

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292672 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.14

(22) Дата подачи заявки
2021.03.19

(51) Int. Cl. C07K 14/705 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛЧАНКИ

(31) 2020900864

(32) 2020.03.20

(33) AU

(86) PCT/AU2021/050254

(87) WO 2021/184080 2021.09.23

(71) Заявитель:
МОНАШ ЮНИВЕРСИТИ (AU)

(72) Изобретатель:
Оои Джошуа, Эггенхьюизен Питер,
Морэнд Эрик (AU)

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

(57) Изобретение относится к композициям и к способам лечения волчанки, а в частности к системной красной волчанки. Настоящее изобретение включает, среди прочего, связывающий белок, содержащий переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета), где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смиа и молекулы HLA-DR15 или HLA-DR3.

202292672

A1

A1

202292672

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575499EA/23

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОЛЧАНКИ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям и к способам лечения волчанки, а в частности, системной красной волчанки.

Родственная заявка

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки Австралии AU 2020900864, которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся продуцированием аутоантител, обладающих специфичностью к широкому спектру аутоантигенов. Аутоантитела против СКВ опосредуют повреждение органов посредством прямого связывания с тканями хозяина и образования иммунных комплексов, которые осаждаются в сосудистых тканях и активируют иммунные клетки. Органами-мишенями при СКВ являются кожа, почки, сосудистая сеть, суставы, слизистые и серозные оболочки, различные элементы крови и центральная нервная система (ЦНС). Тяжесть заболевания, спектр клинических проявлений и ответ на терапию сильно варьируются у различных пациентов. Такая клиническая неоднородность затрудняет диагностику и лечение волчанки.

Из-за большого клинического разнообразия и идиопатического характера СКВ, лечение идиопатической СКВ зависит от ее конкретных проявлений и тяжести. Таким образом, лекарственные средства, предлагаемые для лечения СКВ, как правило, необязательно являются эффективными для устранения всех симптомов и осложнений, возникающих в результате СКВ, например, волчаночного нефрита (ВН). ВН обычно возникает на ранних стадиях заболевания, в течение 5 лет после постановки диагноза. Считается, что патогенез ВН связан с отложением иммунных комплексов в почечных клубочках, что инициирует воспалительную реакцию. По оценкам специалистов, у 30-50% пациентов с СКВ развивается нефрит, требующий медицинского обследования и лечения. ВН представляет собой прогрессирующее заболевание, протекающее с клиническим течением обострений и ремиссий.

Несмотря на значительные исследования СКВ, пока не существует эффективных целевых методов лечения СКВ. Существующие методы лечения такими препаратами, как кортикостероиды, метотрексат, гидроксихлорохин, другие иммунодепрессанты (например, циклоспорин, лефлунамид, азатиоприн и некоторые другие) и нестероидные противовоспалительные препараты, неспецифически ингибируют активацию иммунной системы, но точечно не подавляют специфический аутоиммунитет, ассоциирующийся с таким заболеванием.

Хотя многие пациенты не реагируют или реагируют лишь частично на вышеперечисленные стандартные лекарственные средства, однако, длительное применение высоких доз кортикостероидов и цитотоксических препаратов может давать серьезные побочные эффекты, такие как подавление функций костного мозга, усиление инфицирования условно-патогенными микроорганизмами, необратимая недостаточность яичников, алопеция и повышенный риск малигнизации. Инфекционные осложнения, развивающиеся наряду с активной СКВ и ее лечением иммунодепрессантами, являются одной из наиболее частых причин смертности пациентов с СКВ.

Следовательно, существует потребность в разработке новых или улучшенных способов лечения СКВ.

Ссылка на любой предшествующий уровень техники в описании изобретения не является признанием или предположением, что этот предшествующий уровень техники является частью общеизвестных сведений в какой-либо области юрисдикции, или как можно ожидать, этот известный уровень техники будет понятным, релевантным и/или может быть объединен с другими элементами известного уровня техники специалистом в данной области.

Описание сущности изобретения

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к связывающему белку, содержащему вариабельный ($V\alpha$ или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета), где связывающий белок обладает способностью связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15 или HLA-DR3. Молекула HLA-DR15 предпочтительно представляет собой молекулу HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01. Предпочтительно, HLA-DR3 представляет собой молекулу HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01.

