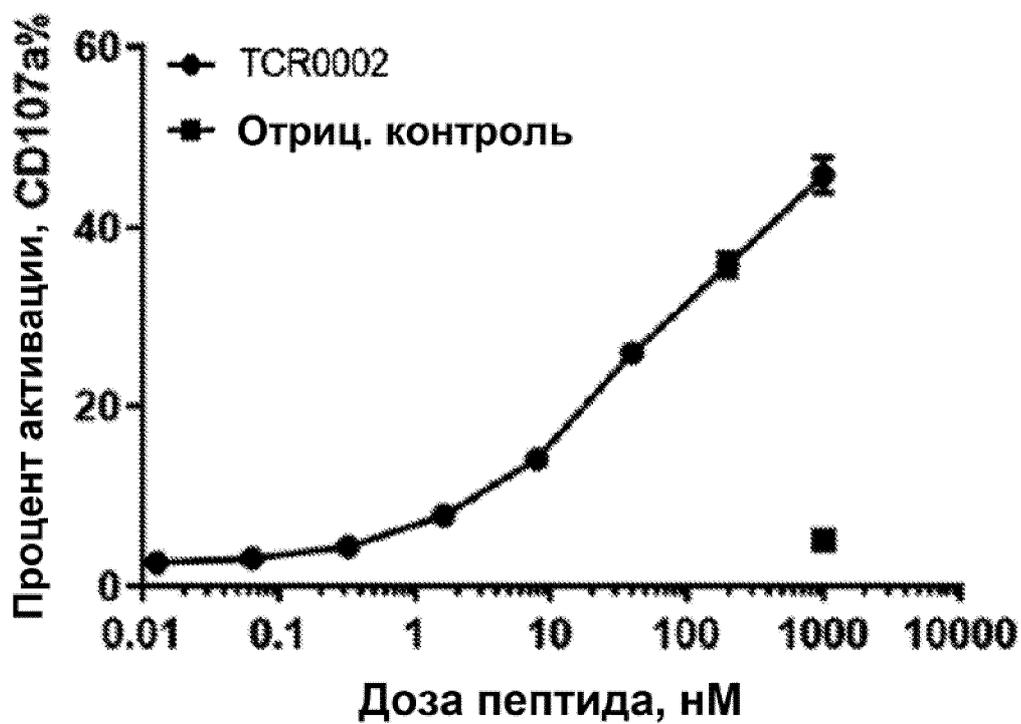
ФИГ. 9G



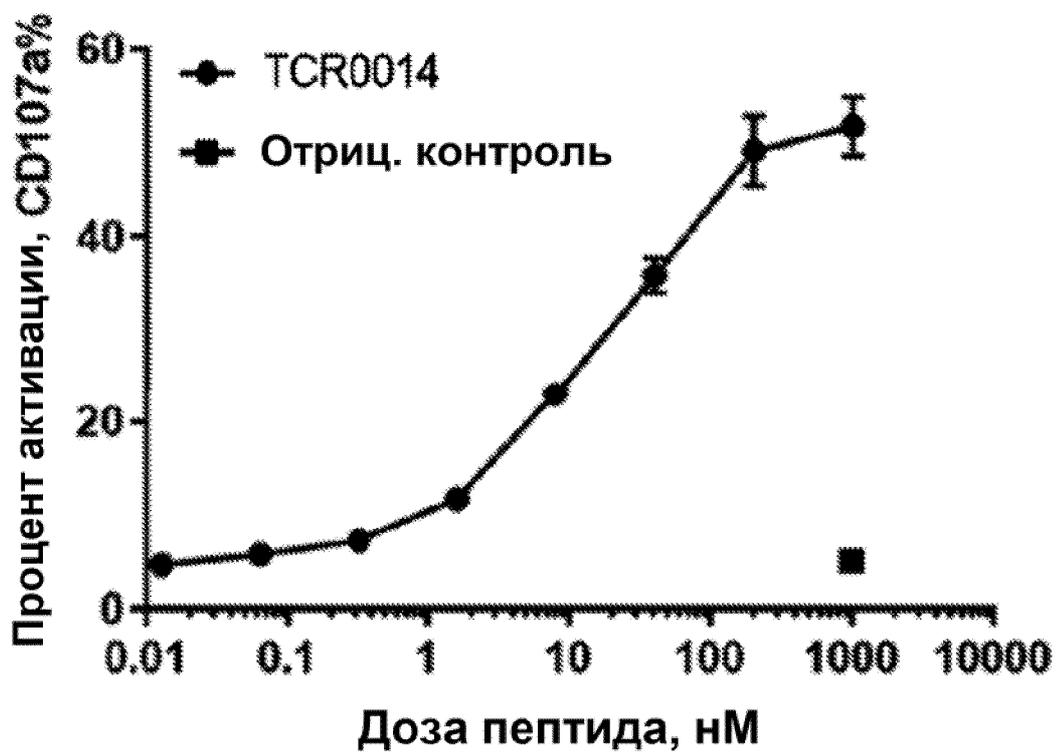
ФИГ. 9H



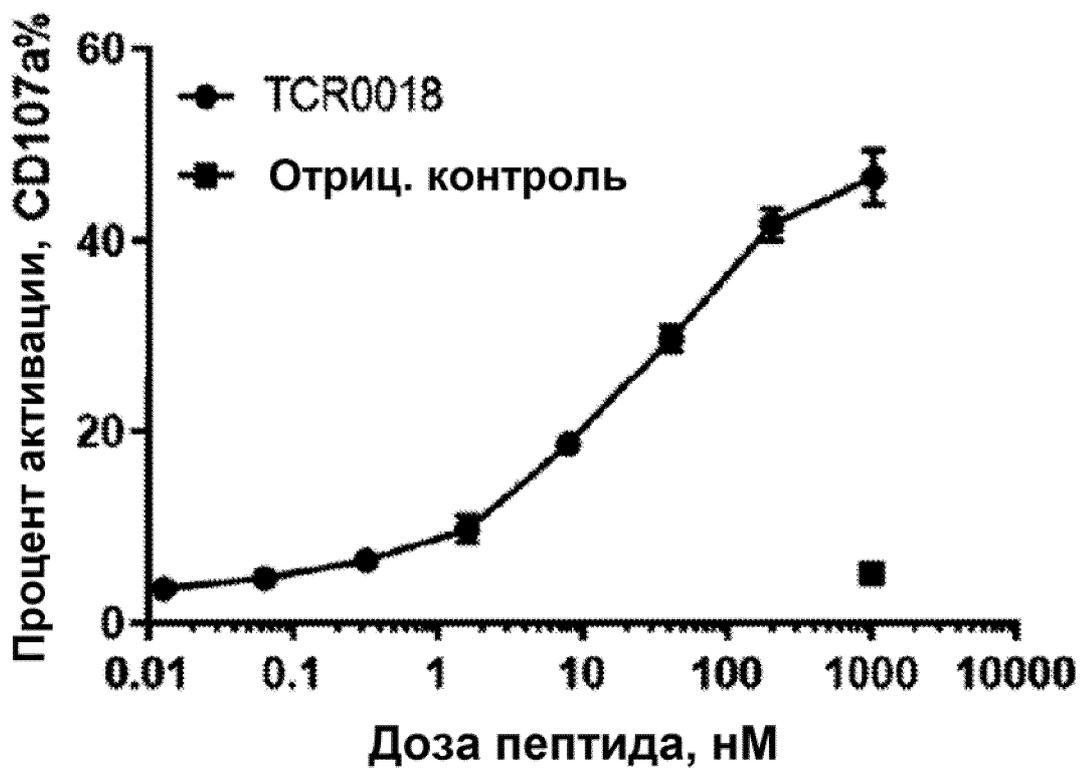
ФИГ. 10А



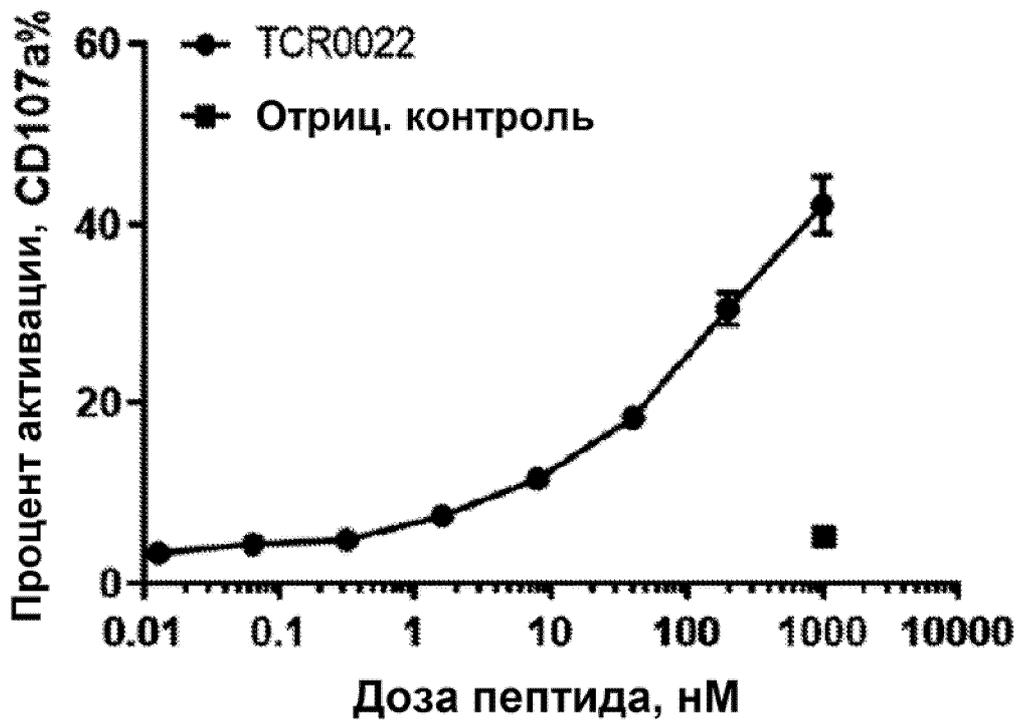
ФИГ. 10В



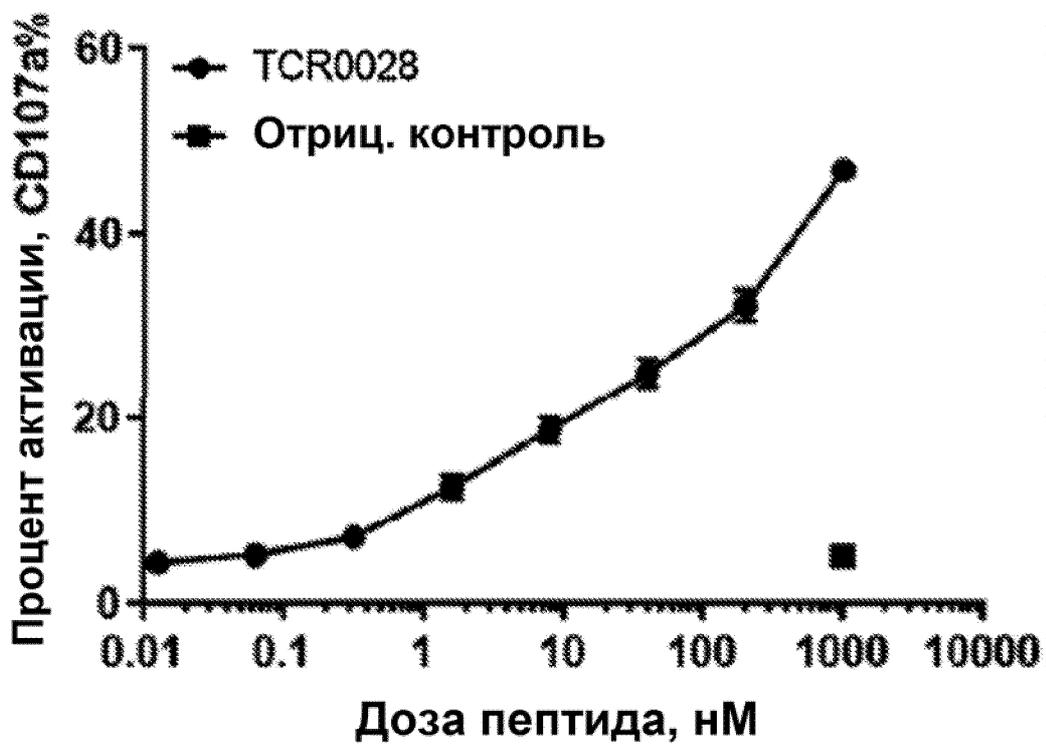
ФИГ. 10С



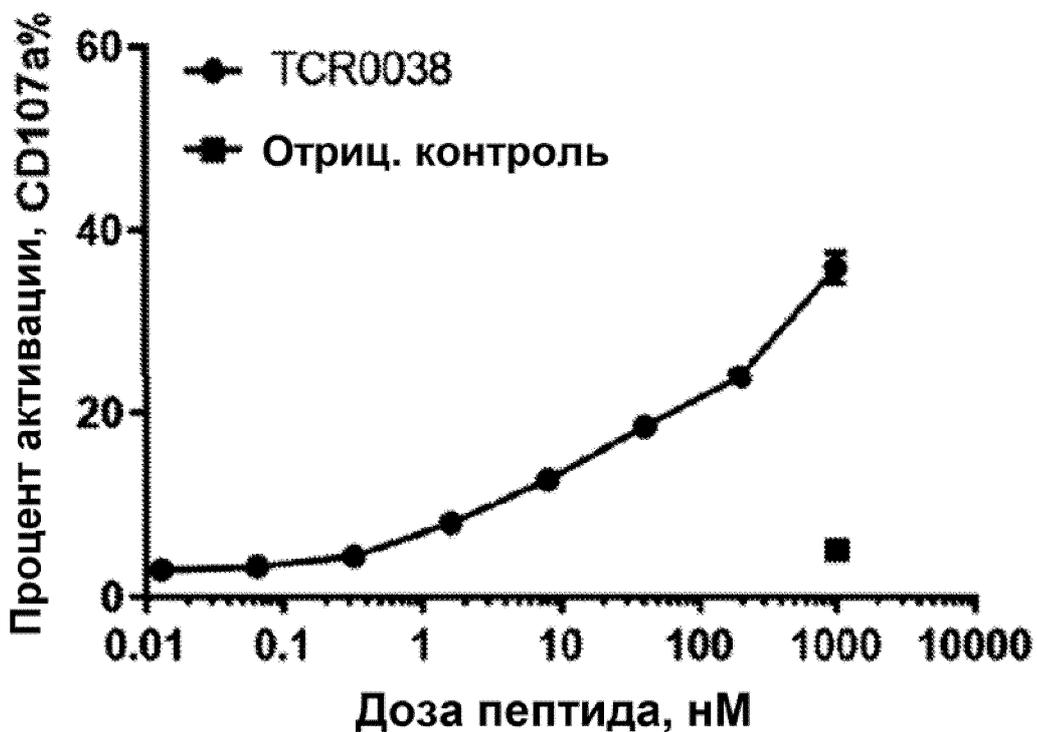
ФИГ. 10D



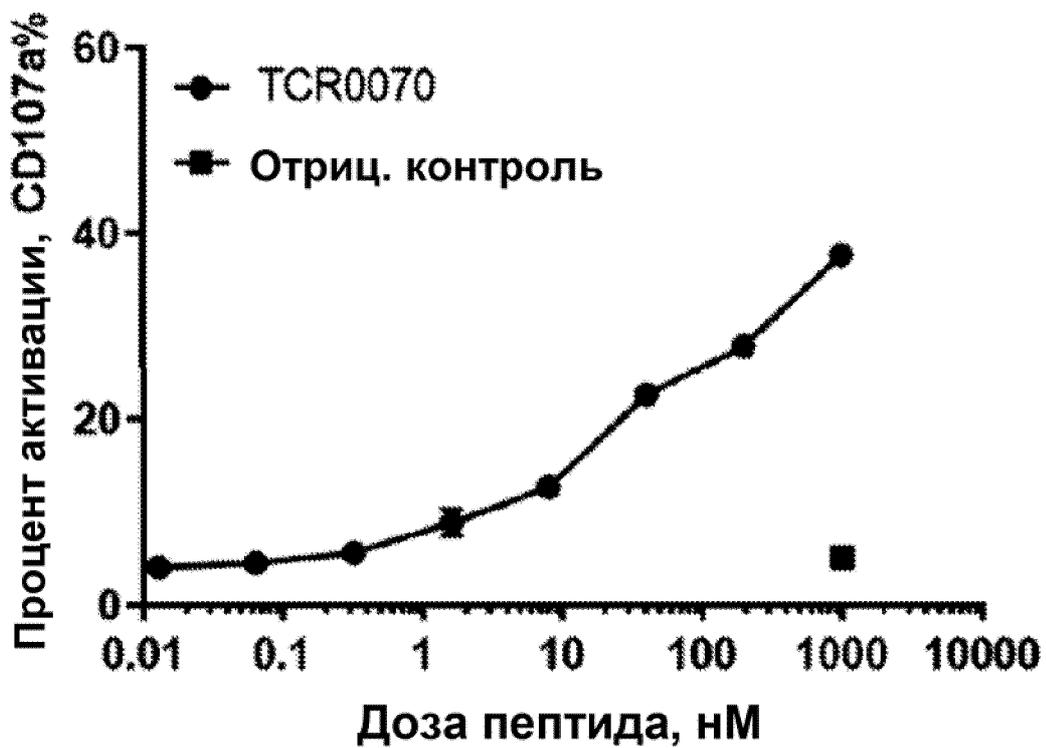
ФИГ. 10Е



ФИГ. 10F

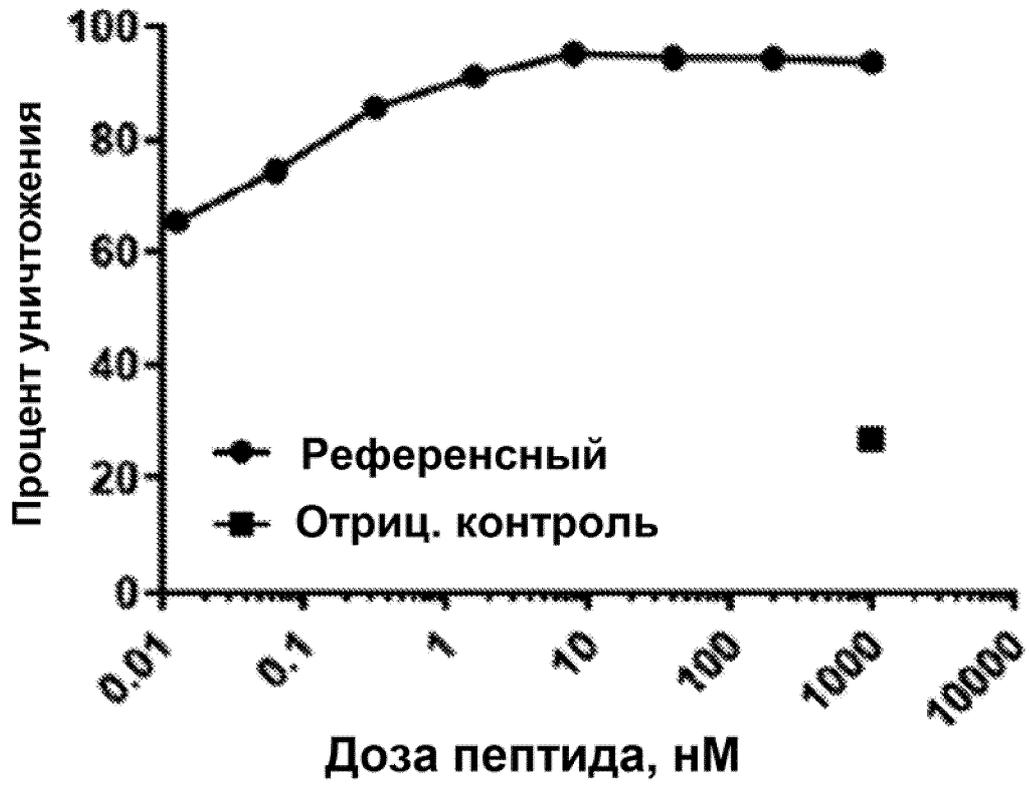


ФИГ. 10G

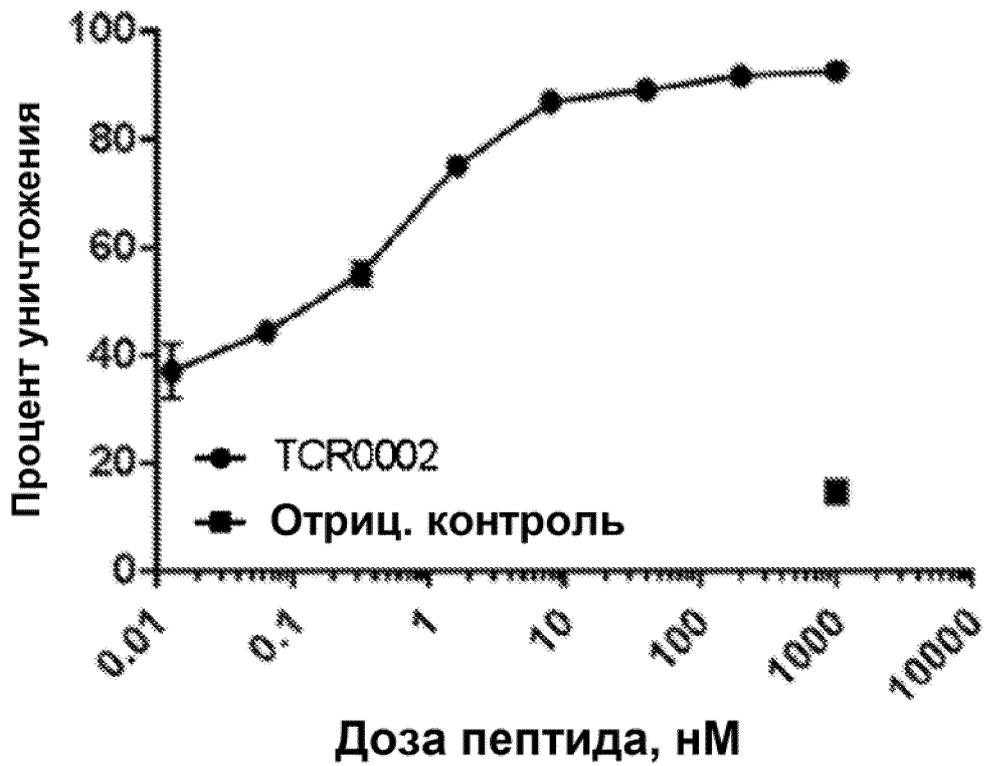


ФИГ. 10H

21/54

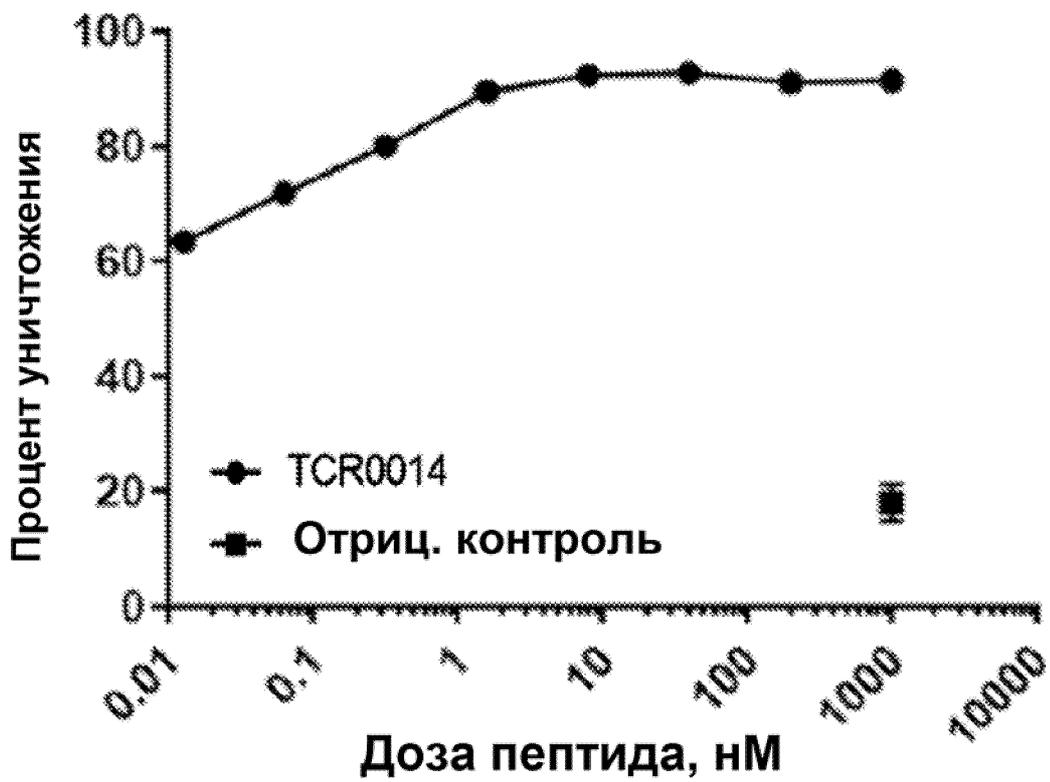


ФИГ. 11А

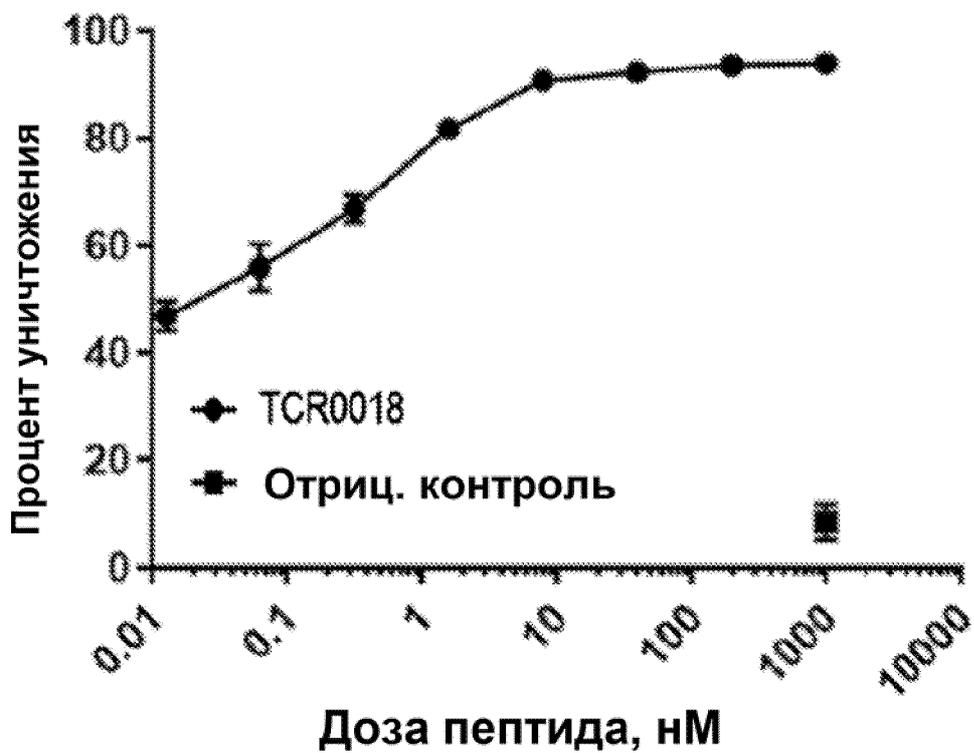


ФИГ. 11В

22/54

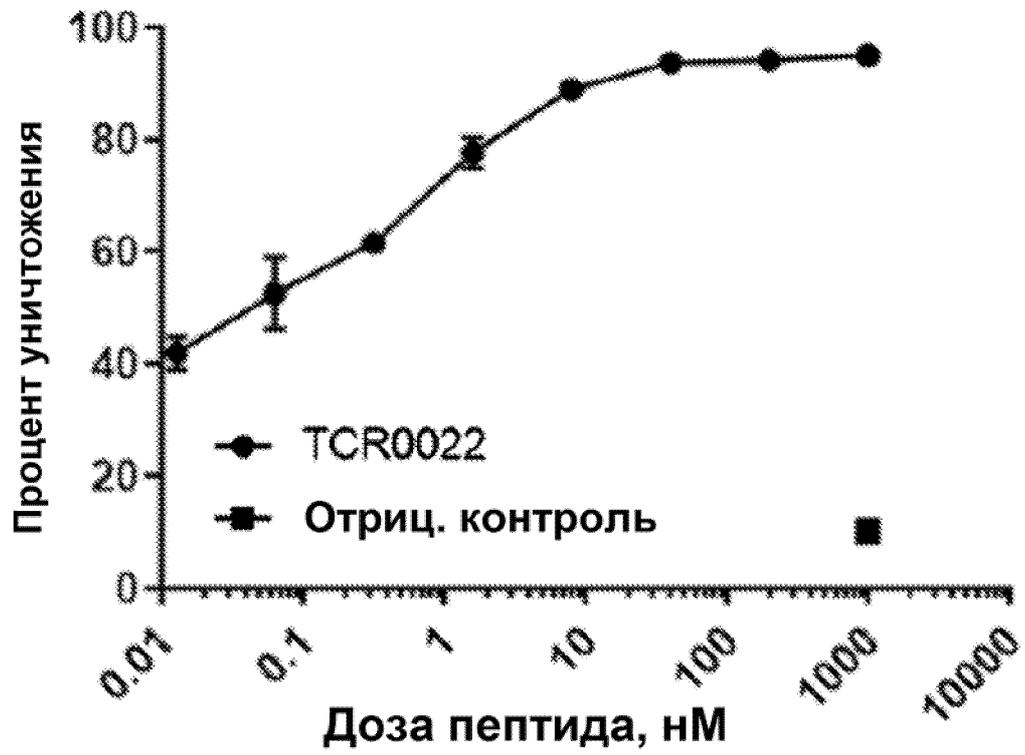


ФИГ. 11С

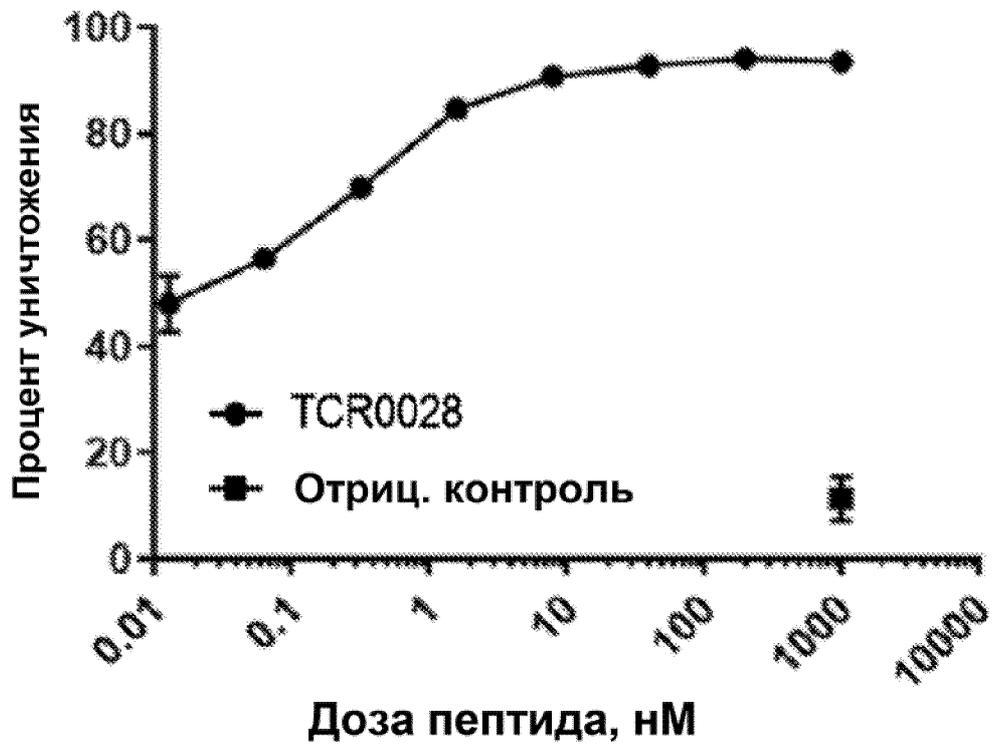


ФИГ. 11D

23/54

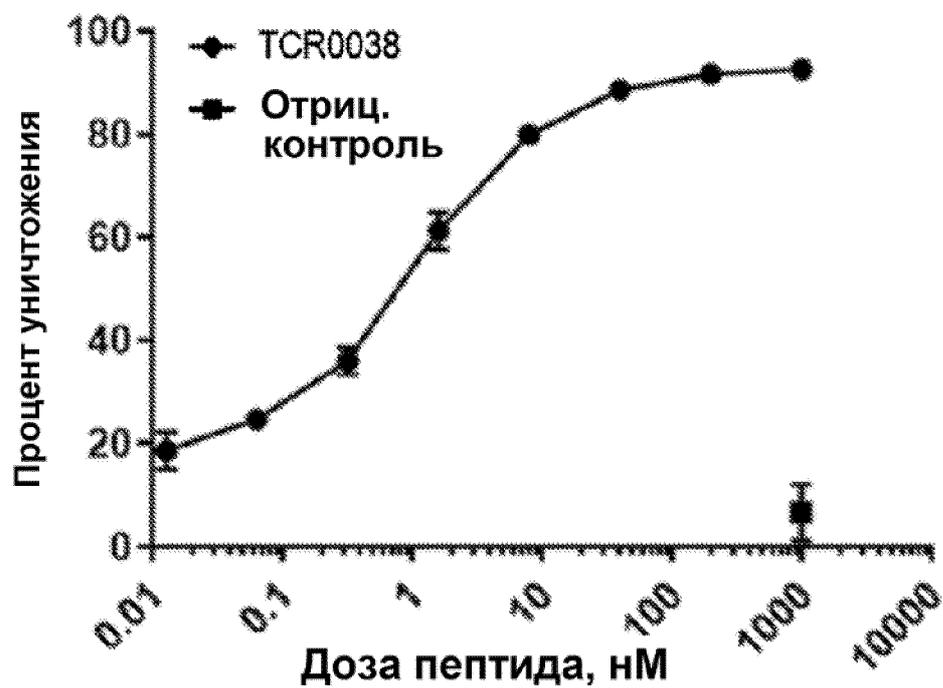


ФИГ. 11E

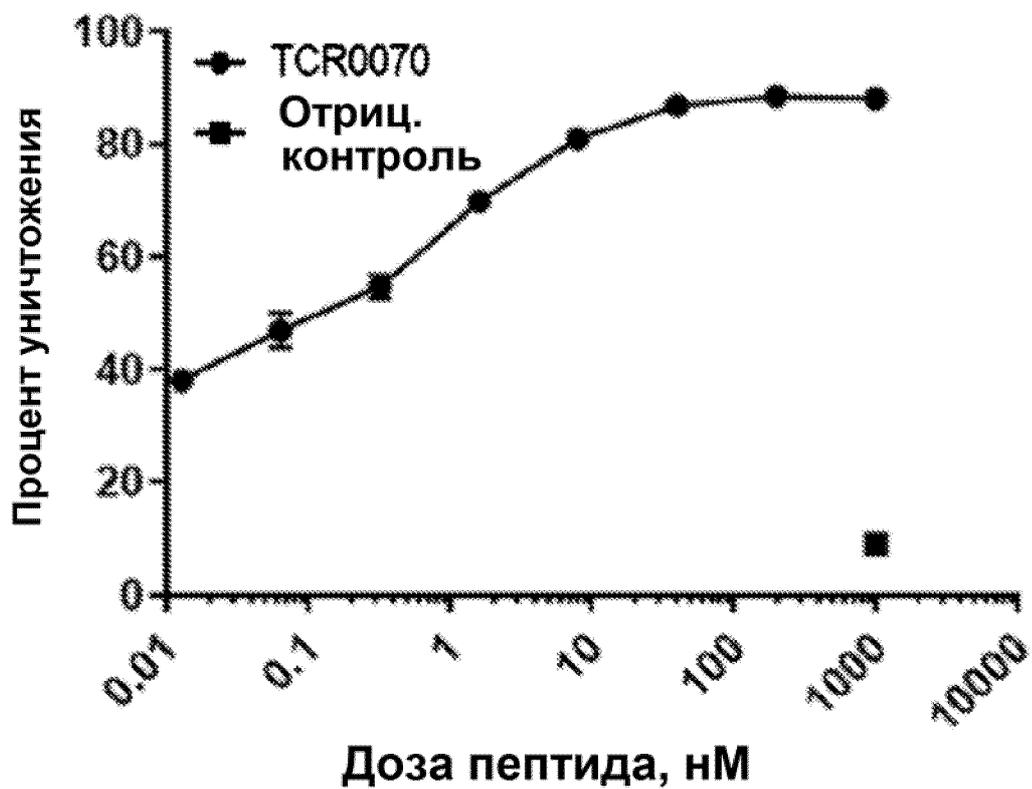


ФИГ. 11F

24/54

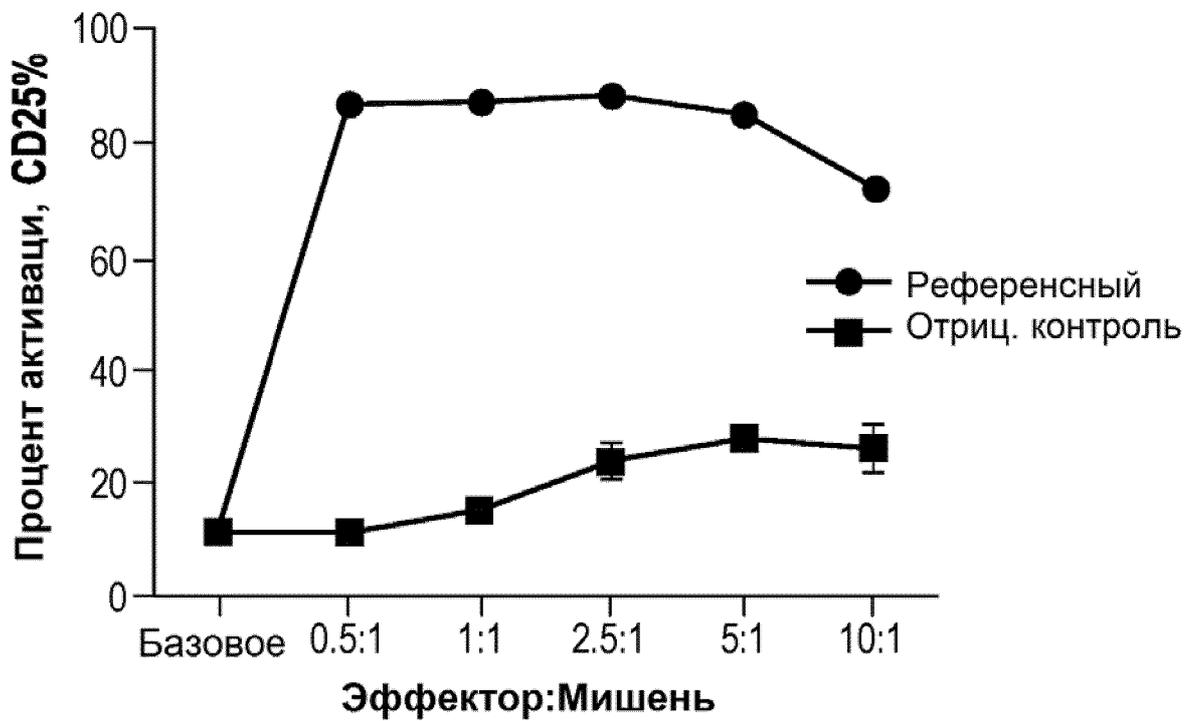


ФИГ. 11G

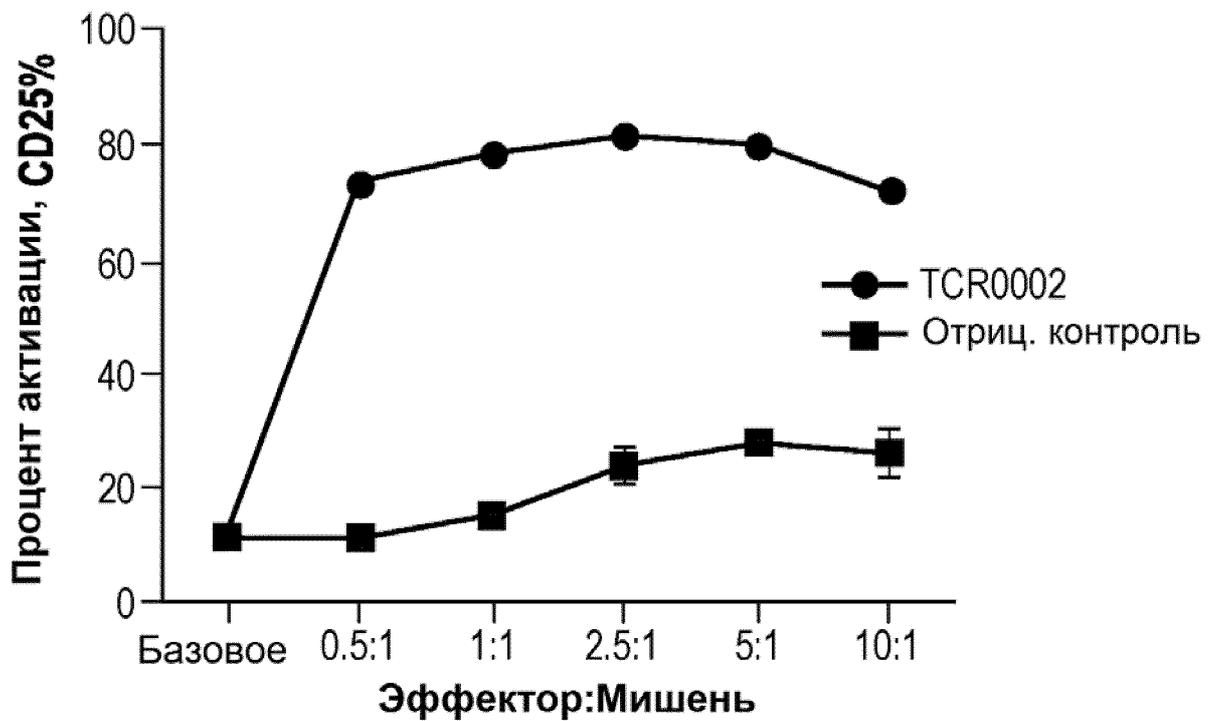


ФИГ. 11H

25/54