Так, например, связывающий белок согласно изобретению может связываться с пептидом, состоящим из 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более смежных аминокислотных остатков последовательности, указанной в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 258 или 259.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков 6-14 или 62-70 белка SmB/B' или эквивалентных им остатков, а предпочтительно, белок SmB' содержит последовательность SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления изобретения, фрагмент белка SmB/B' содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 или 4.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков 1-15 белка SmB/B' или эквивалентных им остатков, а предпочтительно белок SmB' содержит последовательность SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления изобретения, фрагмент белка SmB/B' содержит аминокислотную последовательность или состоит из

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков 58-72 белка SmB/B' или эквивалентных им остатков, а предпочтительно, белок SmB' содержит последовательность SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmB/B' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR3, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков 78-92 белка SmD1 или эквивалентных им остатков, а предпочтительно белок SmD1 содержит последовательность SEQ ID NO: 260. В одном варианте осуществления изобретения, фрагмент белка SmD1 содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 258.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR3, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков 7-21 белка SmB/B' или эквивалентных им остатков, а предпочтительно белок SmB' содержит последовательность SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления изобретения, фрагмент белка SmB/B' содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 259.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности любой одной или более из SEQ ID No: 1-4.

В любом аспекте изобретения, фрагмент белка Смита, который способен образовывать комплекс с молекулой HLA-DR3, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности любой одной или более из SEQ ID No: 258 или 259.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему переменный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа) и переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета), где домен $V\alpha$ содержит аминокислотную последовательность любой «CDR альфа» или любого домена $V\alpha$ (TRA), как определено в любой из Таблиц 1-4, представленных в настоящей заявке; и/или где домен $V\beta$ содержит аминокислотную последовательность любой «CDR бета» или любого домена $V\beta$ (TRB), как определено в любой из Таблиц 1-4, представленных в настоящей заявке.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему переменный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа) и переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности любой из SEQ ID No: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 и 248; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности любой из SEQ ID No: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 и 251,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему вариabельный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V α или V-альфа) и вариabельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности любой из SEQ ID No: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% или по меньшей мере на 99% идентична последовательности любой из SEQ ID No: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494;

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему вариabельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариabельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID No: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 и 248; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID Nos: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 и 251, и

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения, домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 8, 20 или 32, а домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 23 или 35.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID No: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID No: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494;

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смиа и молекулы HLA-DR3.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения, домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263, а домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) включает:

(i) комплементарность-определяющую область (CDR) 1, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 105, 120, 132, 144, 156, 168, 180, 192, 195, 210, 222, 234 или 246; CDR2, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 106, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 196, 211, 223, 235 или 247; и CDR3, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 или 248; или

(ii) CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6, 18,

30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 105, 120, 132, 144, 156, 168, 180, 192, 195, 210, 222, 234 или 246; CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 106, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 196, 211, 223, 235 или 247, и CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 или 248; и

где вариабельный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) включает:

(i) CDR1, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 108, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 198, 213, 225, 237 или 249; CDR2, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 10, 22, 34, 46, 58, 70, 82, 94, 109, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 199, 214, 226, 238 или 250; и CDR3, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 или 251; или

(ii) CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 108, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 198, 213, 225, 237 или 249; CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10, 22, 34, 46, 58, 70, 82, 94, 109, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 199, 214, 226, 238 или 250; и CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 или 251.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему вариабельный ($V\alpha$ или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета),

где вариабельный ($V\alpha$ или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) включает:

(i) комплементарность-определяющую область (CDR) 1, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 261, 273, 285, 297, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, 393, 405, 417, 429, 441, 453, 465, 477 или 489; CDR2, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 262,

274, 286, 298, 310, 322, 334, 346, 358, 370, 382, 394, 406, 418, 430, 442, 454, 466, 478 или 490; и CDR3, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; или

(ii) CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 261, 273, 285, 297, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, 393, 405, 417, 429, 441, 453, 465, 477 или 489; CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 262, 274, 286, 298, 310, 322, 334, 346, 358, 370, 382, 394, 406, 418, 430, 442, 454, 466, 478, или 490; и CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и

где переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) включает:

(i) CDR1, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 264, 276, 288, 300, 312, 324, 336, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 420, 432, 444, 456, 468, 480 или 492; CDR2, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID NO: 265, 277, 289, 301, 313, 325, 337, 349, 361, 373, 385, 397, 409, 421, 433, 445, 457, 469, 481 или 493; и CDR3, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в SEQ ID No: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494; или

(ii) CDR1, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 264, 276, 288, 300, 312, 324, 336, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 420, 432, 444, 456, 468, 480 или 492; CDR2, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID NO: 265, 277, 289, 301, 313, 325, 337, 349, 361, 373, 385, 397, 409, 421, 433, 445, 457, 469, 481 или 493; и CDR3, содержащую последовательность, представленную в SEQ ID No: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему переменный ($V\alpha$ или V-альфа) домен α -цепи T-клеточного рецептора (TCR) и переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета),

где домен $V\alpha$ включает CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 105, 120, 132, 144, 156, 168, 180, 192, 195, 210, 222, 234 и 246; CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой

из SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 106, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 196, 211, 223, 235 и 247, CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 и 248; и/или

где домен V β включает CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 108, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 198, 213, 225, 237 и 249; CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 10, 22, 34, 46, 58, 70, 82, 94, 109, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 199, 214, 226, 238 и 250; CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 и 251,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему варибельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и варибельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α включает CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 261, 273, 285, 297, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, 393, 405, 417, 429, 441, 453, 465, 477 или 489; CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 262, 274, 286, 298, 310, 322, 334, 346, 358, 370, 382, 394, 406, 418, 430, 442, 454, 466, 478 или 490; CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и/или

где домен V β включает CDR1, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 264, 276, 288, 300, 312, 324, 336, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 420, 432, 444, 456, 468, 480 или 492; CDR2, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 265, 277, 289, 301, 313, 325, 337, 349, 361, 373, 385, 397, 409, 421, 433, 445, 457, 469, 481 или 493; и CDR3, содержащую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID No: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение также относится к связывающему белку, содержащему варибельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и варибельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где варибельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) содержит CDR1, 2 и 3 в Таблице 1 или 2; и/или

где варибельный домен β -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V β или V-бета) содержит CDR1, 2 и 3 в Таблице 1 или 2.

Предпочтительно, связывающий белок содержит последовательности TCR 1, 2 или 3 в Таблице 1 или последовательность TCR 1 в Таблице 2.

В любом варианте осуществления изобретения, связывающий белок имеет цепь TCR α , которая содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 533, 535, 537, 539 и 541; и/или цепь TCR β , которая содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 534, 536, 538, 540 и 542 или любой их комбинации.

В любом варианте осуществления изобретения, связывающий белок имеет цепь TCR α , которая содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 585, 587, 589, 591, 593, 595, 597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621 и 623; и/или цепь TCR β , которая содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622 и 624 или любой их комбинации.

В любом аспекте настоящего изобретения, связывающий белок включает цепь TCR α , содержащую домен V α , и цепь TCR β , содержащую домен V β . Предпочтительно, цепь TCR α и цепь TCR β модифицируют так, чтобы они включали цистеиновый остаток, который позволяет образовать дополнительную межцепочечную дисульфидную связь. Цистеин, введенный в каждую из цепей TCR α и TCR β , обеспечивает предпочтительное спаривание цепей TCR α и TCR β при экспрессии в клетке, которая экспрессирует эндогенные цепи TCR α и TCR β . Предпочтительно, остаток Thr48 или эквивалентный ему остаток в цепи TCR α и остаток Ser57 или эквивалентный ему остаток в цепи TCR β заменяют цистеинами для облегчения образования дополнительной дисульфидной связи между константными областями TCR.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, по существу состоящему или состоящему из аминокислотной последовательности остатков 1-15 или 58-72 белка SmB/B' или последовательности, эквивалентной этим остаткам. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmB' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления изобретения, пептид содержит аминокислотную последовательность, по существу состоит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3 и 4, а предпочтительно представленной в SEQ ID NO: 3 или 4.