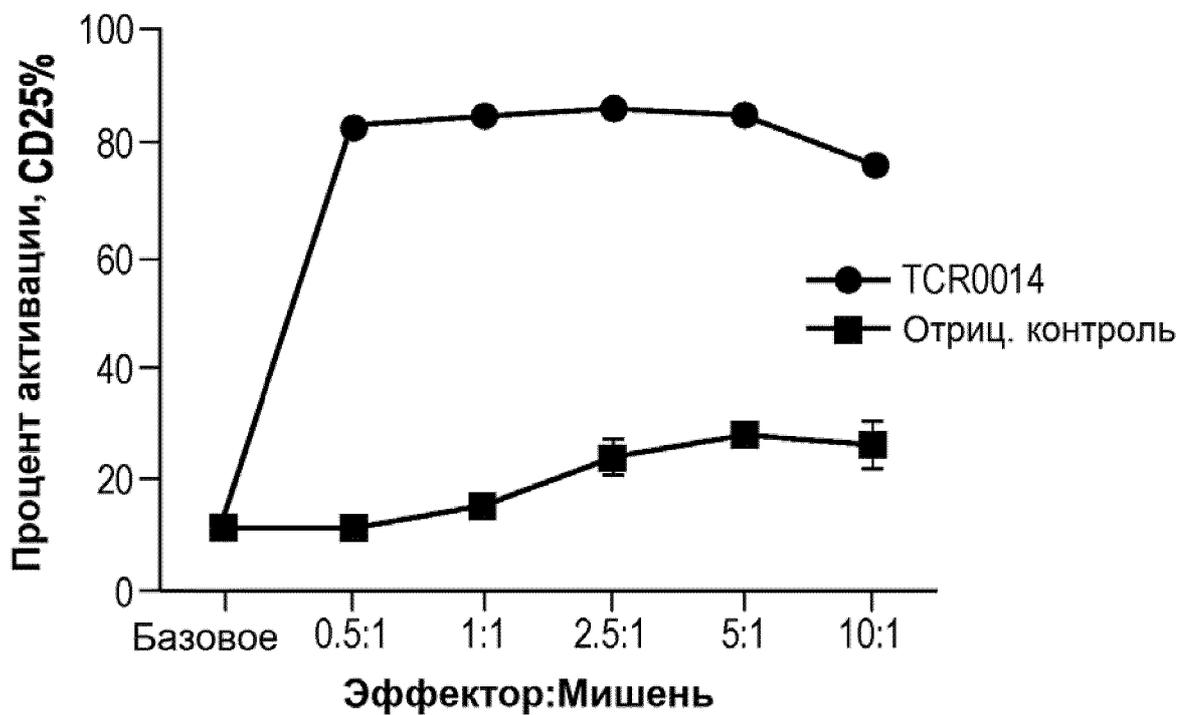


ФИГ. 12А

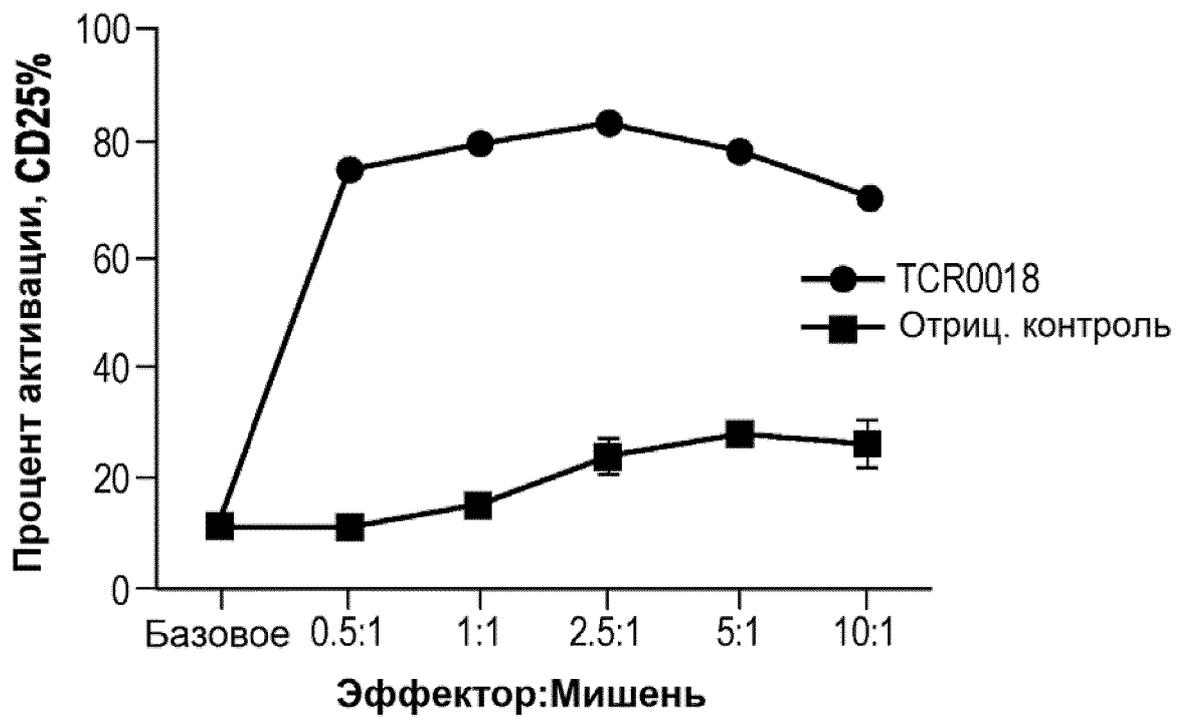


ФИГ. 12В

26/54

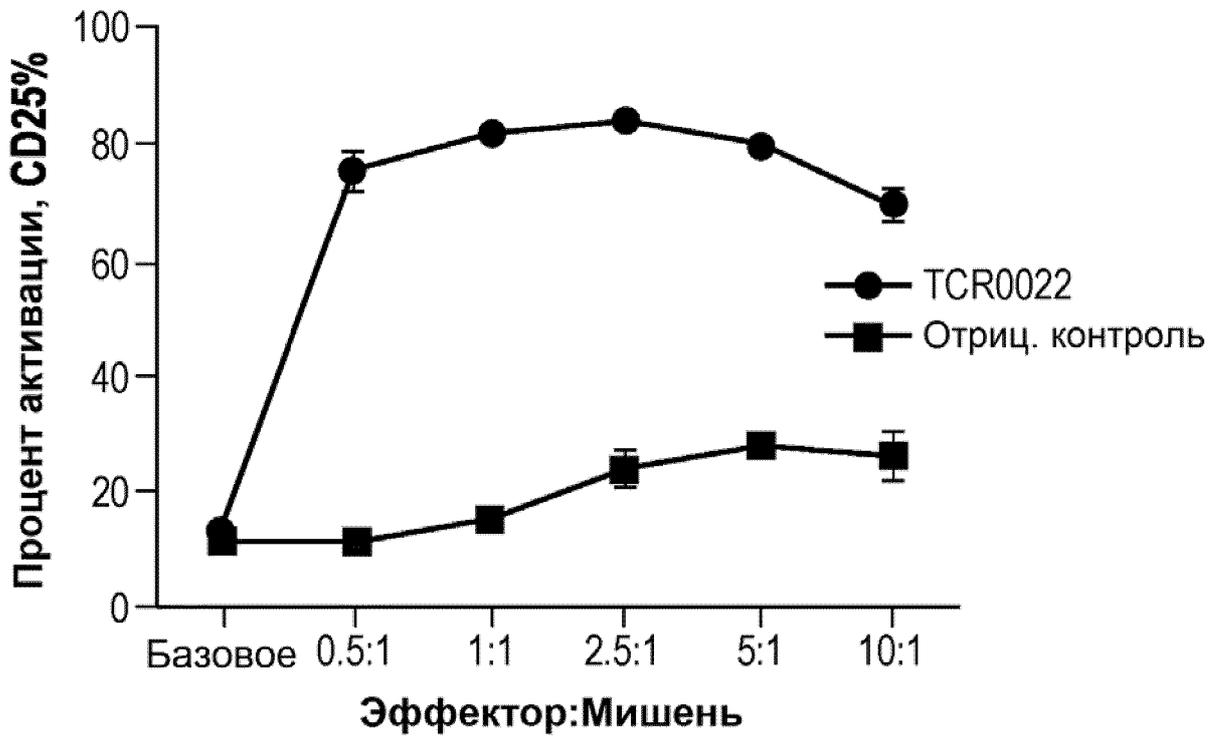


ФИГ. 12С

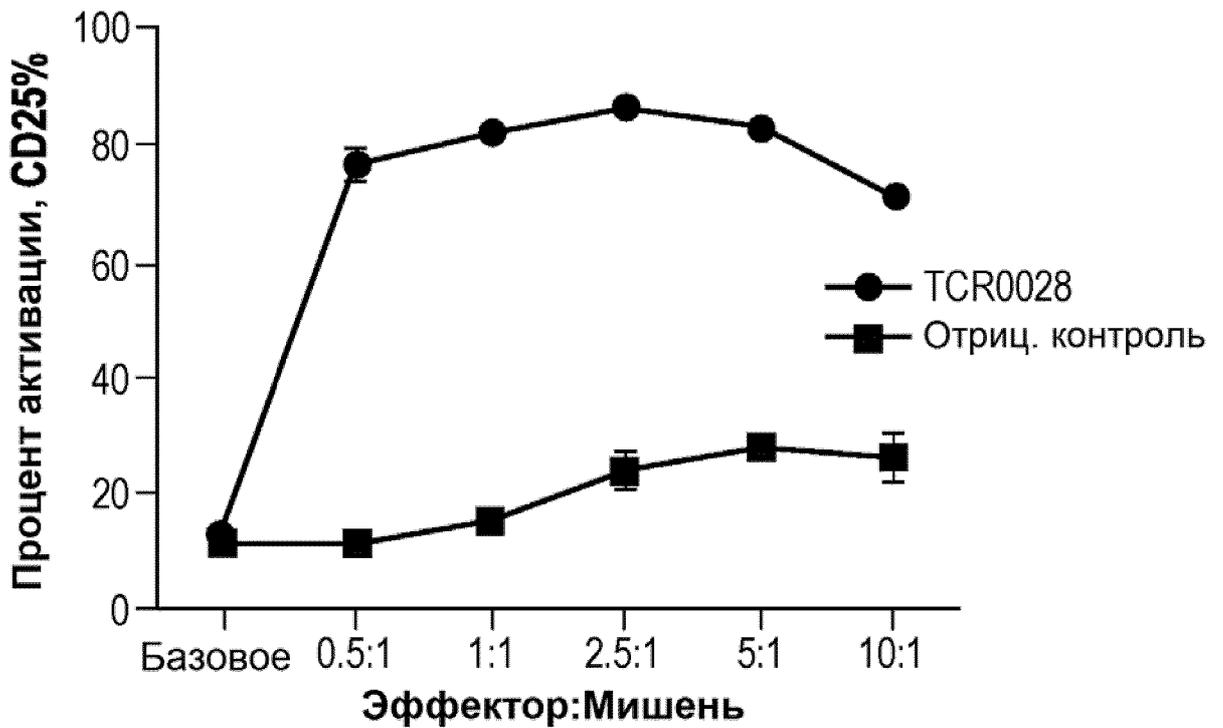


ФИГ. 12D

27/54

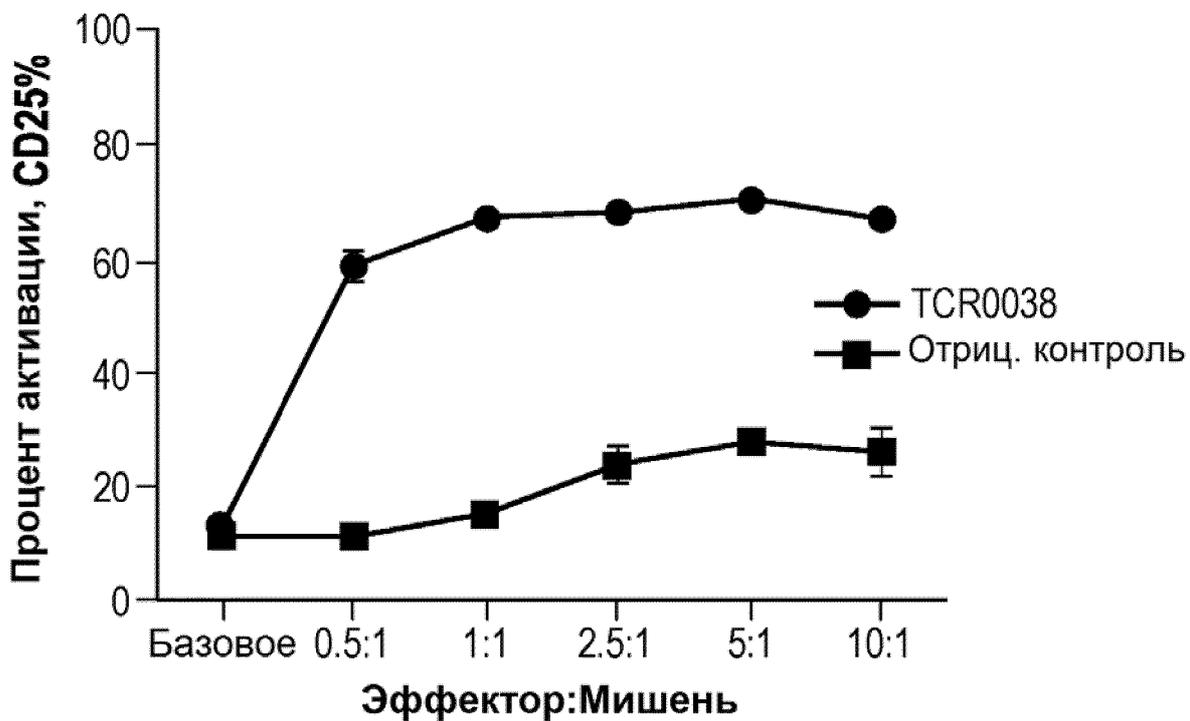


ФИГ. 12Е

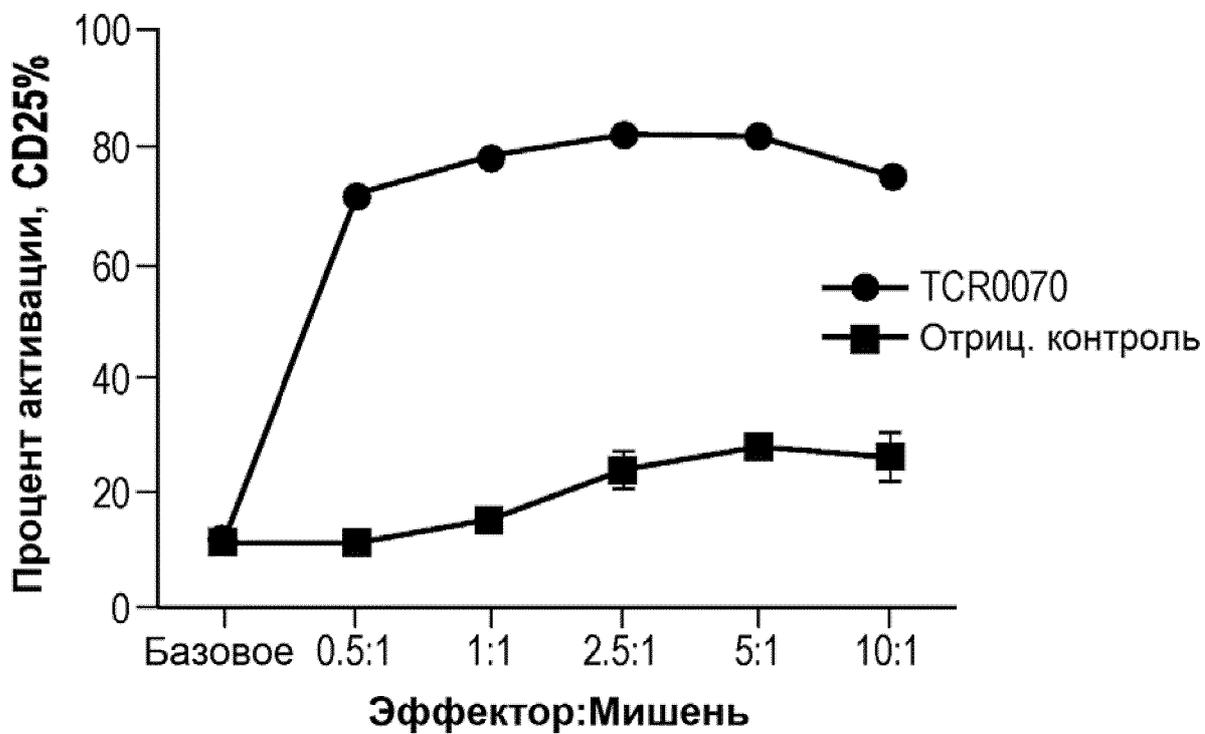


ФИГ. 12F

28/54

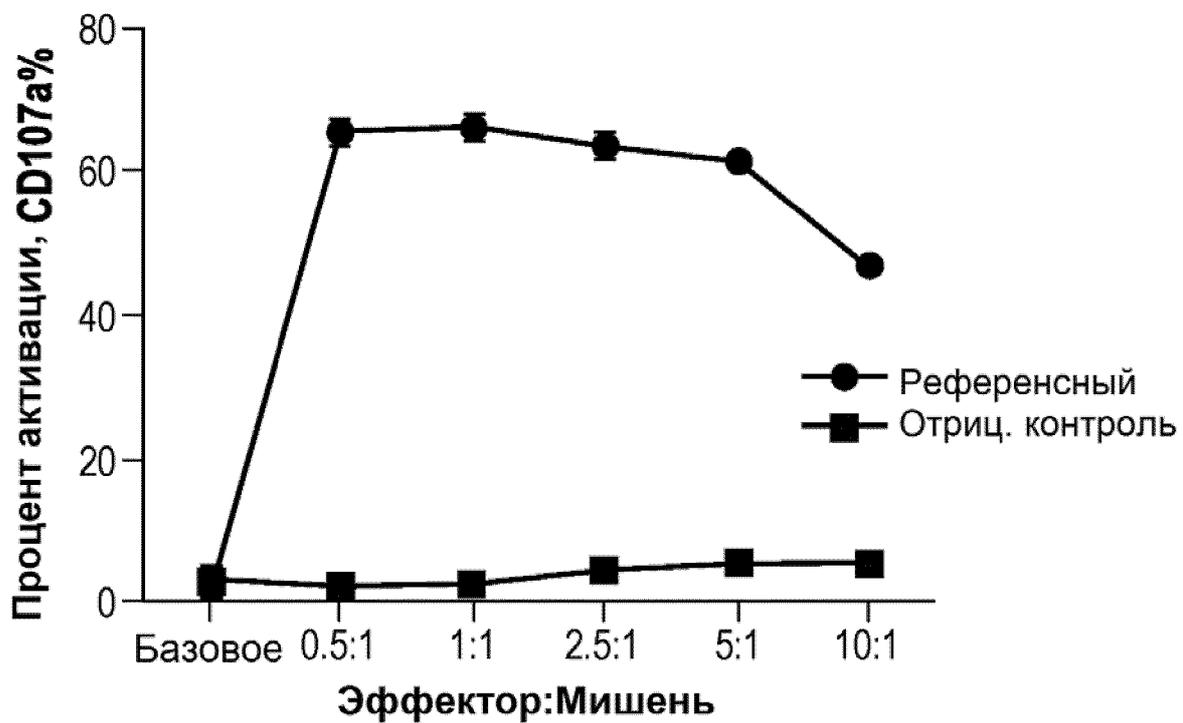


ФИГ. 12G

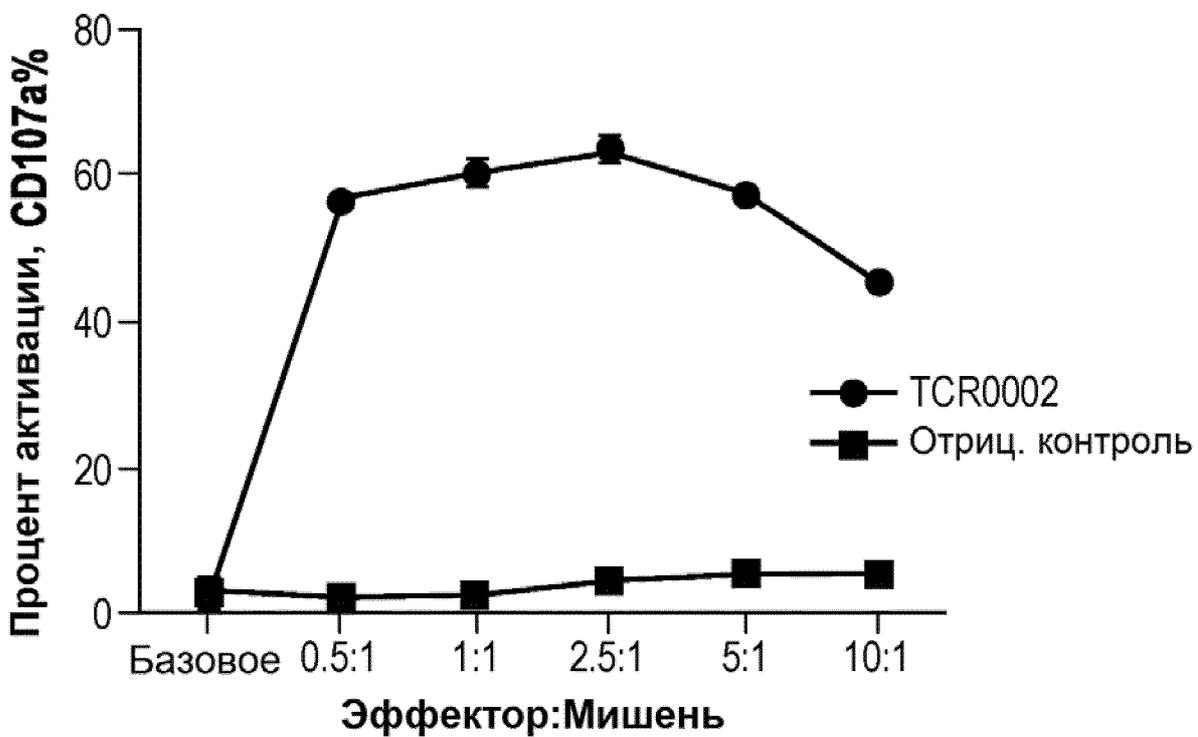


ФИГ. 12H

29/54

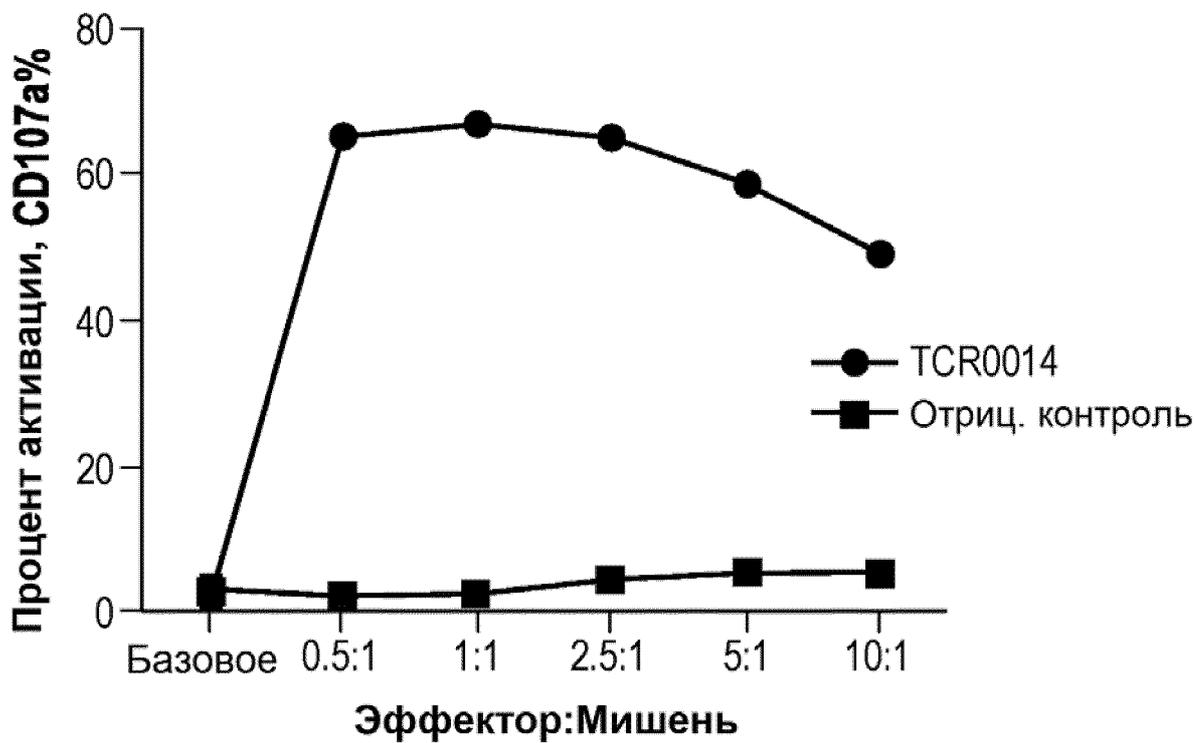


ФИГ. 13А

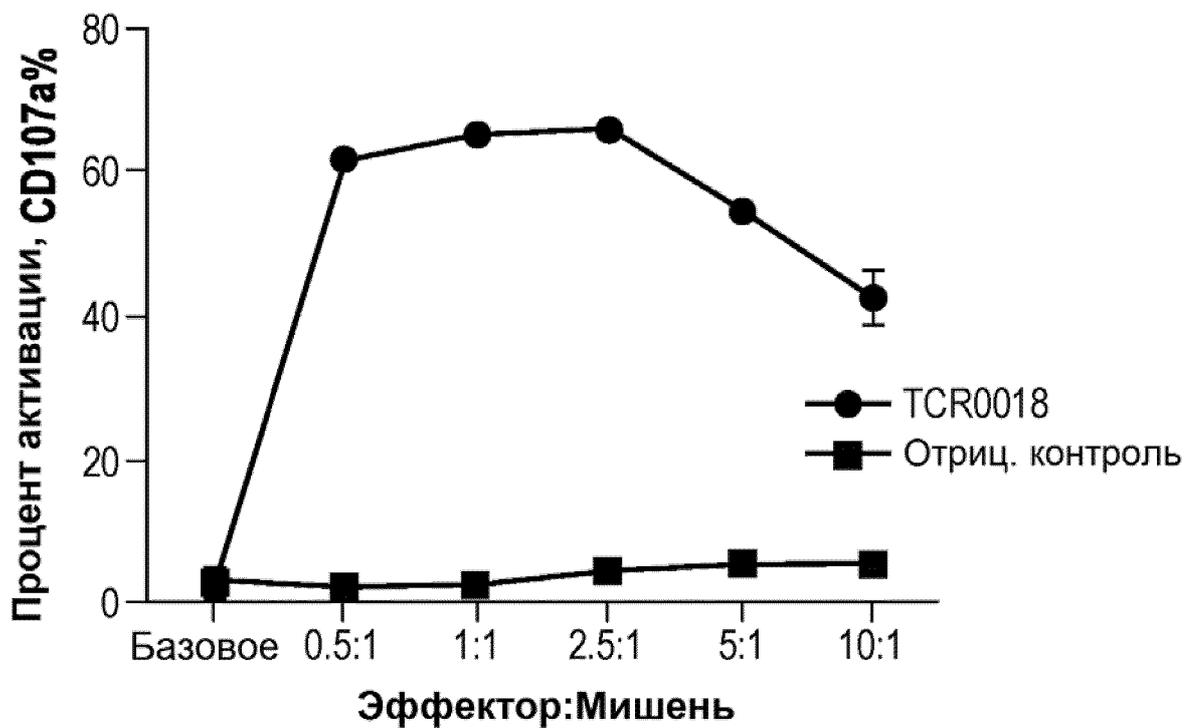


ФИГ. 13В

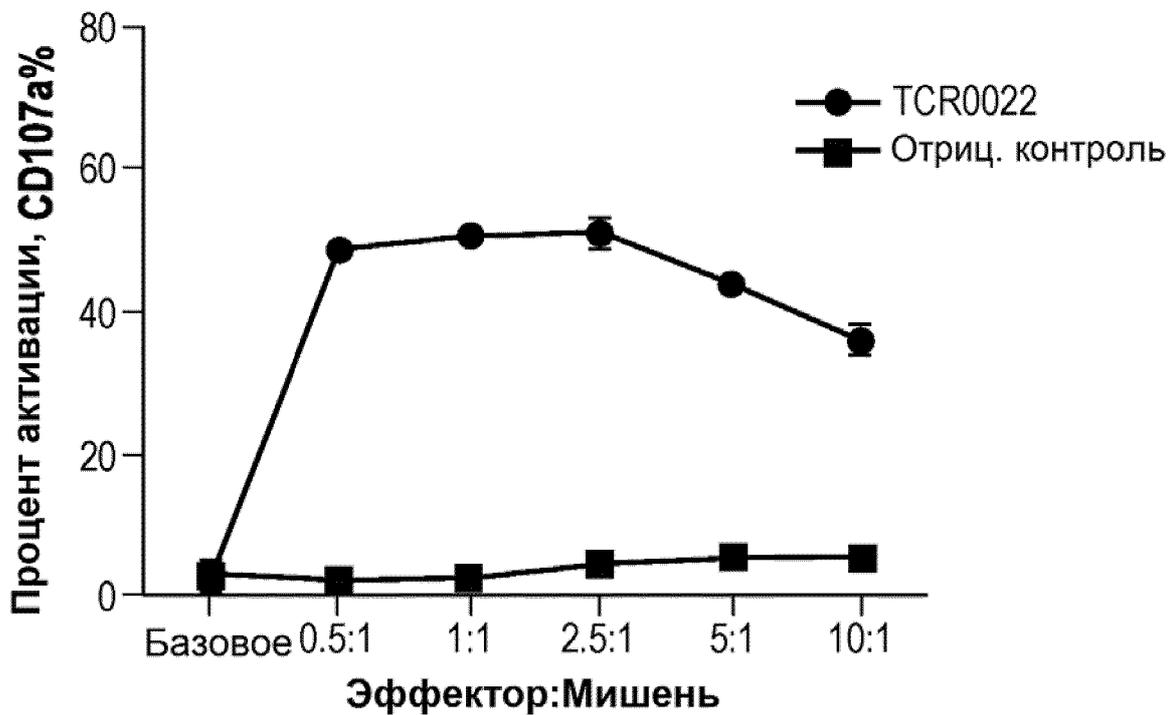
30/54



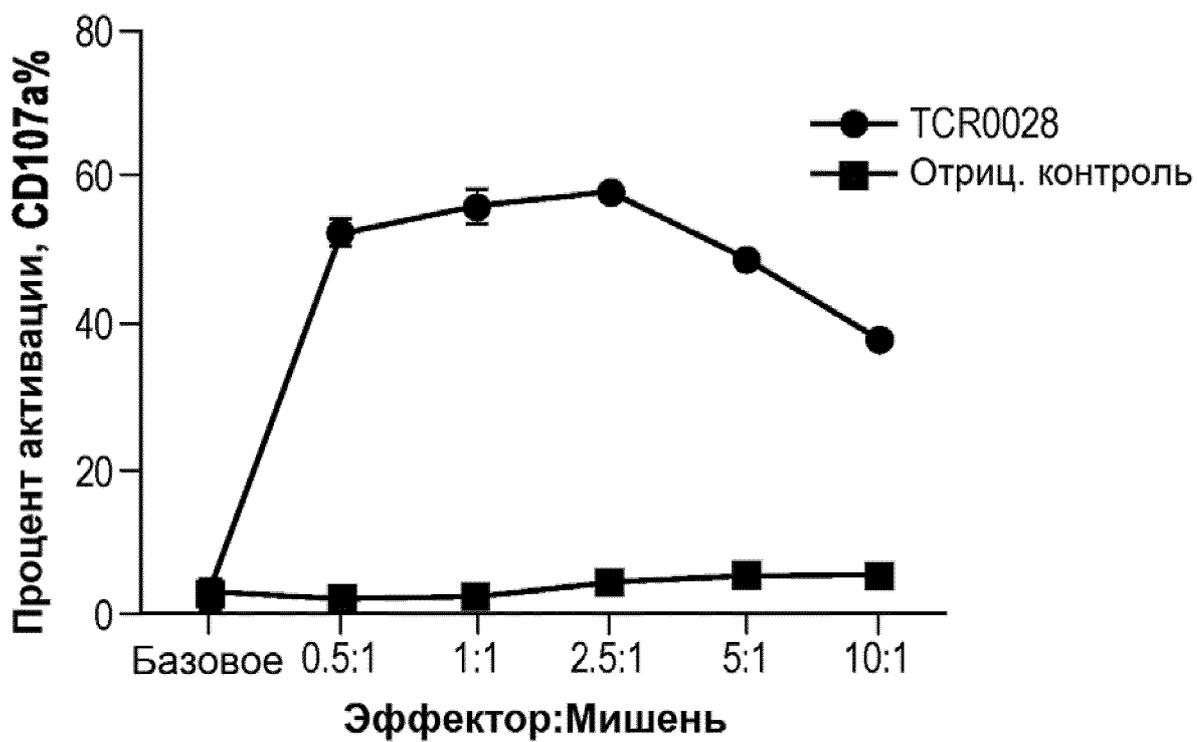
ФИГ. 13С



ФИГ. 13D

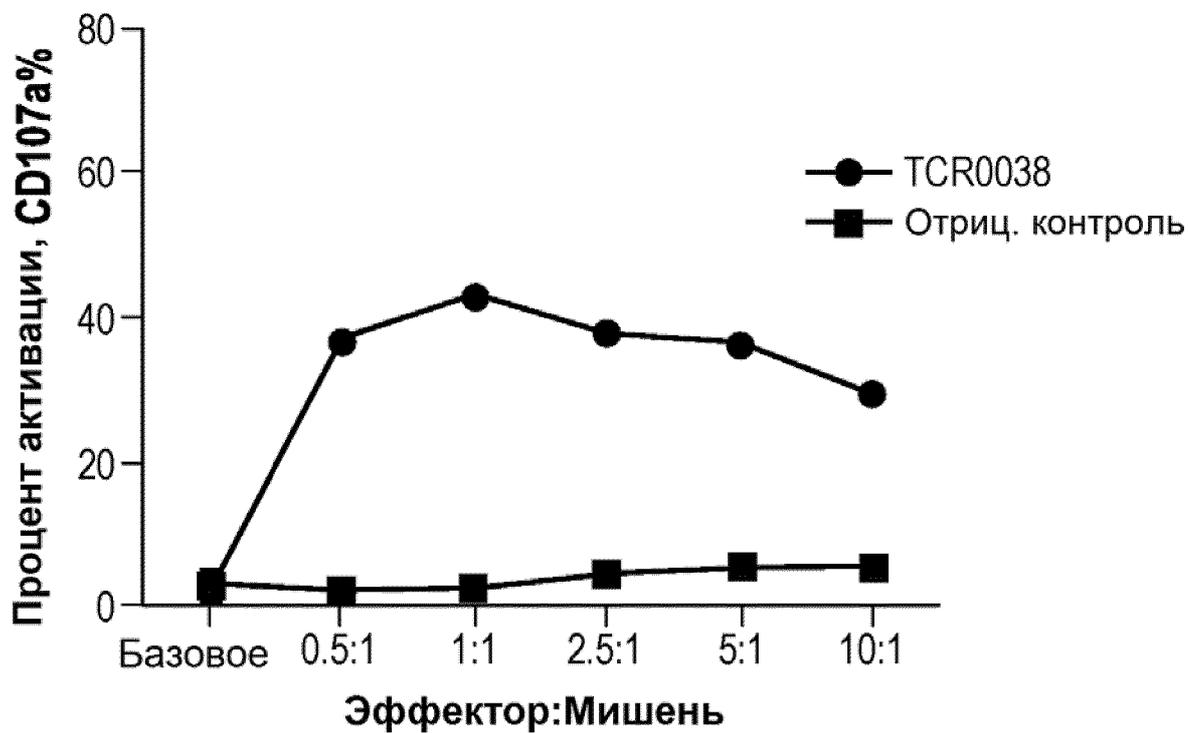


ФИГ. 13Е

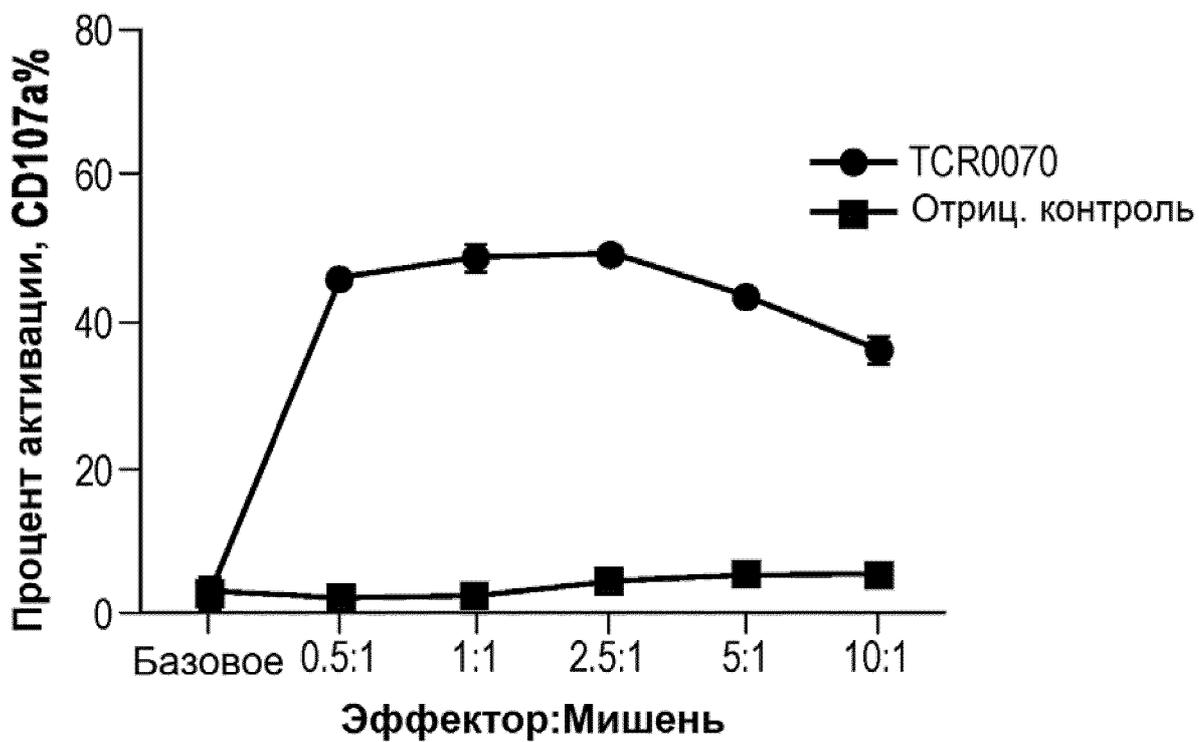


ФИГ. 13Ф

32/54

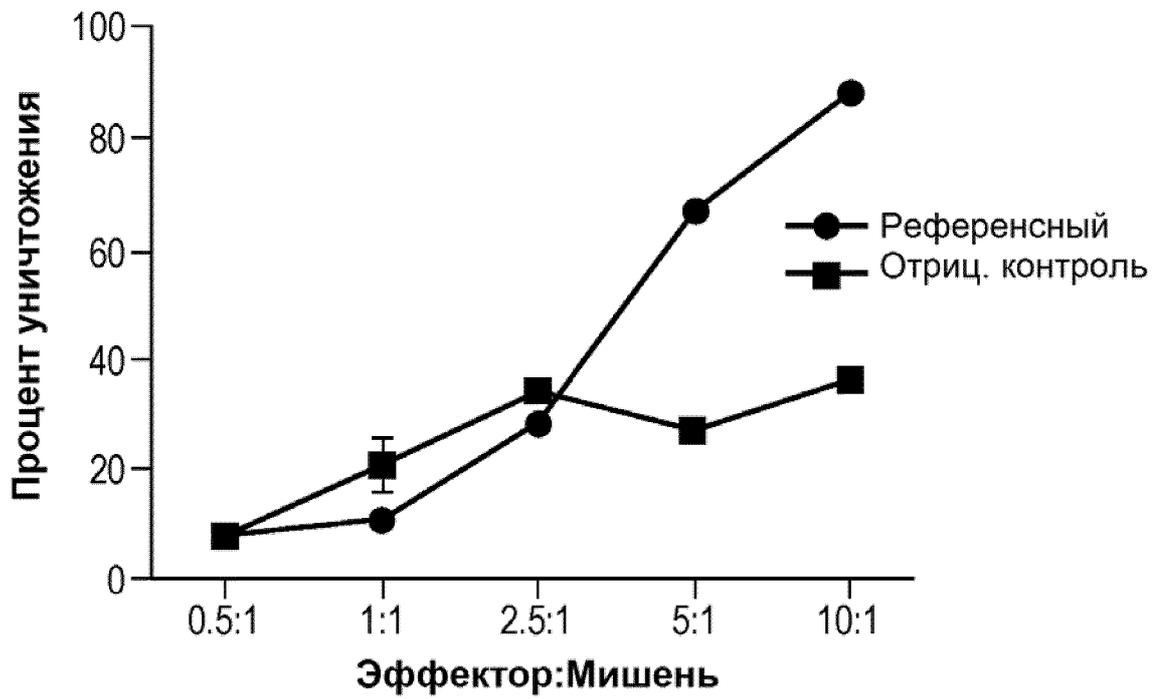


ФИГ. 13G

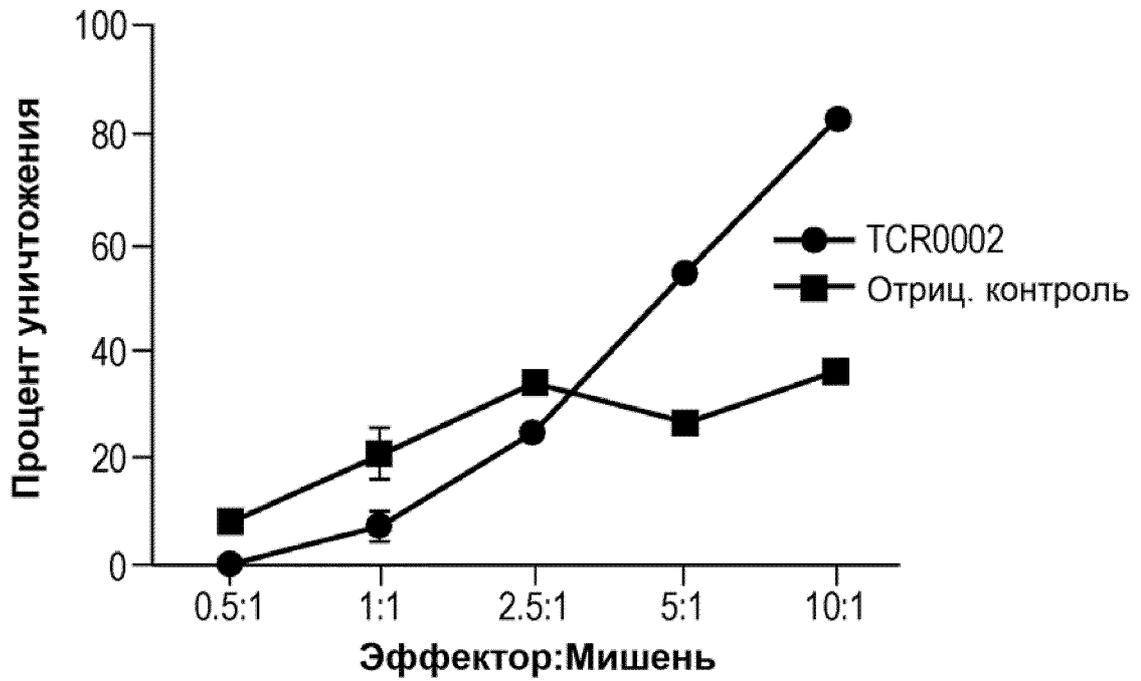


ФИГ. 13H

33/54

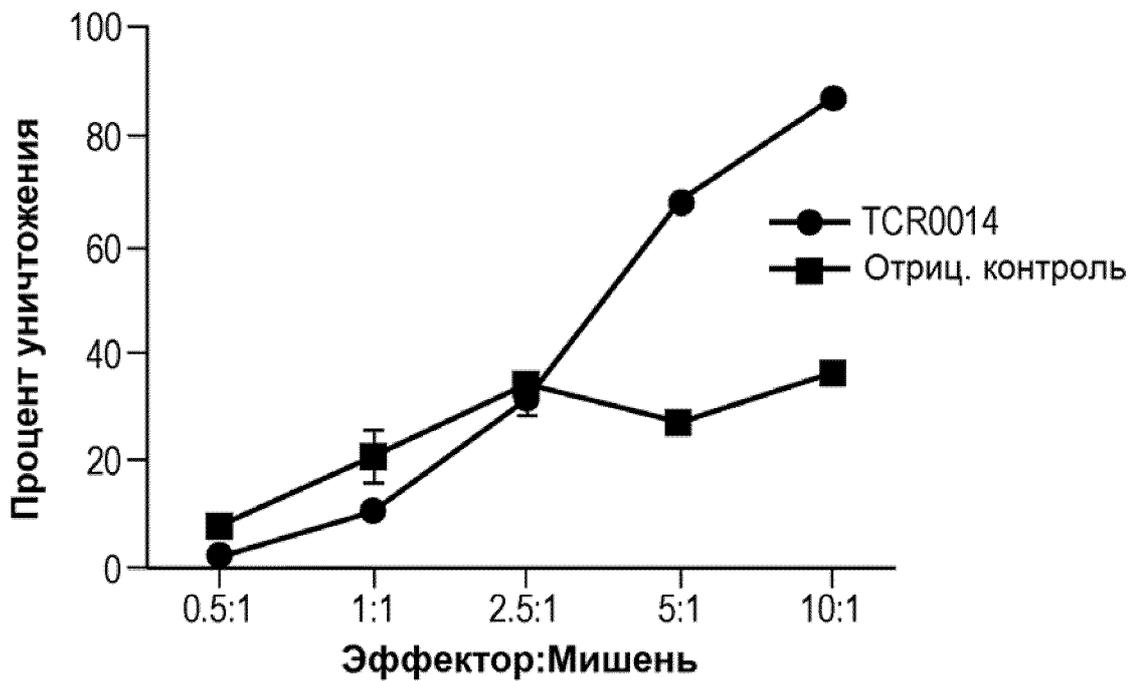