В любом аспекте изобретения, пептид согласно изобретению способен связываться с молекулой HLA-DR15, или образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, где предпочтительной молекулой HLA-DR15 является молекула HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к пептиду,

содержащему аминокислотную последовательность, по существу состоящему или состоящему из аминокислотной последовательности остатков 7-21 белка SmB/B' или последовательности, эквивалентной этим остаткам. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmB' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления изобретения, пептид содержит аминокислотную последовательность, по существу состоит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO 259.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, по существу состоящему или состоящему из аминокислотной последовательности остатков 78-92 белка SmD1 или последовательности, эквивалентной этим остаткам. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmB/B' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260. В одном варианте осуществления изобретения, пептид содержит аминокислотную последовательность, по существу состоит или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO 258.

В любом аспекте изобретения, пептид согласно изобретению способен связываться с молекулой HLA-DR3 или образовывать комплекс с молекулой HLA-DR3, где предпочтительной молекулой HLA-DR3 является молекула HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, содержащей нуклеотидную последовательность, по существу состоящей или состоящей из нуклеотидной последовательности, кодирующей связывающий белок или пептид согласно изобретению.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к вектору, содержащему нуклеотидную последовательность, кодирующую связывающий белок или пептид согласно изобретению. Обычно, вектор обеспечивает экспрессию нуклеотидной последовательности в клетке, что приводит к презентации связывающего белка на поверхности клетки. Вектор может представлять собой ретровирусный вектор, а предпочтительно лентивирусный вектор. Обычно, вектор обеспечивает экспрессию нуклеотидной последовательности в Т-клетке, а предпочтительно в Т-хелперной клетке, например, в CD4⁺-Т-клетке. CD4⁺-Т-клетка может представлять собой CD4⁺-Т-клетку с высоким содержанием CD25.

В одном варианте осуществления изобретения, вектор содержит нуклеиновую кислоту согласно изобретению, функционально связанную с промотором.

В вариантах осуществления изобретения, относящихся к белку, связывающемуся с одной полипептидной цепью, экспрессионная конструкция может содержать промотор, связанный с нуклеиновой кислотой, кодирующей эту полипептидную цепь.

В вариантах осуществления изобретения, относящихся к множеству полипептидных цепей, образующих связывающий белок, вектор содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, содержащий, например, V α , функционально

связанный с промотором, и нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, содержащий, например, $V\beta$, функционально связанный с промотором.

В другом примере, экспрессионная конструкция представляет собой бицистронную экспрессионную конструкцию, например, содержащую нижеследующие функционально связанные компоненты в направлении от 5' до 3':

- (i) промотор
- (ii) нуклеиновую кислоту, кодирующую первый полипептид;
- (iii) внутренний сайт связывания с рибосомой; и
- (iv) нуклеиновую кислоту, кодирующую второй полипептид,

где первый полипептид содержит $V\alpha$, а второй полипептид содержит $V\beta$, или наоборот. Предпочтительно, вектор позволяет осуществлять трансляцию нуклеотидной последовательности, кодирующей $V\beta$, перед трансляцией нуклеотидной последовательности, кодирующей $V\alpha$.

В любом аспекте изобретения, вектор согласно изобретению может содержать любой из нескольких или все из следующих элементов:

- промотор EF1 α (альфа);
- последовательность вырезания рибосомы 2A;
- посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE);
- конструкцию для трансляции вариабельного домена β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) перед вариабельным доменом α -цепи (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа); или
- (v) конструкцию для трансляции вариабельного домена β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) перед вариабельным доменом α -цепи (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа).

Предпочтительно, вектор представляет собой лентивирусный вектор. Еще более предпочтительно, лентивирусный вектор имеет любой один или более или все признаки, представленные на Фигуре 4.