ФИГ. 14А

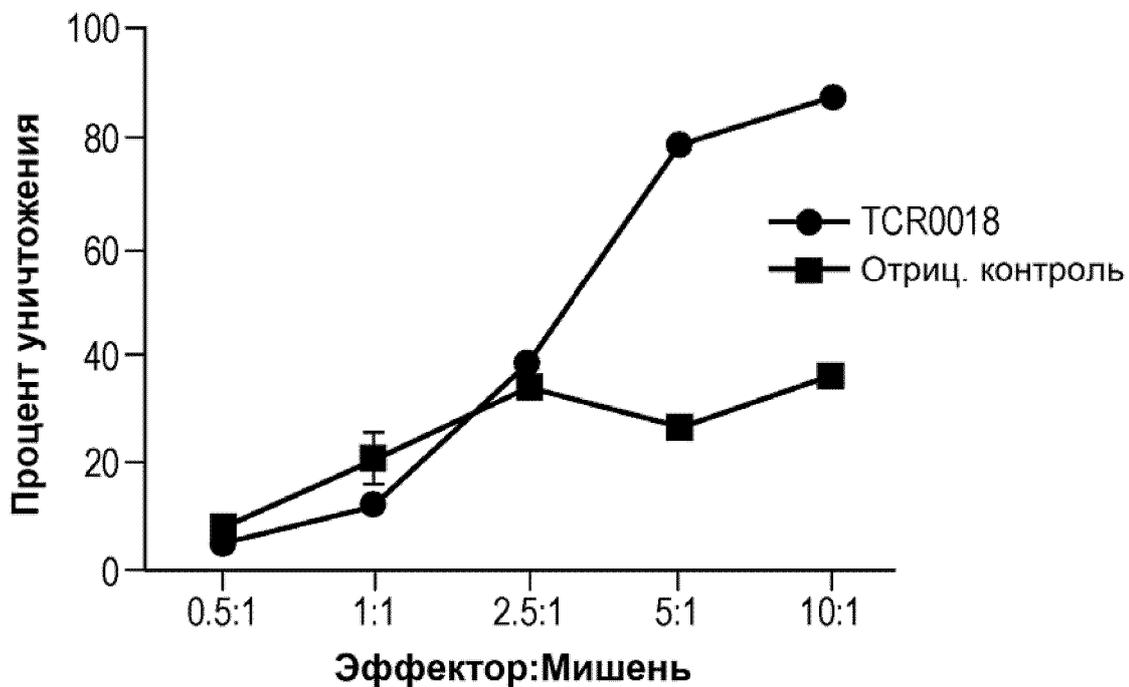


ФИГ. 14В

34/54

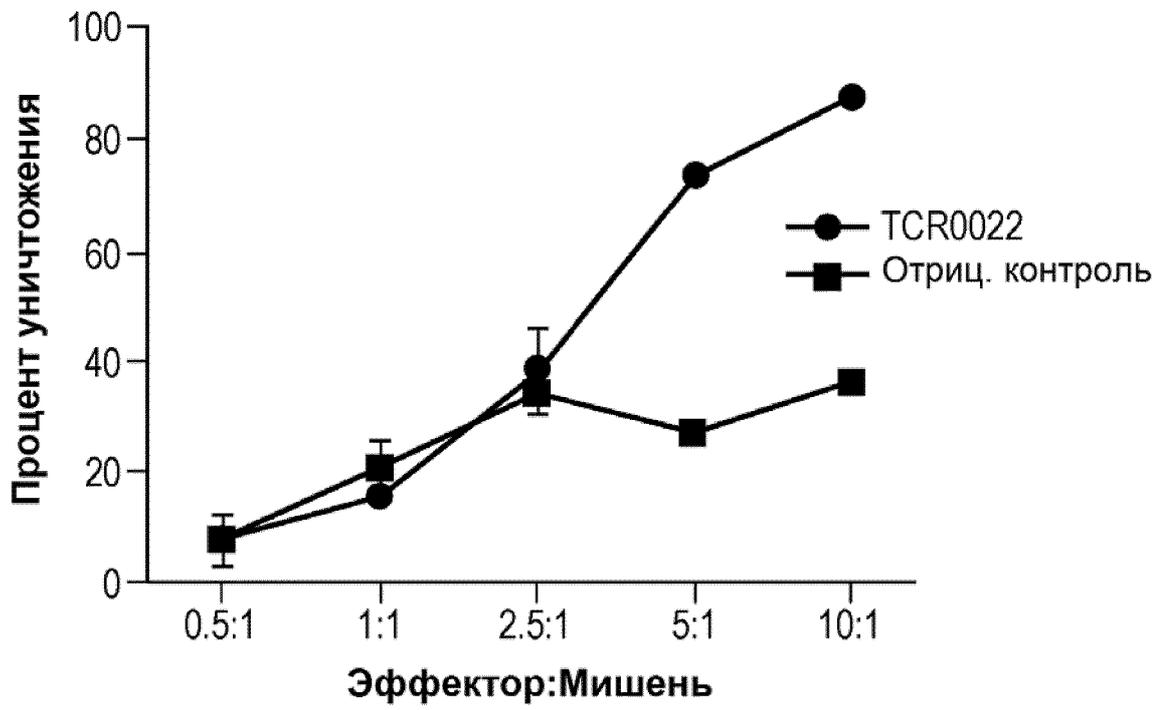


ФИГ. 14С

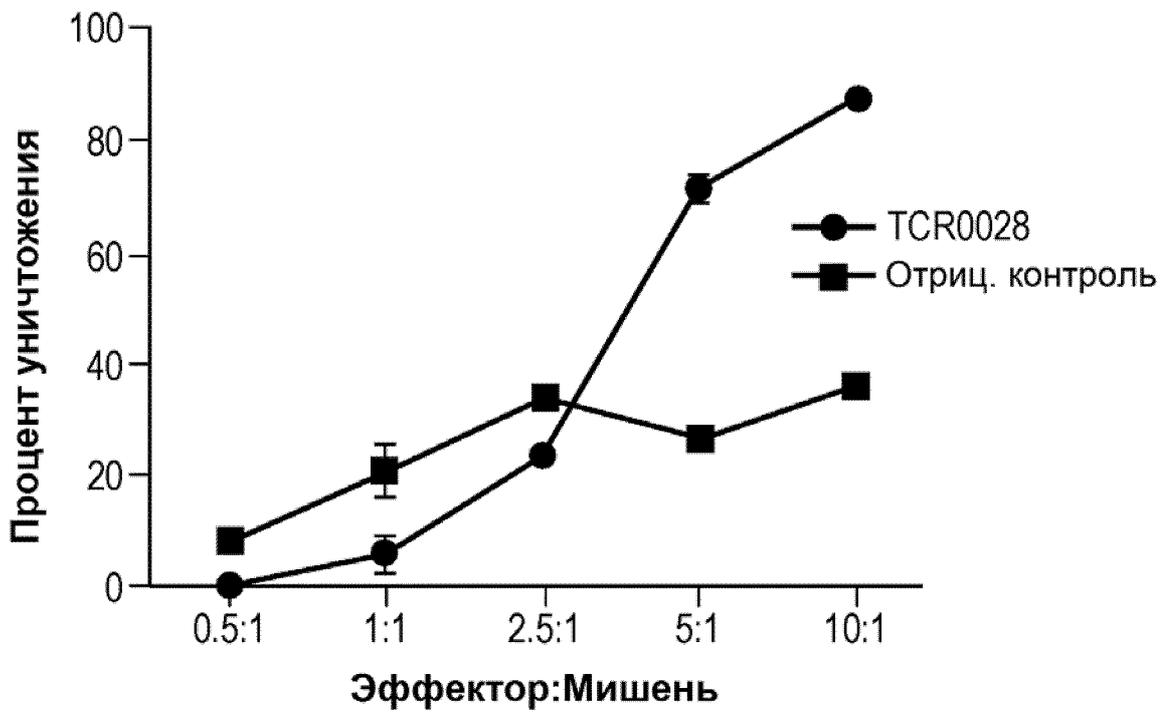


ФИГ. 14D

35/54

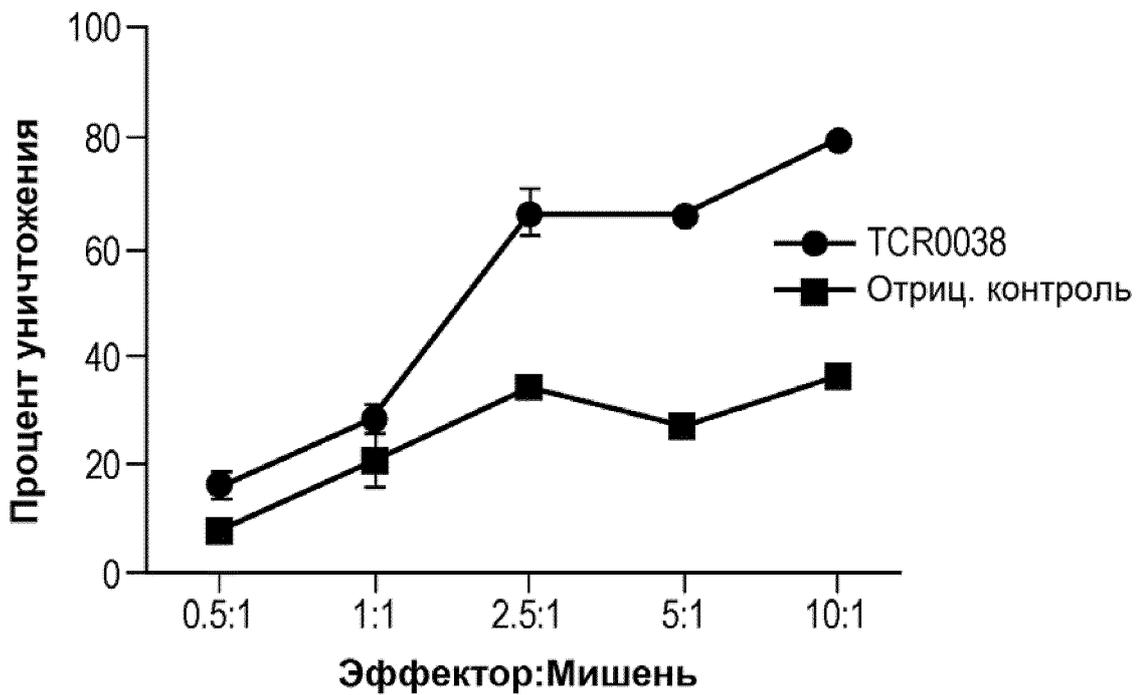


ФИГ. 14Е

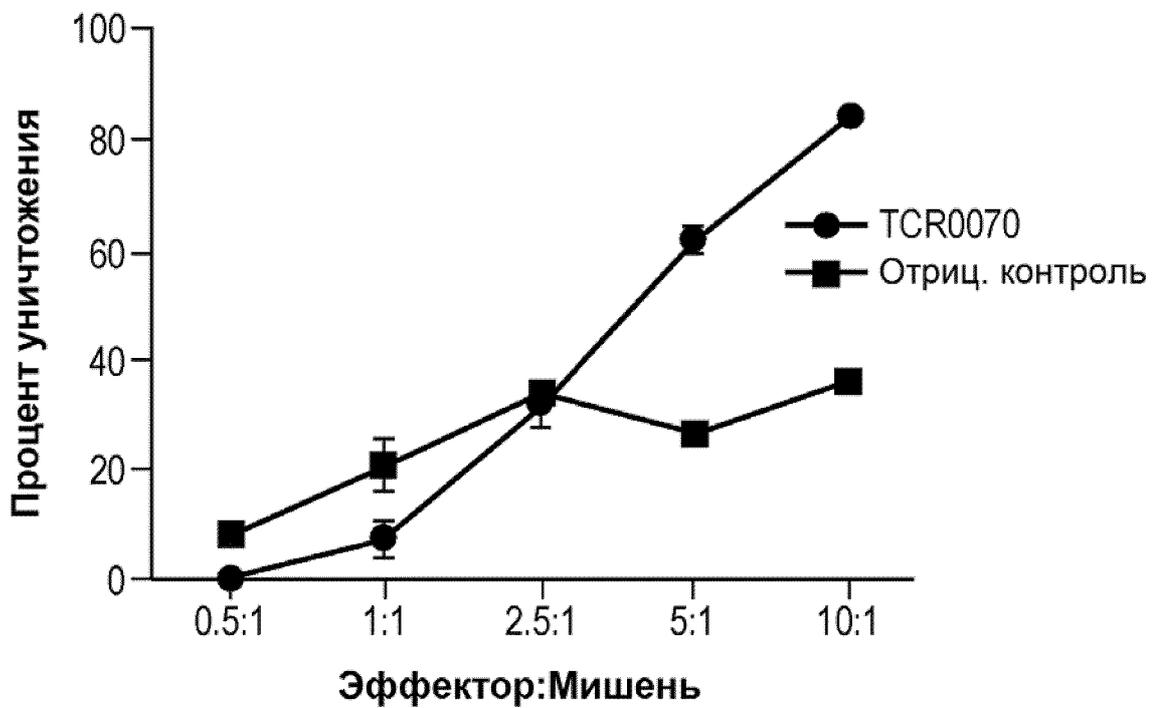


ФИГ. 14F

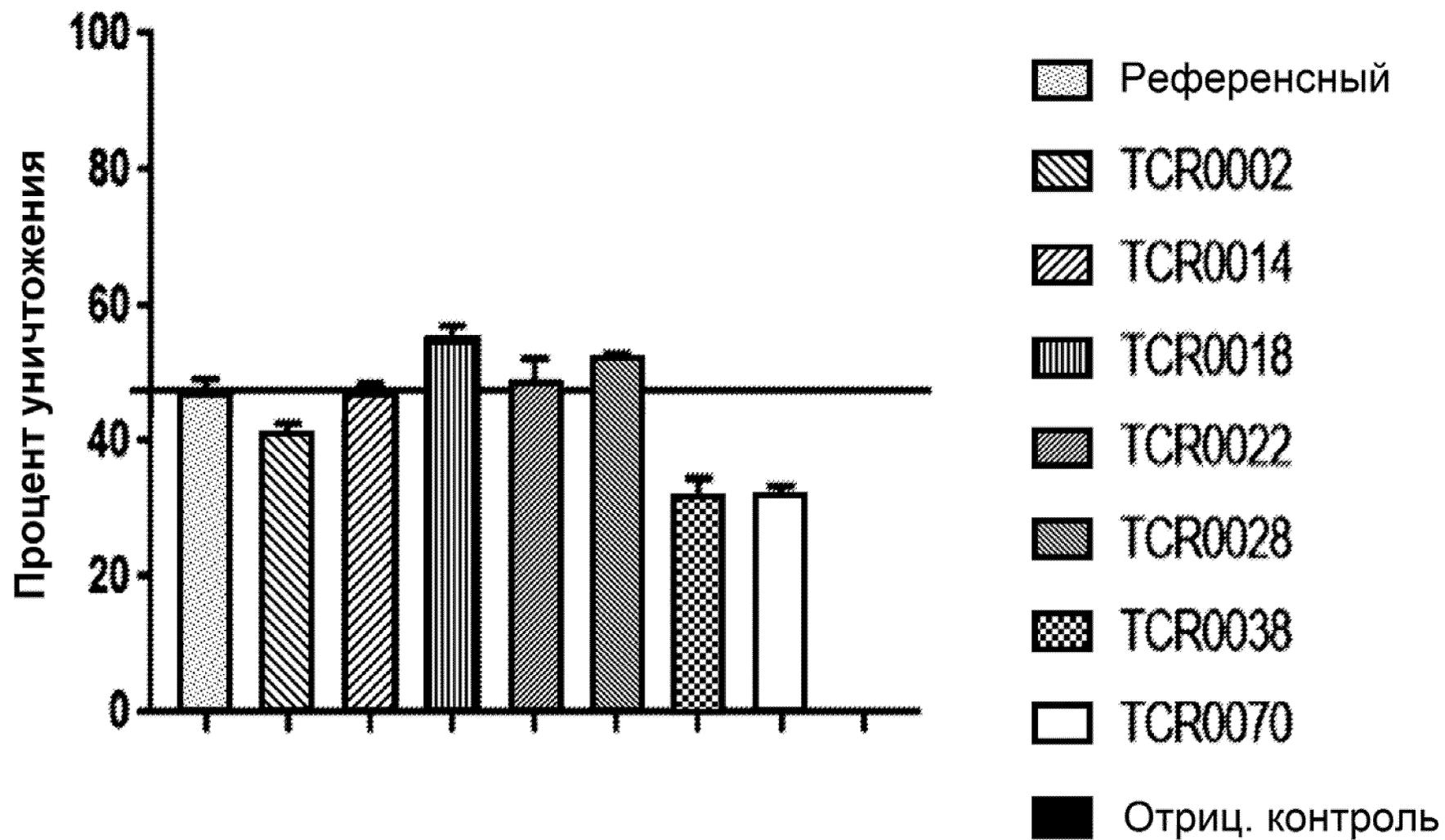
36/54



ФИГ. 14G



ФИГ. 14H

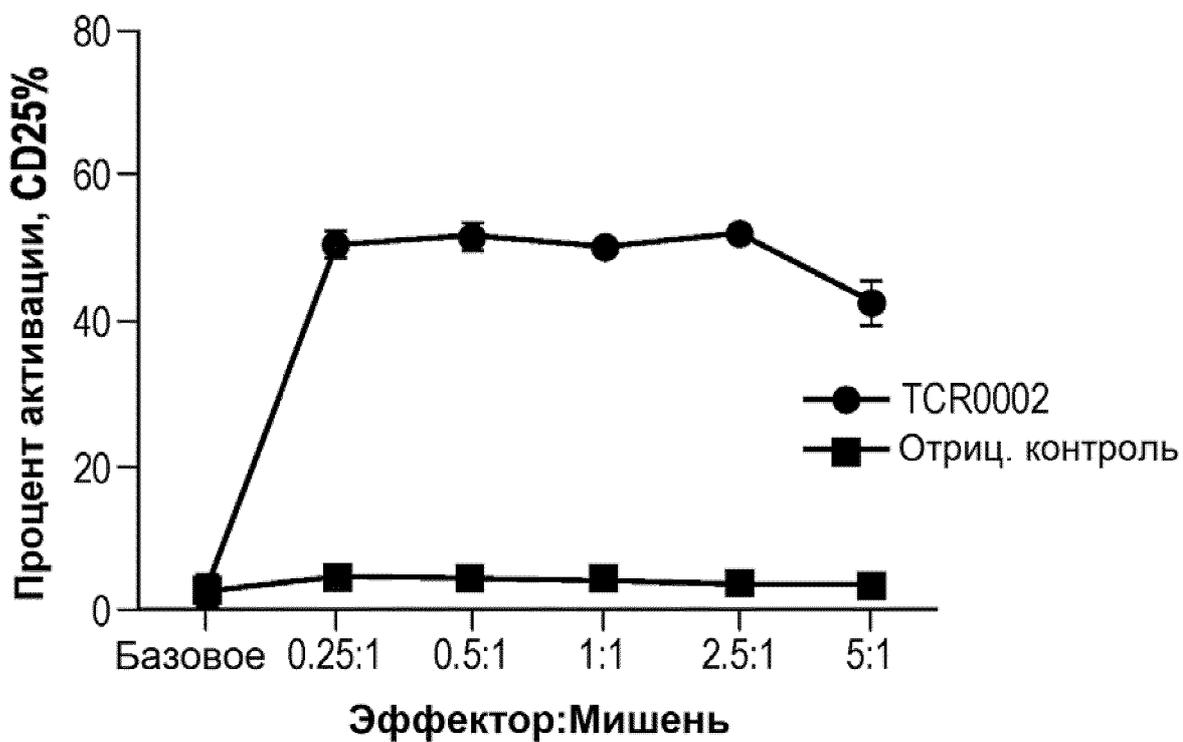


ФИГ. 15

38/54

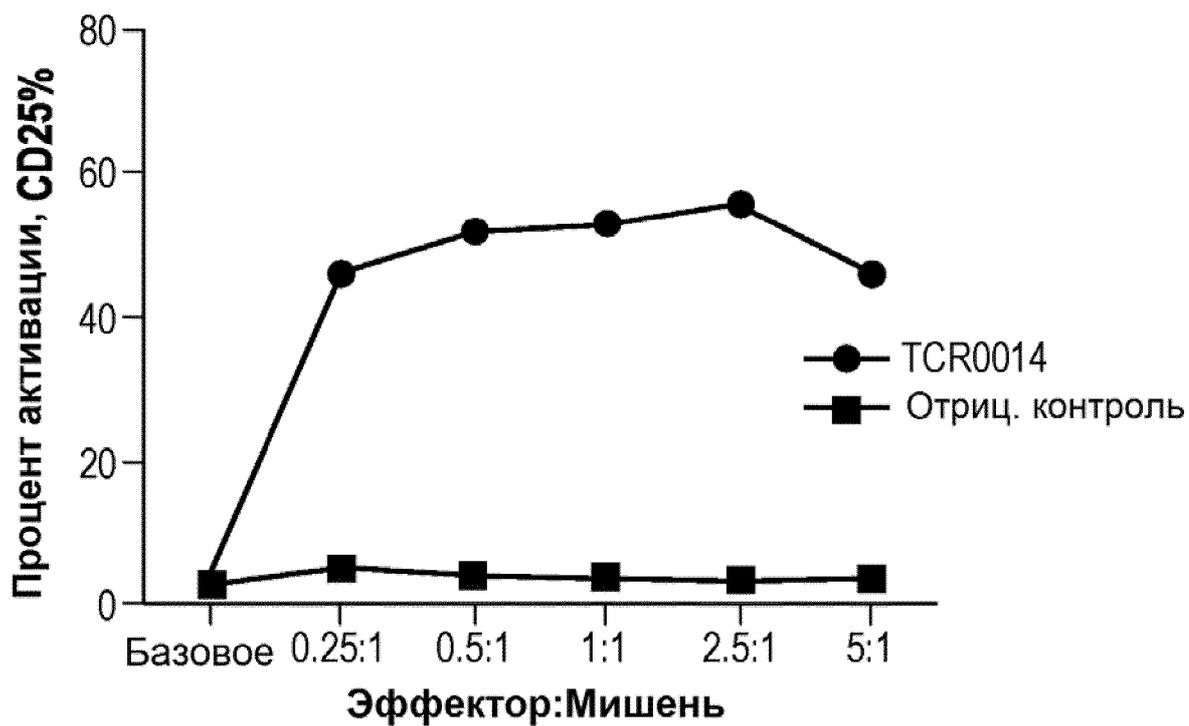


ФИГ. 16А

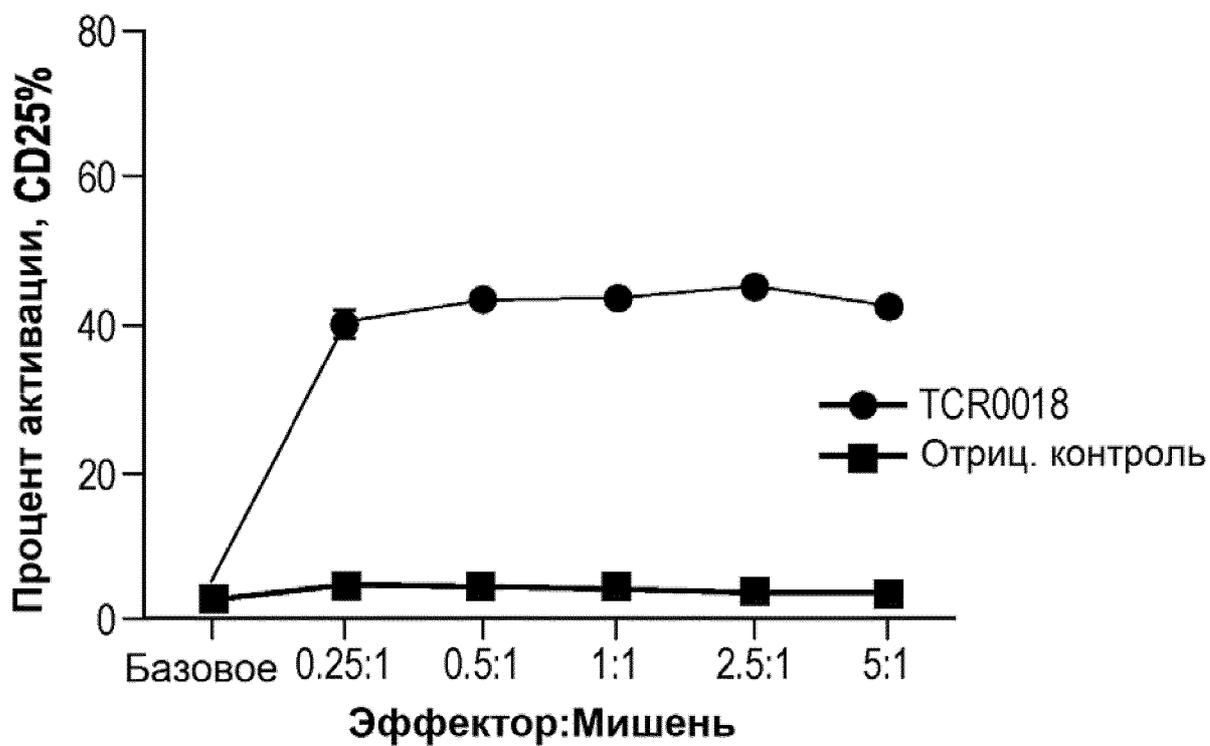


ФИГ. 16В

39/54

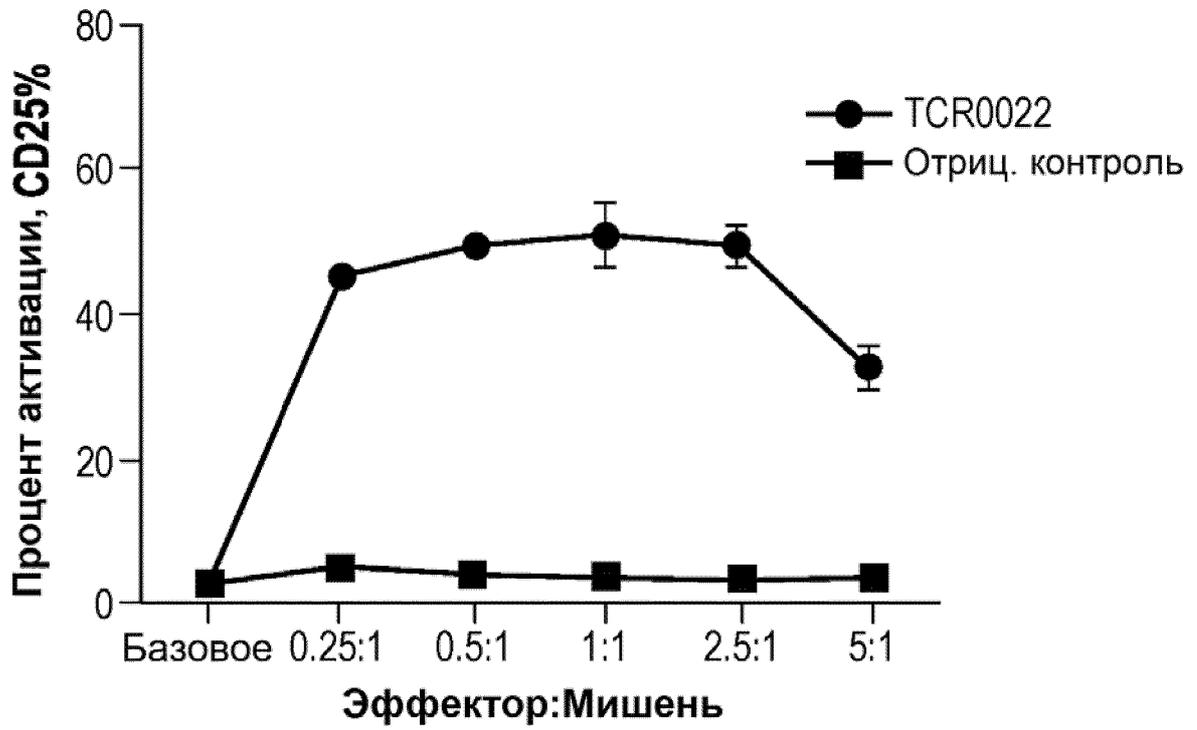


ФИГ. 16С

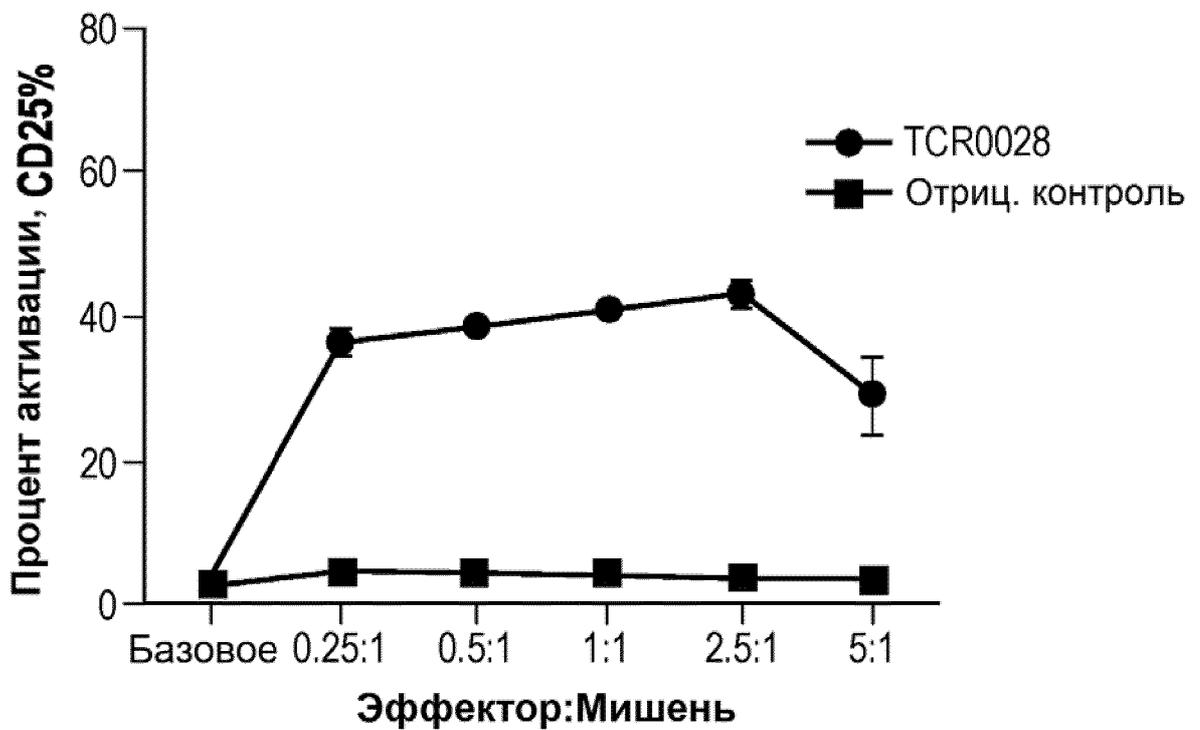


ФИГ. 16D

40/54

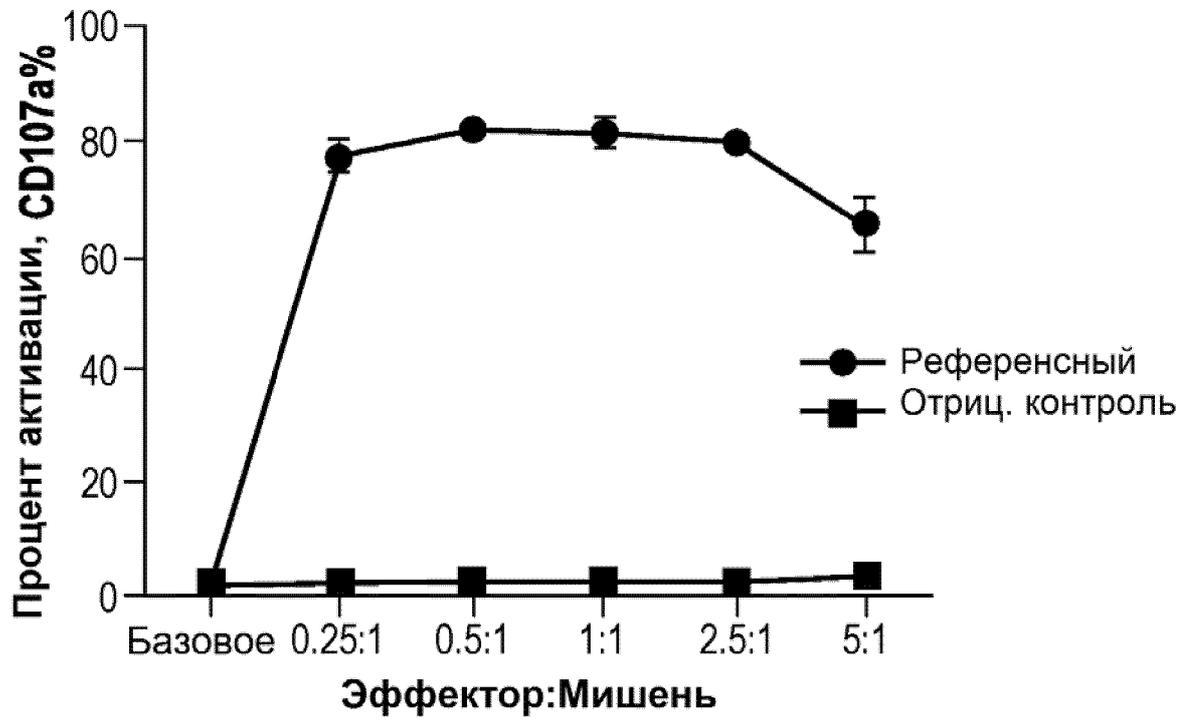


ФИГ. 16E

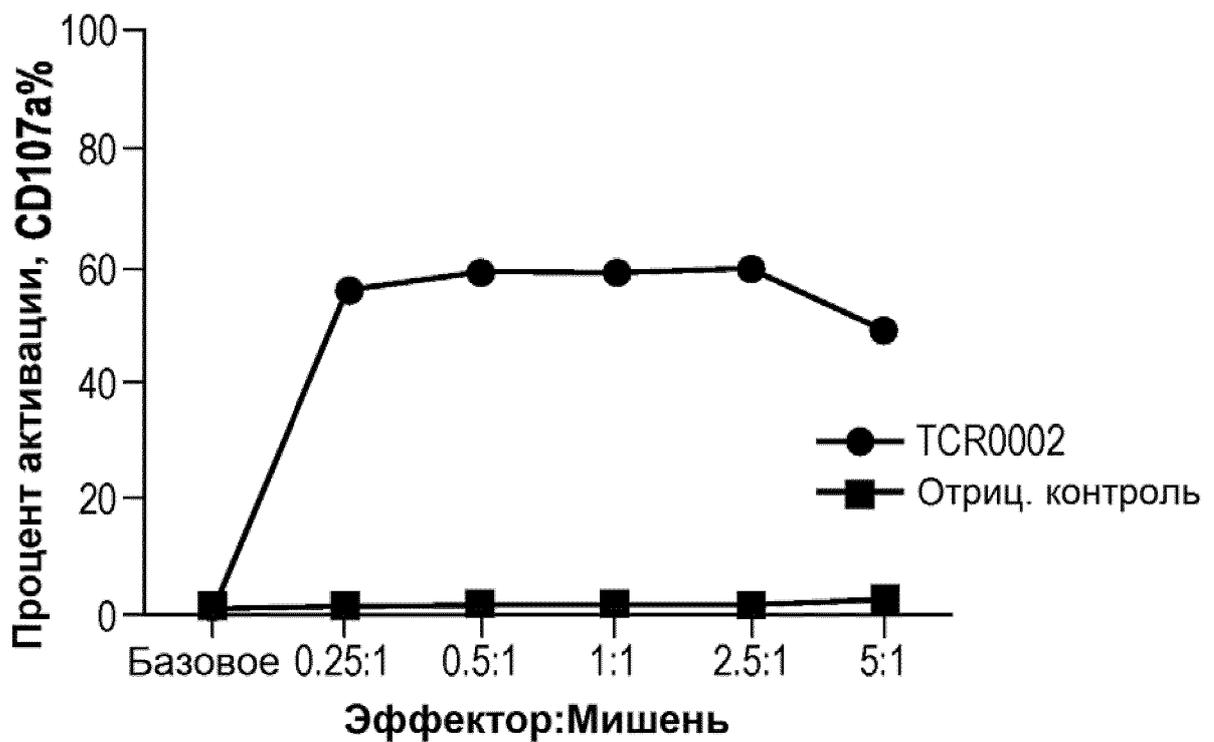


ФИГ. 16F

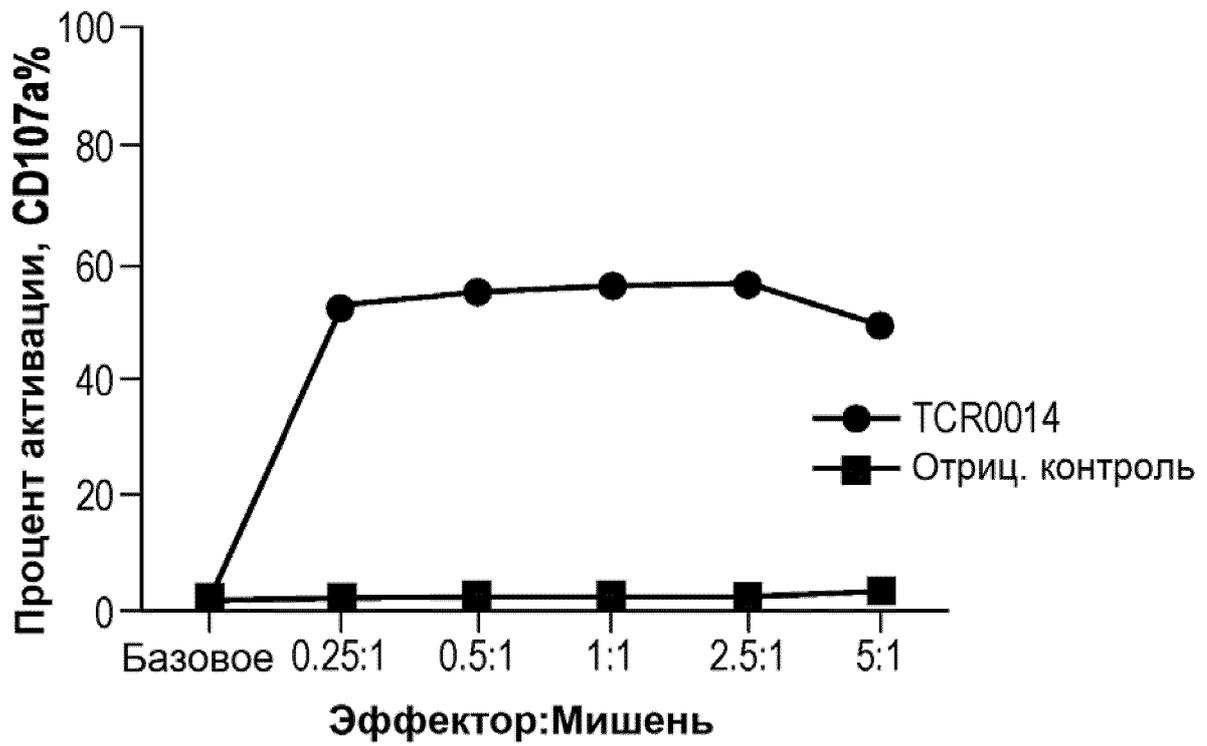
41/54



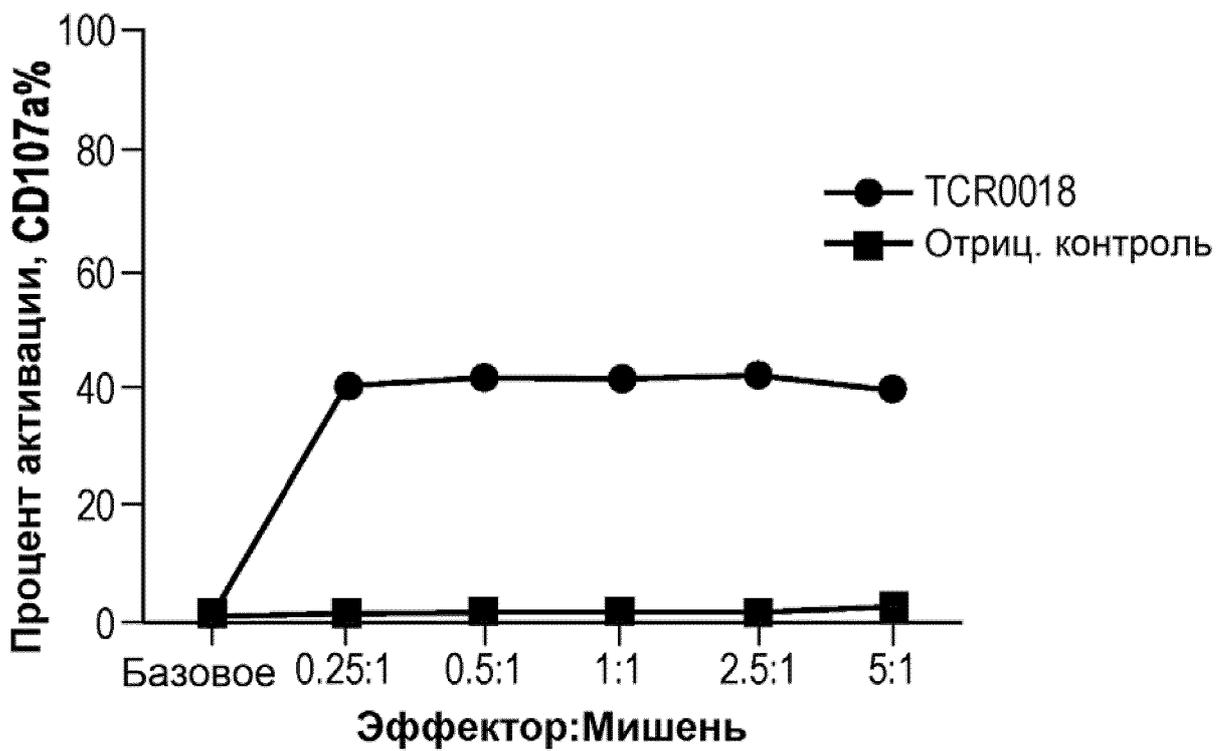
ФИГ. 17А



ФИГ. 17В

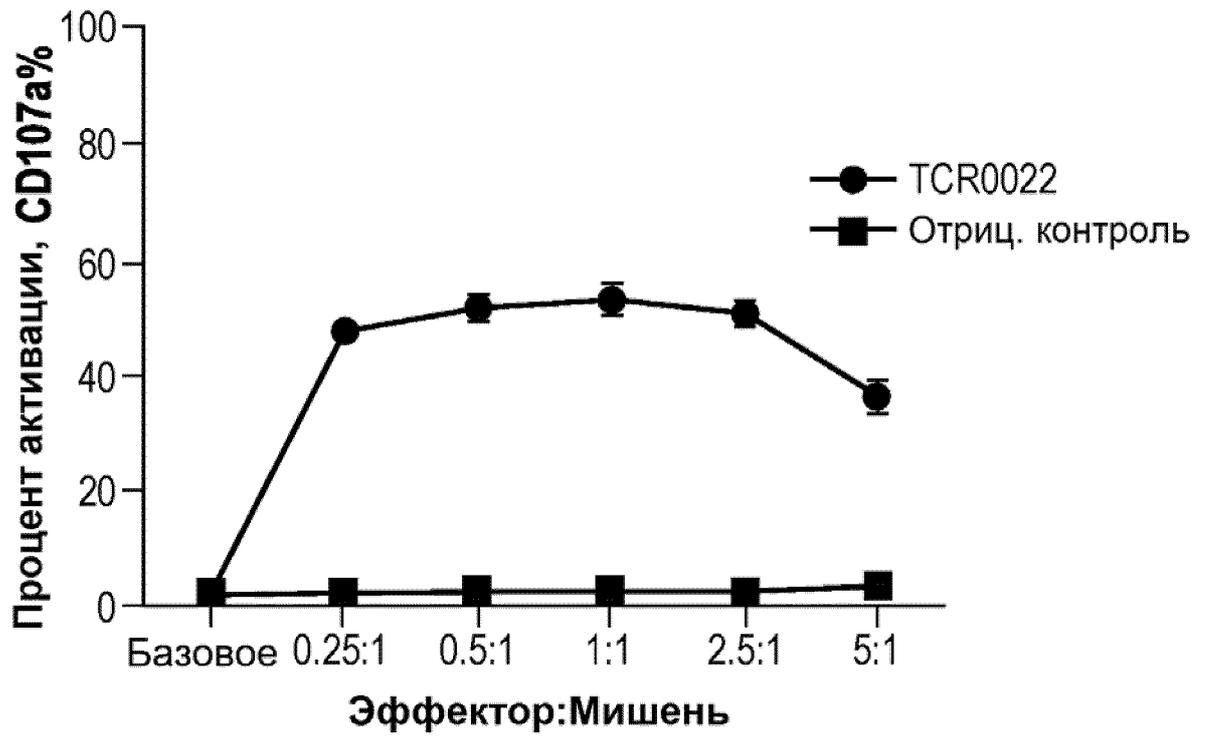


ФИГ. 17С

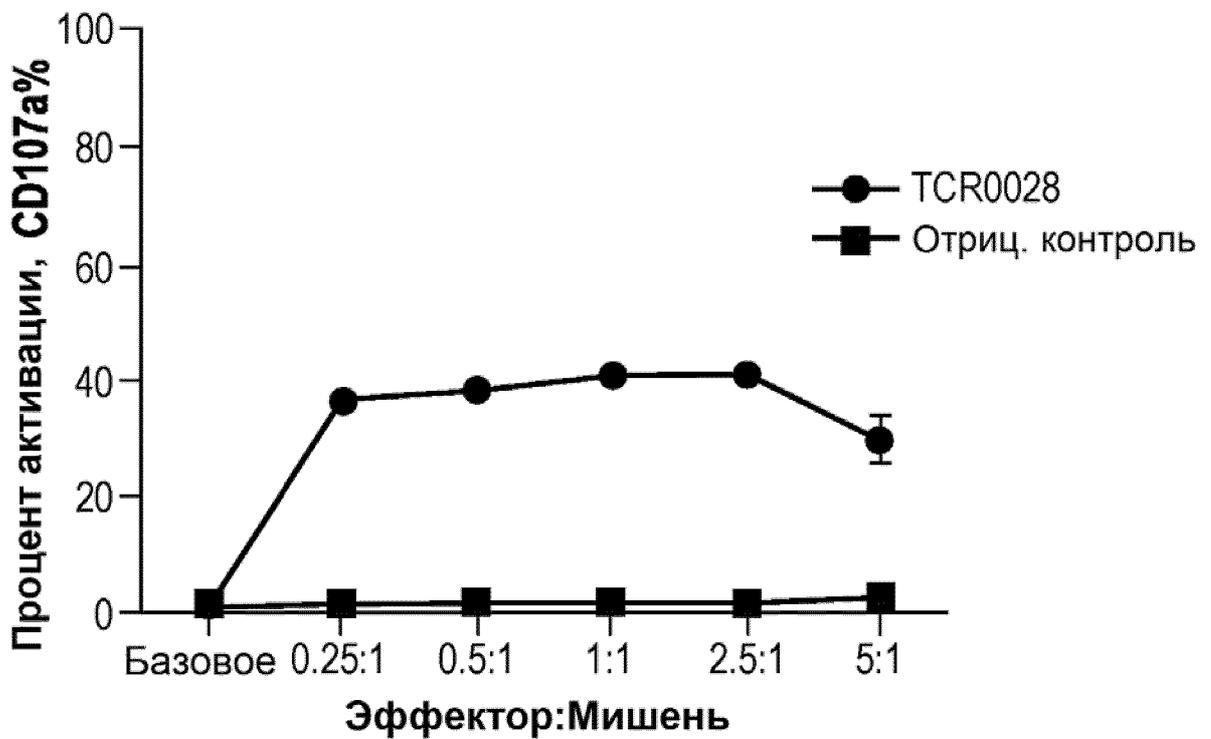