В другом своем варианте, настоящее изобретение также включает отдельные векторы, один из которых кодирует первый полипептид, содержащий $V\alpha$, а другой кодирует второй полипептид, содержащий $V\beta$. Так, например, настоящее изобретение также относится к композиции, включающей:

- (i) первую экспрессионную конструкцию, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, содержащий $V\alpha$, функционально связанный с промотором; и
- (ii) вторую экспрессионную конструкцию, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, содержащий $V\beta$, функционально связанный с промотором.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к клетке, содержащей описанные здесь вектор или нуклеиновую кислоту. Предпочтительно, клетка является выделенной, по существу очищенной или рекомбинантной. В одном примере, клетка содержит вектор согласно изобретению или:

- (i) первую экспрессионную конструкцию, содержащую нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, содержащий $V\alpha$, функционально связанный с промотором; и
- (ii) вторую экспрессионную конструкцию, содержащую нуклеиновую кислоту,

кодирующую полипептид, содержащий V β , функционально связанный с промотором,

где первый и второй полипептиды связываются с образованием связывающего белка согласно изобретению. Предпочтительно, клетка представляет собой Т-клетку, а более предпочтительно, Т-хелперную клетку, например, CD4⁺-Т-клетку. CD4⁺-Т-клетка может представлять собой CD4⁺-Т-клетку с высоким содержанием CD25.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к клетке, экспрессирующую на своей поверхности связывающий белок согласно изобретению. Предпочтительно, клетка представляет собой Т-клетку, а более предпочтительно CD4⁺-Т-клетку. CD4⁺-Т-клетка может представлять собой CD4⁺-Т-клетку с высоким содержанием CD25.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения популяции регуляторных Т-клеток для их применения при лечении СКВ, где указанный способ включает:

- получение популяции регуляторных Т-клеток,
 - введение нуклеиновой кислоты или вектора согласно изобретению в популяцию регуляторных Т-клеток,
 - создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности регуляторных Т-клеток,
- и тем самым, получение популяции регуляторных Т-клеток для использования при лечении СКВ.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения СКВ у индивидуума, где указанный способ включает:

введение индивидууму эффективного количества регуляторных Т-клеток, которые экспрессируют на своей поверхности связывающий белок, содержащий переменный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V α или V-альфа) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета), где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15 или HLA-DR3,

и тем самым, лечение СКВ у индивидуума. Предпочтительно связывающий белок представляет собой любой связывающий белок согласно изобретению, описанный в настоящей заявке.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита и обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток, где указанный способ включает:

- получение популяции регуляторных Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток,
- введение нуклеиновой кислоты или вектора согласно изобретению в популяцию Т-клеток, где нуклеиновая кислота или вектор кодируют связывающий белок согласно изобретению;
- создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности Т-клеток,

и тем самым, получение популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита и обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток. Предпочтительно, Т-клетки, обладающие по меньшей мере одним свойством регуляторной Т-клетки, выделяют из биологического образца, взятого у индивидуума с СКВ.

Т-клетки, обладающие по меньшей мере одним свойством регуляторной Т-клетки и используемые в способе получения или применения согласно изобретению, могут быть выбраны из клеток, взятых у индивидуума с диагнозом СКВ или у здоровых индивидуумов. Т-клетки могут быть выделены у гистосовместимого донора.

В своих альтернативных вариантах, настоящее изобретение относится к способу получения *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита и обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток, где указанный способ включает:

- получение популяции Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством Т-клетки, где популяция Т-клеток представляет собой, но необязательно, смешанную популяцию Т-клеток;

- введение нуклеиновой кислоты или вектора согласно изобретению в популяцию Т-клеток, где нуклеиновая кислота или вектор кодируют связывающий белок согласно изобретению;

- создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности Т-клеток,

- создание условий, обеспечивающих превращение популяции Т-клеток в регуляторные Т-клетки;

и тем самым, получение *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита и обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток. Предпочтительно, Т-клетки, обладающие по меньшей мере одним свойством обычной Т-клетки или смешанной популяции Т-клеток, выделяют из биологического образца, взятого у индивидуума с СКВ. Альтернативно, Т-клетка может быть взята у гистосовместимого донора.

Настоящее изобретение также относится к композиции регуляторных Т-клеток, в которой более 20% клеток экспрессируют связывающий белок согласно изобретению. Предпочтительно, композиция включает более, чем 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% клеток, которые экспрессируют связывающий белок согласно изобретению.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения популяции регуляторных Т-клеток для их применения при лечении СКВ, где указанный способ включает:

- культивирование популяции регуляторных Т-клеток в присутствии пептида согласно изобретению в условиях и в течение времени, достаточных для того, чтобы достигалось размножение субпопуляции, которая активируется пептидом, и

тем самым, получение популяции регуляторных Т-клеток для их использования

при лечении СКВ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения популяции регуляторных Т-клеток для лечения СКВ, где указанный способ включает:

культивирование смешанной популяции Т-клеток или популяции Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством обычной Т-клетки, в присутствии пептида согласно изобретению в условиях и в течение времени, достаточных для обеспечения размножения субпопуляции, активированной пептидом,

культивирование Т-клеток в условиях, обеспечивающих превращение Т-клеток в регуляторные Т-клетки, и

тем самым, получение популяции регуляторных Т-клеток для их использования при лечении СКВ.

В любом варианте осуществления изобретения, условия, обеспечивающие превращение обычной Т-клетки или смешанной популяции Т-клеток в регуляторную Т-клетку, могут включать контактирование обычных Т-клеток или смешанной популяции Т-клеток с одним или с несколькими агентами или повышение уровня экспрессии одного или более факторов, подходящих для превращения обычных Т-клеток в регуляторные Т-клетки. Один или более агентов или факторов могут включать: TGF- β , Foxp3 или агент для повышения их экспрессии.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу адоптивной клеточной иммунотерапии, где указанный способ включает стадии:

- выделения смешанной популяции Т-клеток у индивидуума, у которого было диагностировано состояние, связанное с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита,

- выделения из этой популяции субпопуляции, содержащей CD4⁺CD25⁺-Т-клетки (Treg-клетки), путем негативного и позитивного иммунологического отбора и клеточного сортирования,

- размножения субпопуляции Treg-клеток путем контактирования этой субпопуляции с эффективным количеством пептида согласно изобретению, и

- введения индивидууму Treg-клеток, размноженных *ex vivo*.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к композиции, включающей связывающий белок, пептид, клетку или вектор согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики состояния у индивидуума, где такое состояние ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, где указанный способ включает введение индивидууму связывающего белка, пептида, клетки, нуклеиновой кислоты или композиции согласно изобретению, и тем самым лечение или профилактику такого состояния у индивидуума.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики состояния у индивидуума, где такое состояние ассоциируется с

аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, где указанный способ включает:

- получение популяции Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток,
 - введение нуклеиновой кислоты или вектора согласно изобретению в популяцию Т-клеток, где нуклеиновая кислота или вектор кодирует связывающий белок согласно изобретению;
 - создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности Т-клеток,
 - введение Т-клеток, экспрессирующих связывающий белок на своей поверхности,
- и

тем самым лечение или профилактику такого состояния у индивидуума. Предпочтительно, Т-клетки, обладающие по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток, были выделены из биологического образца индивидуума, страдающего СКВ.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к применению связывающего белка, пептида, клетки, нуклеиновой кислоты или композиции согласно изобретению в целях получения лекарственного средства для лечения или профилактики состояния у индивидуума, где такое состояние ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к связывающему белку, пептиду, клетке, нуклеиновой кислоте или композиции согласно изобретению для их применения в целях лечения или профилактики состояния у индивидуума, где такое состояние ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита.

В любом аспекте изобретения, состояние, которое ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, представляет собой системную красную волчанку (СКВ). Альтернативно, аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита является волчаночный нефрит (ВН). Следовательно, индивидуумом, нуждающимся в лечении, является индивидуум, у которого были диагностированы СКВ или ВН.

Предпочтительно, чтобы у индивидуума с СКВ были выявлены аллели HLA-DR15 или HLA-DR3, а более предпочтительно, молекулы HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01 или HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01.

Предпочтительным пептидом для его использования в целях лечения или профилактики СКВ является SmB/B':1-15 или пептид SmB/B':58-72 или его фрагмент, как описано в настоящей заявке. Предпочтительно, пептид содержит последовательность, состоит или по существу состоит из последовательности, представленной в любой из SEQ

ID NO: 1-4.

Используемый здесь термин «включать» и его варианты, такие как «содержащий», «содержит» и «включает», за исключением случаев, когда из контекста не следует иное, не исключают другие добавления, компоненты, целые числа или стадии.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения и дополнительные варианты осуществления таких аспектов, описанных в предыдущих абзацах, будут очевидны из следующего описания, представленного в качестве примера и со ссылками на прилагаемые чертежи.