ФИГ. 17D

43/54

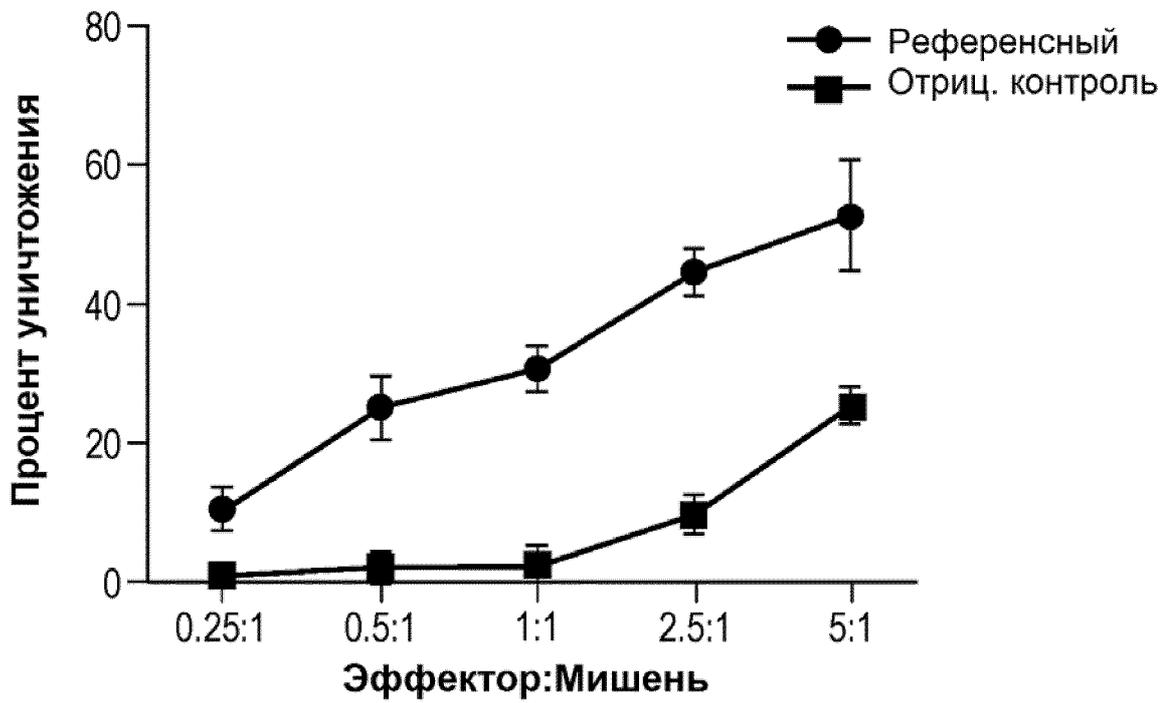


ФИГ. 17Е

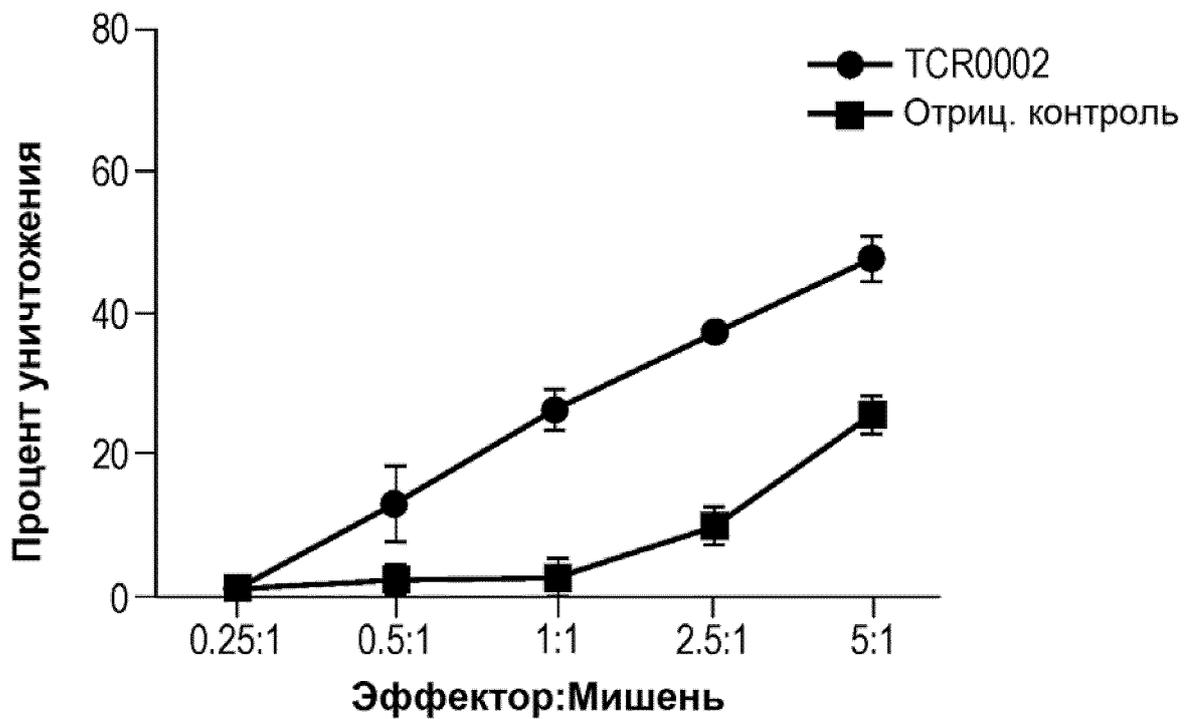


ФИГ. 17F

44/54

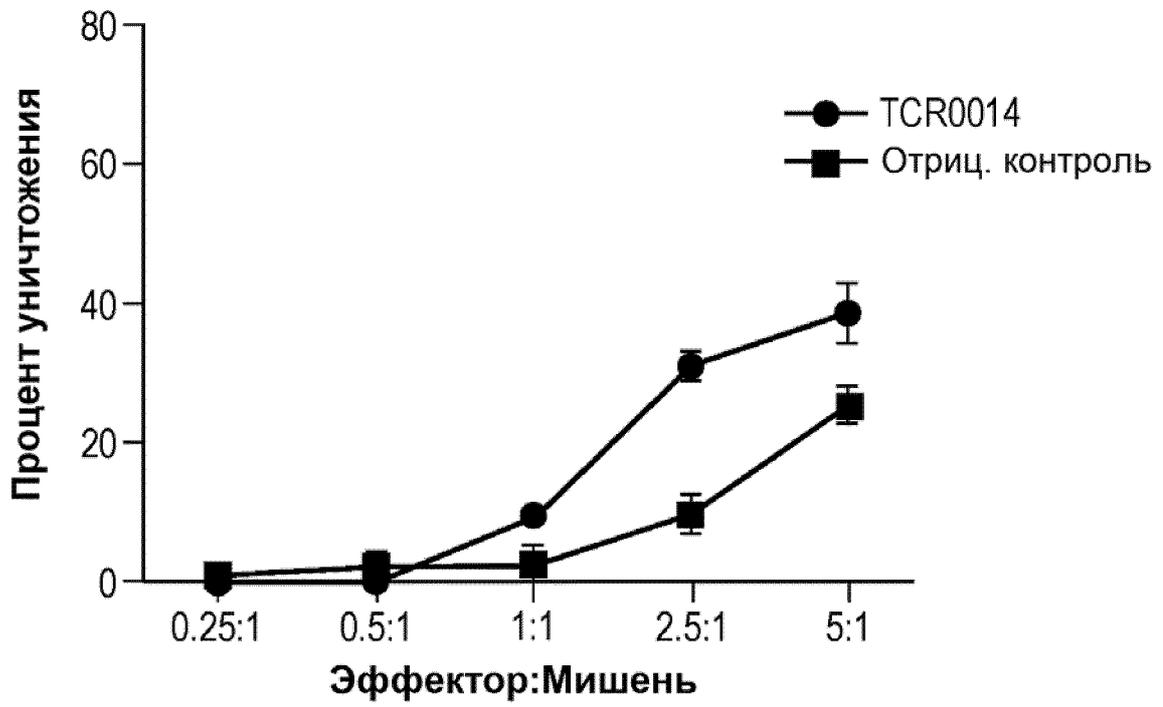


ФИГ. 18А

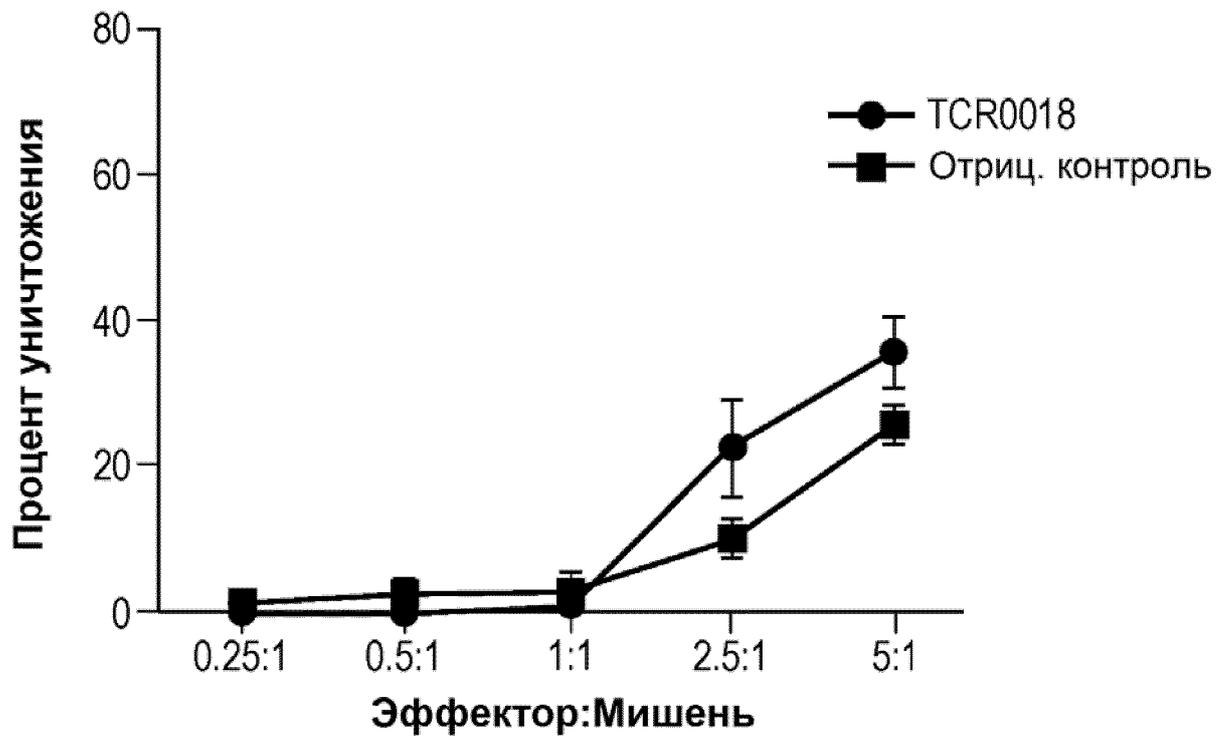


ФИГ. 18В

45/54

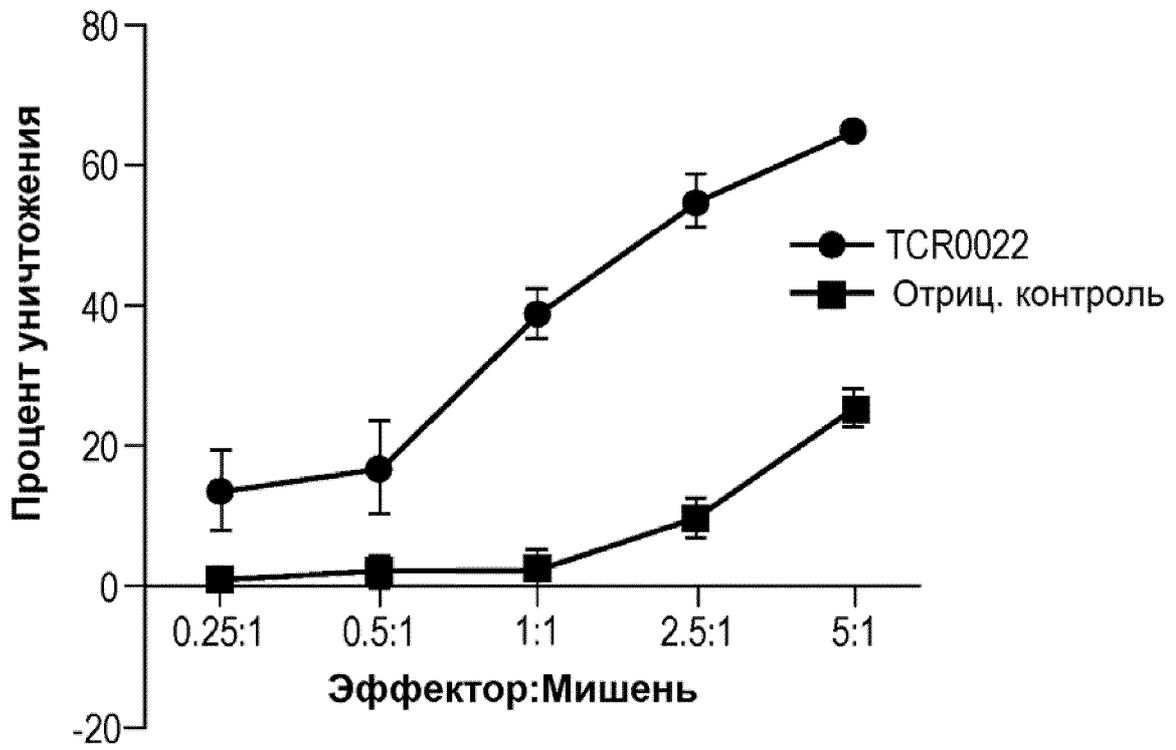


ФИГ. 18С

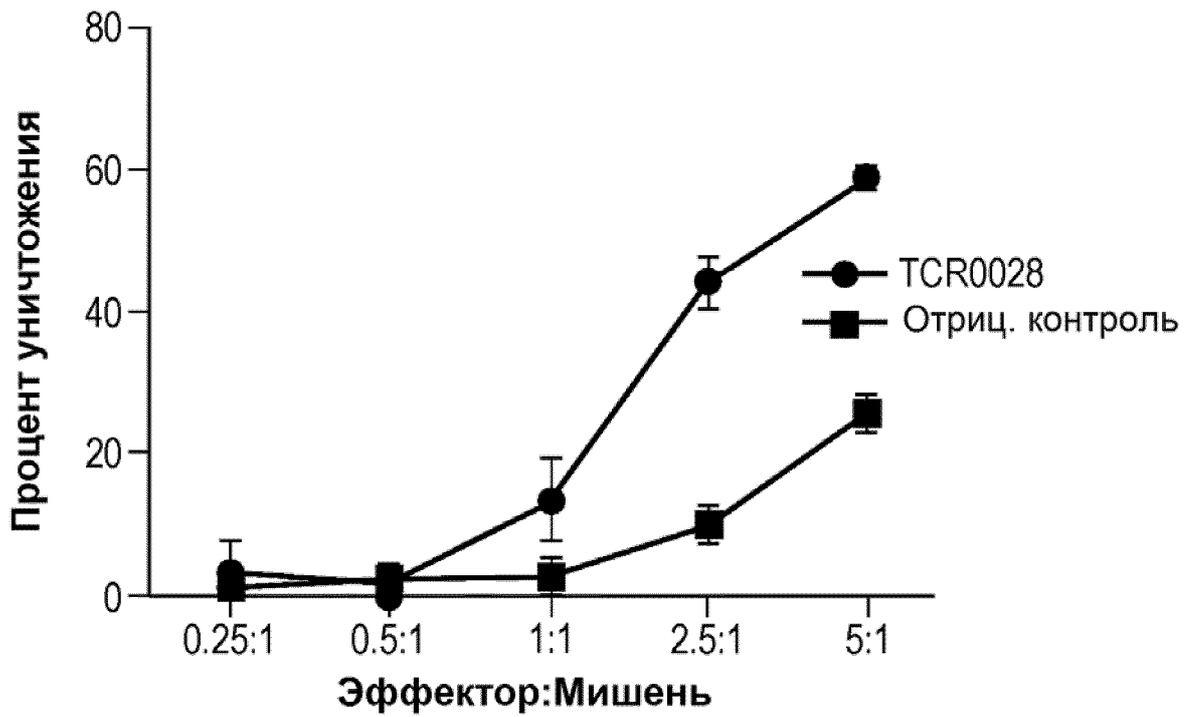


ФИГ. 18D

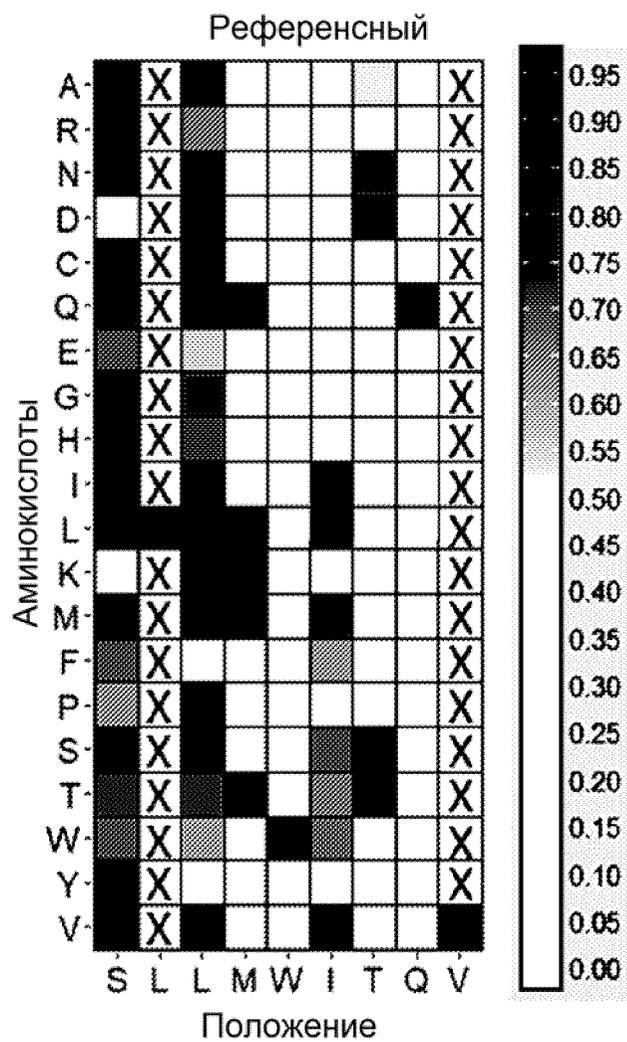
46/54



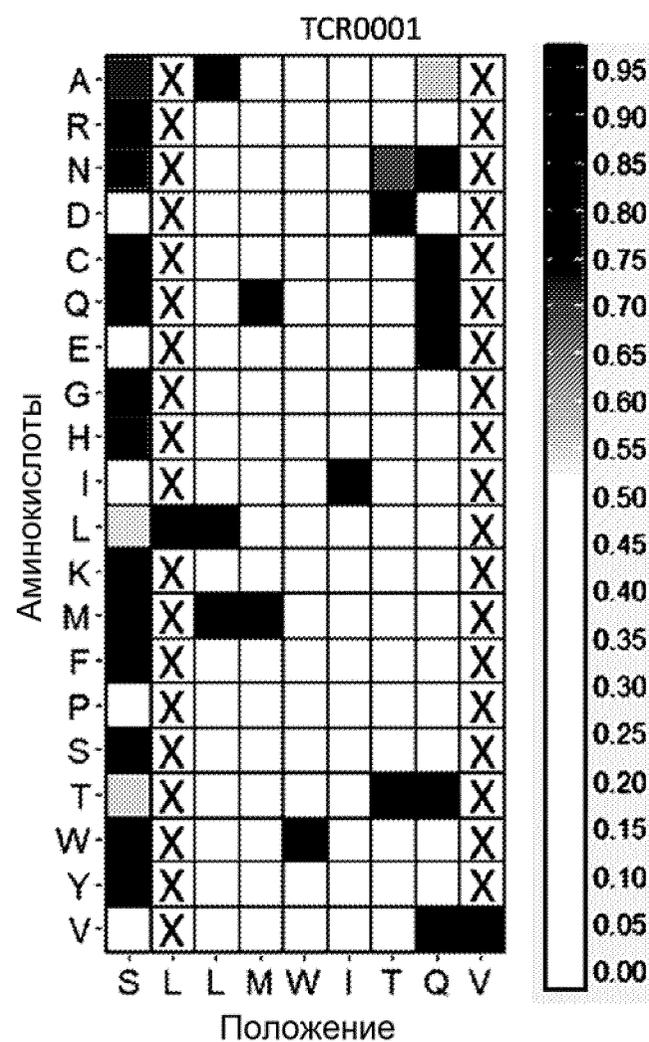
ФИГ. 18E