Краткое описание чертежей

Фигура 1: Идентификация производных пептидов Sm, которые связываются с HLA-DR15.

А. Анализ на высвобождение МНС класса II Proimmune REVEAL проводили для идентификации пептидов, которые происходят от Sm (15-меров, перекрывающихся 12 аминокислотами), и которые связываются с HLA-DR15. Результаты анализа представлены в виде процента связывания относительно позитивного контроля через 0 часов (синие столбцы) и через 24 часа (красные столбцы). На основании этих оценок был получен индекс стабильности (красные столбцы) для каждого пептида. Оценки позитивного контроля составляют 100% через 0 часов, 6,4% через 24 часа; а индекс стабильности составляет 6,0.

В-D. Показатели связывания и индексы стабильности пептидов, происходящих от SmB/B', SmD1 и SmD3.

Фигура 2: Способность человеческих Т-клеток реагировать с тремя основными HLA-DR15-рестриктивными Sm-пептидами.

А. Для того, чтобы определить, могут ли HLA-DR15-рестриктивные Sm-пептиды индуцировать реактивность Т-клеток, три вещества с наиболее высокой связывающей способностью: SmB/B':1-15, SmB/B':58-72 или SmD3:43-57 культивировали, соответственно, с человеческими CD4⁺-Т-клетками и с происходящими от моноцитов дендритными клетками, взятыми у донора, гомозиготного по HLA-DRB1*15:01. Реактивность Т-клеток определяли по пролиферации клеток с помощью анализов, проводимых с использованием фиолетового красителя для окрашивания клеток (CTV).

В. Репрезентативные графики FACS, показывающие процент CTVlo-CD4⁺-Т-клеток. Сильные пролиферативные ответы в CD4⁺-Т-клетках, культивируемых с SmB/B':1-15 и SmB/B':58-72, сравнивали с ответами в случае отсутствия пептида и присутствия SmD3:43-57.

Фигура 3: Способность человеческих Т-клеток реагировать с HLA-DR3-рестриктивными Sm-пептидами.

А. Для того, чтобы определить, может ли быть оценена способность человеческих Т-клеток реагировать с HLA-DR3-рестриктивными Sm-пептидами, авторы настоящего изобретения протестировали пептид SmD1:78-92, ранее идентифицированный Deshmukh US et al., 2011, и основной *in silico* (IEDB) предсказанный связывающий пептид SmB/B',

SmB/B':7-21. Эти пептиды культивировали по отдельности с CD4⁺-Т-клетками в анализах на пролиферацию клеток при совместном культивировании, а реактивность оценивали путем разведения фиолетовым красителем для окрашивания клеток (CTV).

В. Репрезентативные графики FACS, показывающие процент CTVlo-CD4⁺-Т-клеток. Сильные пролиферативные ответы наблюдались только в CD4⁺-Т-клетках, культивируемых с SmD1:78-92.

Фигура 4: Карта модифицированной лентивирусной конструкции, используемой для переноса TCR на регуляторные Т-клетки человека. Показаны относительное расположение альфа- и бета-цепей, а также P2A, T2A, а также введенные мураинизированные мутации и цистеиновые остатки.

Фигура 5: Перенос TCR на человеческие Treg.

А. Порядок проведения протокола переноса TCR. Человеческие Treg (CD4+CD25hi CD127lo) сначала подвергают сортировке с помощью проточной цитометрии, а затем стимулируют сферами, содержащими анти-CD3 и анти-CD28 антитела с последующим переносом на 2-й день лентивирусной конструкции, показанной на фигуре 4. После двух раундов повторной стимуляции (на 9-й и 26-й дни), Treg собирают и анализируют на экспрессию TCR и стабильность фенотипа Treg.

В. Анализ на экспрессию TCR в человеческих Treg на 20-й день показал, что более 90% трансдуцированных Treg экспрессируют метку GFP.

С. Окрашивание на провоспалительный внутриклеточный цитокин IFN- γ показало, что трансдуцированные Treg не переключаются на провоспалительные клетки (окрашивание на IL-17A также было негативным).