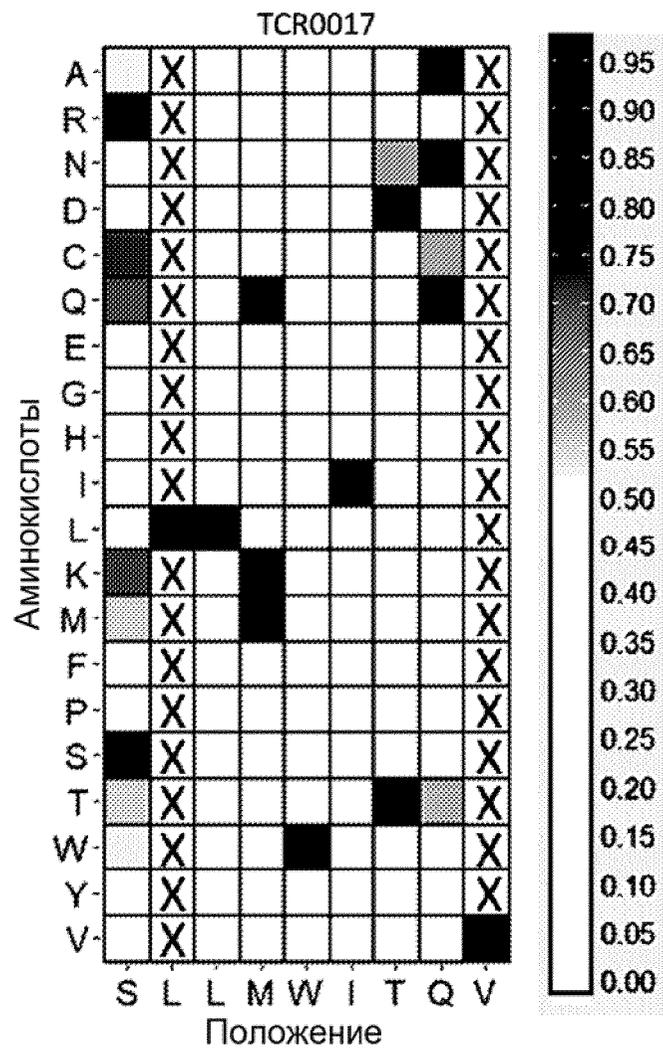
ФИГ. 18F



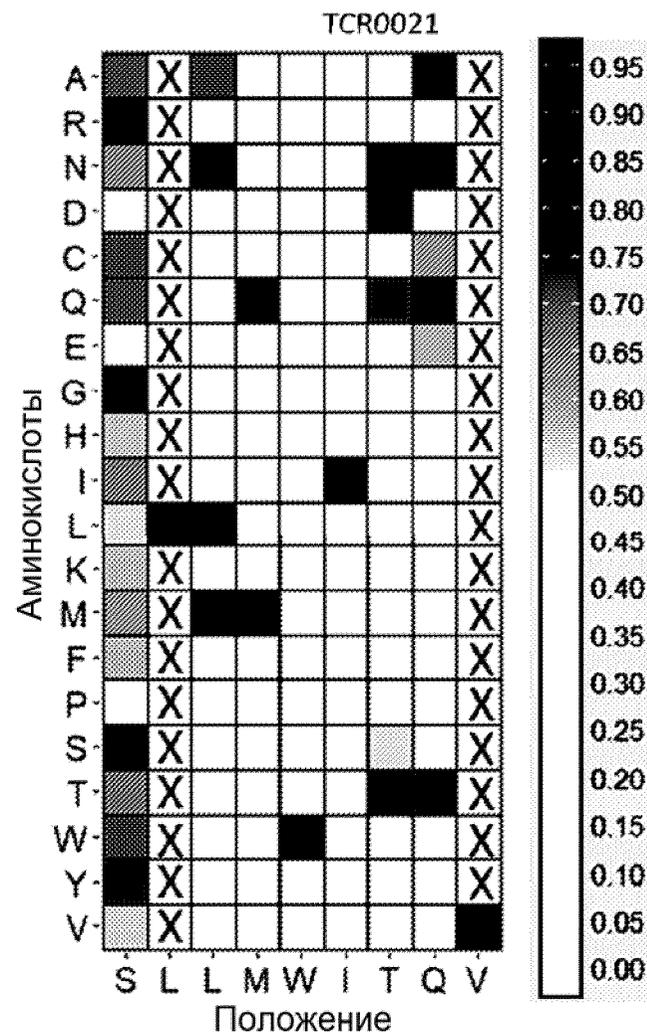
ФИГ. 19А



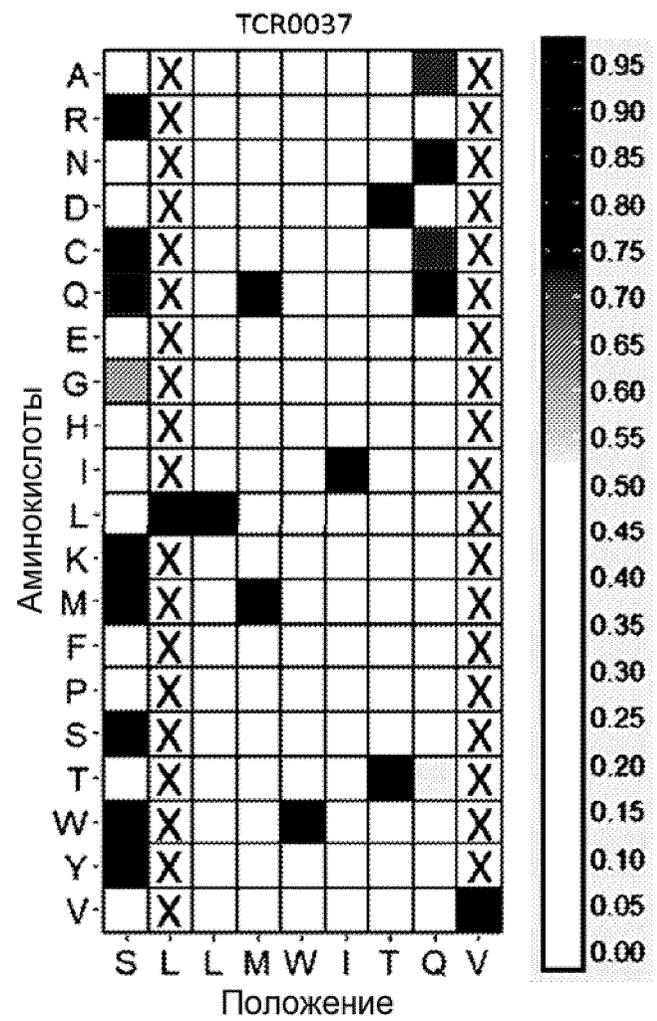
ФИГ. 19В



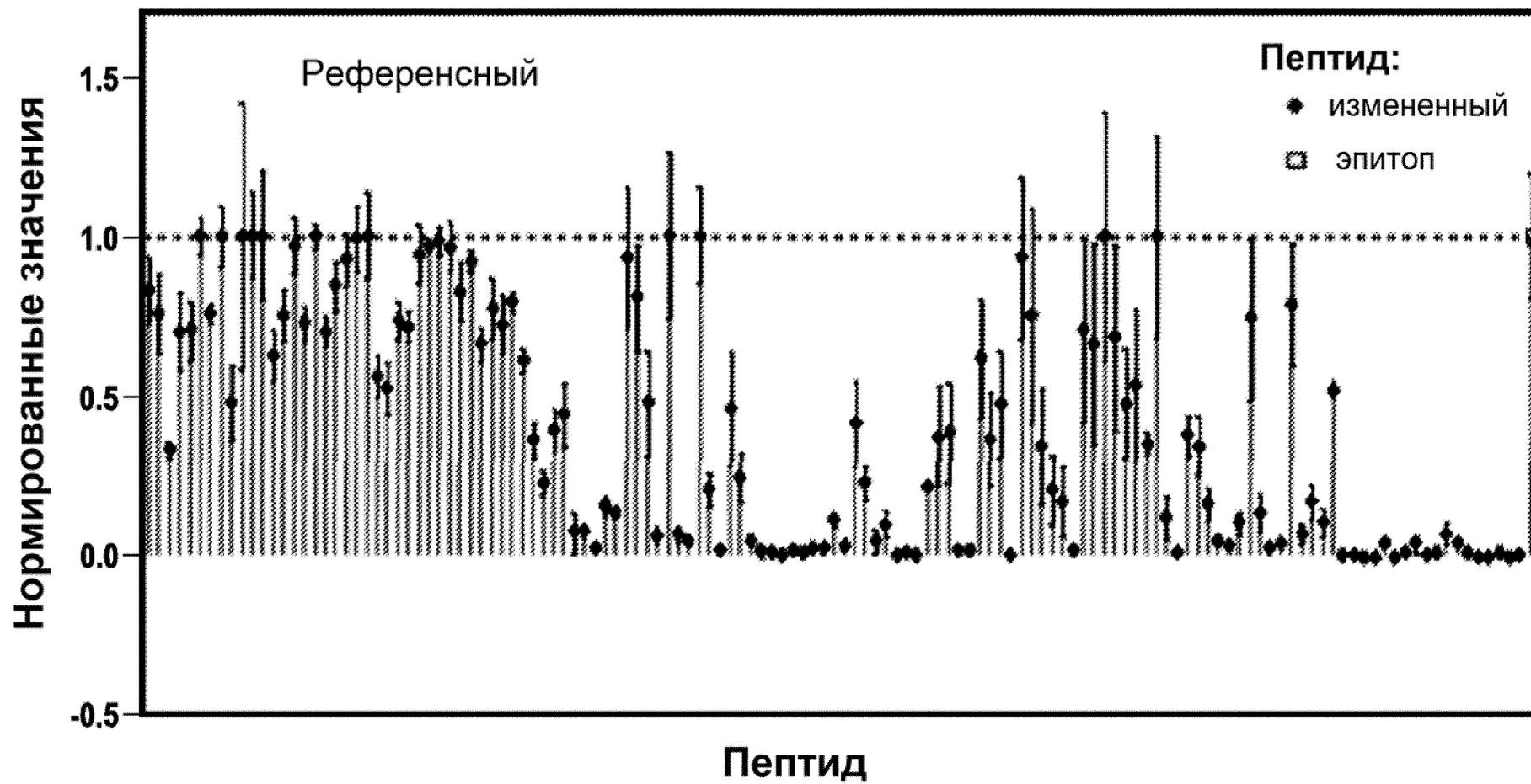
ФИГ. 19С



ФИГ. 19D

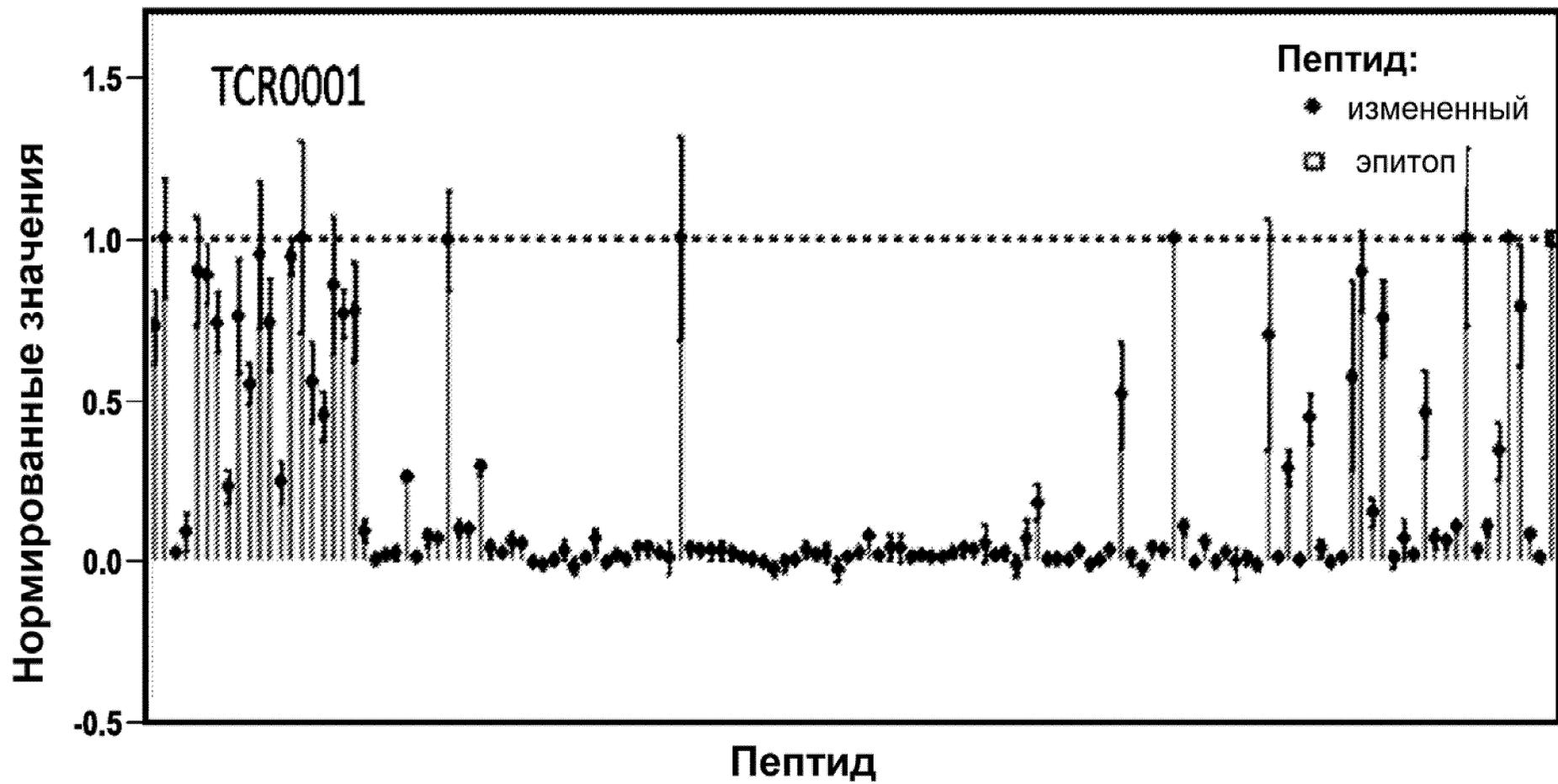


ФИГ. 19Е



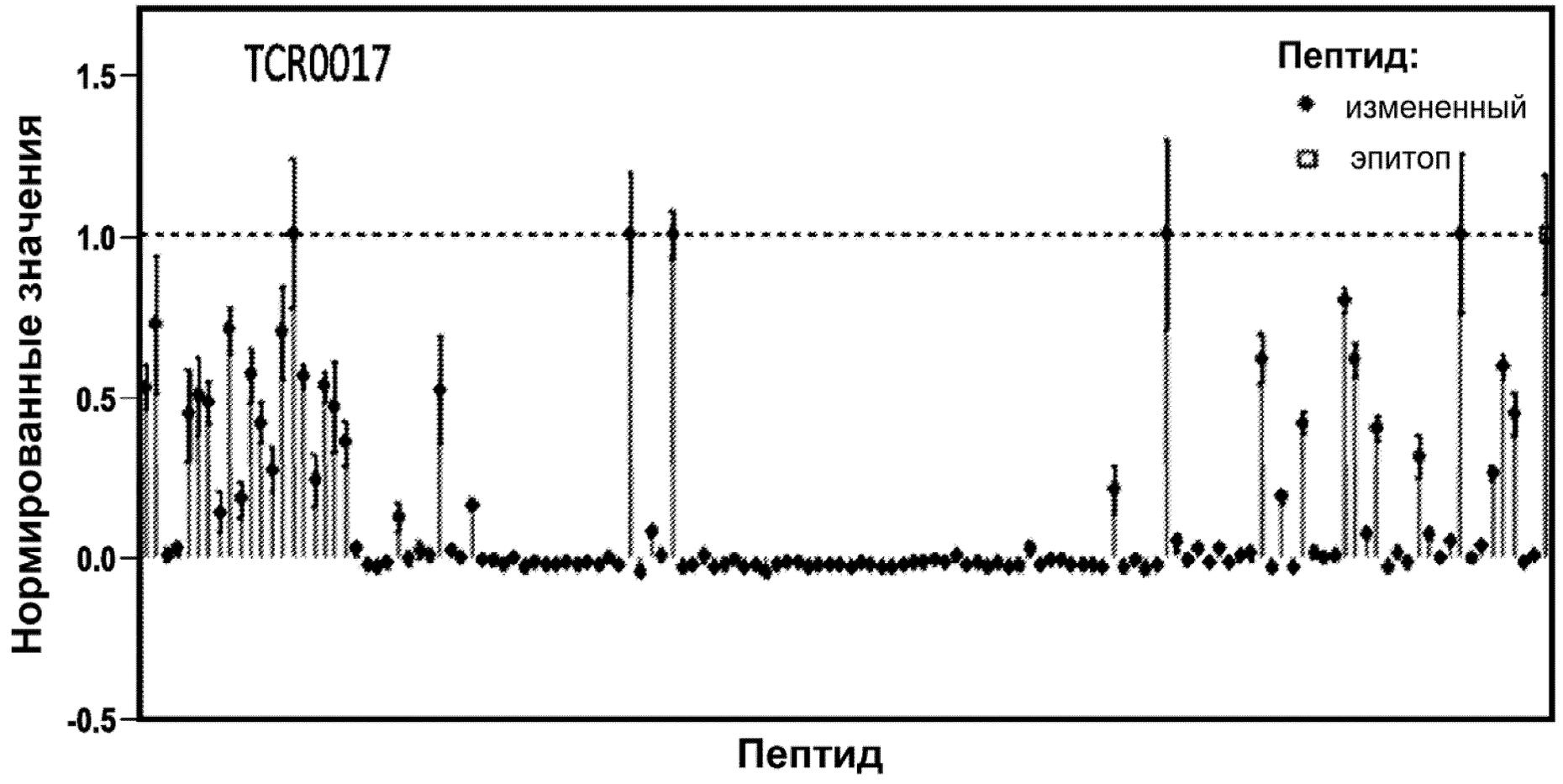
50/54

ФИГ. 20А



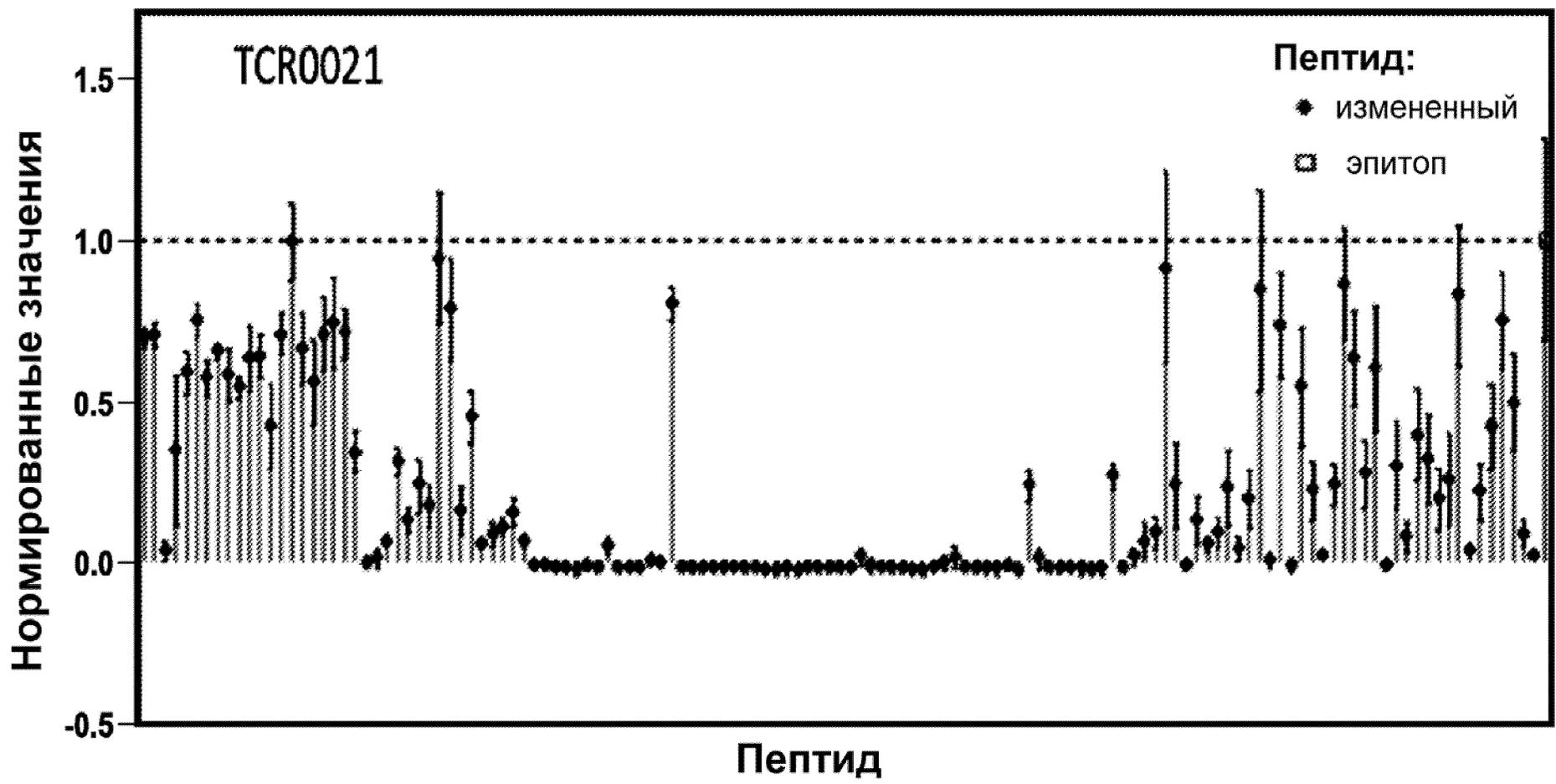
51/54

ФИГ. 20В

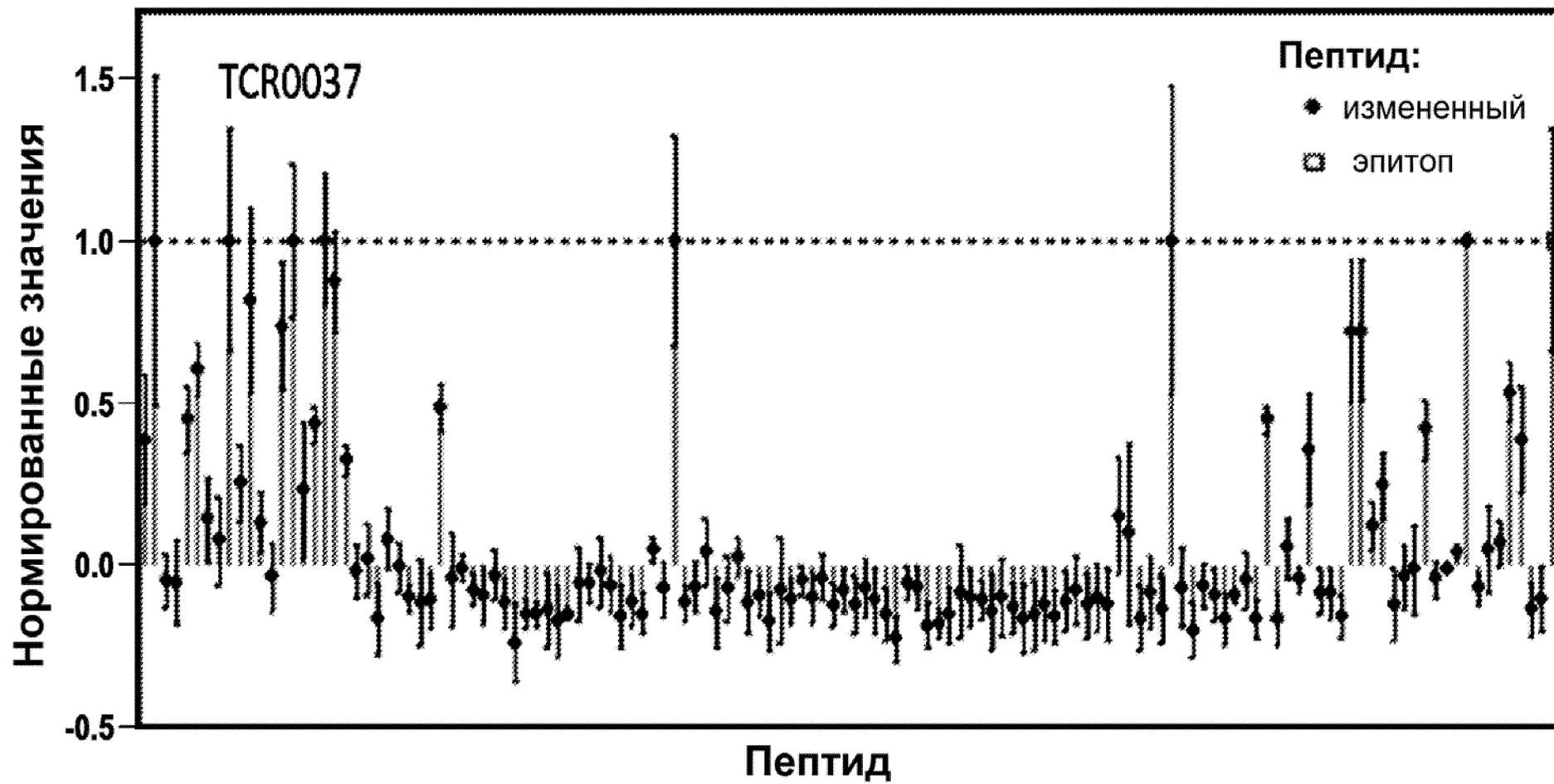


52/54

ФИГ. 20С



ФИГ. 20D



ФИГ. 20E