Д. Трансдуцированные TCR являются функциональными. Для того, чтобы определить, приводит ли этот протокол к образованию функциональных TCR, линию Т-клеток Jurkat трансдуцировали, и эти Т-клетки Jurkat, трансдуцированные антиген-презентирующей клеточной линией (HLA-DR15+ B-LCL), стимулировали путем импульсной обработки родственным пептидом TCR. В данном случае, авторы настоящего изобретения продемонстрировали активацию маркера ранней активации CD69 после стимуляции, что указывало на то, что TCR, трансдуцированные в соответствии с этим протоколом, становятся функциональными на поверхности Т-клеток.

Фигура 6: По сравнению с поликлональными Treg, клетки, трансдуцированные Sm-TCR, являются более мощными супрессорами реактивности Sm-специфических клеток Tconv.

А. Анализ на пролиферацию Т-клеток *in vitro*. HLA-DR15⁺- МКПК, выделенные у пациентов с СКВ, стимулировали доминантным пептидом Sm, SmB/B':58-72, и совместно культивировали либо с поликлональными Treg (левый график FACS), либо с Sm-TCR-трансдуцированными Treg (правый график). Пролиферацию провоспалительных обычных Т-клеток (Tconv) оценивали путем разведения фиолетовым красителем для окрашивания клеток (CTV). Treg, трансдуцированные Sm-TCR, более эффективно ингибировали пролиферацию клеток Tconv, 12,1% против 22,4%.

В. Подсчет пролиферирующих клеток показал, что в поликлональной группе было больше Sm-специфических клеток Tconv по сравнению с группой Sm-TCR (8659 против 2053).

С. Средняя интенсивность флуоресценции (MFI) Sm-реактивных клеток Tconv отражает число клеточных делений. Чем ниже MFI, тем большему количеству клеточных делений подвергаются клетки Tconv. MFI Sm-реактивных клеток Tconv в группе, получавшей поликлональные Treg, были ниже, чем в группе Sm-TCR Treg (89,1 против 271). Величины ошибок представляют собой ср.кв.ош. * $P < 0,001$ в соответствии с t-критерием.**

Фигура 7: Размножение регуляторных Т-клеток (Tregs) после стимуляции либо пептидом SmB/B':1-15, либо пептидом SmB/B':58-72. Доли Treg по отношению к общему количеству CD4⁺-Т-клеток определяли в отсутствии пептидной стимуляции или после стимуляции *in vitro* либо SmB/B':1-15, либо SmB/B':58-72. Было обнаружено, что использование либо SmB/B':1-15, либо SmB/B':58-72 селективно усиливает размножение Tregs, демонстрируемое значительным увеличением доли Tregs после стимуляции пептидами. Показанные данные представляют собой среднее $\pm$ стандартное отклонение для двух независимых экспериментов. *** $P < 0,001$ в соответствии с однофакторным ANOVA, проводимым с использованием апостериорного критерия Тьюки по сравнению с группой без пептидов.

Фигура 8: Доминантный HLA-DR15-рестриктивный Sm-TCR связывается с высокой аффинностью с декстрамерами HLA-DR15, представляющими SmB/B':58-72. Аффинность Sm-специфических TCR, полученных авторами изобретения, по отношению к связыванию с TCR, определяли с помощью анализа на связывание на основе декстрамера в проточной цитометрии. Авторами настоящего изобретения было клонировано 3 лучших TCR (то есть, TCR1, TCR2 и TCR3, как указано в Таблице 1) в линию Т-клеток Jurkat. Авторами настоящего изобретения была определена средняя интенсивность флуоресценции (MFI) с помощью проточной цитометрии, а данные были представлены на графиках Скэтчарда. Относительные B_{max} и константы диссоциации (K_d) показаны на каждом графике.

Фигура 9: Sm-TCR Treg, рестриктивные по HLA-DR15, подавляют специфические провоспалительные реакции против Sm и восстанавливают толерантность. МКПК, взятые у пациентов с HLA-DR15+, и с СКВ с антителами против Sm и с волчаночным нефритом, культивировали совместно с доминирующим HLA-DR15-рестриктивным пептидом Sm (SmB/B':58-72), и либо без Treg, либо с поликлональными Treg (pTreg), либо с Treg, трансдуцированными HLA-DR15-рестриктивным Sm-специфическим TCR 1 (Sm-Tregs). (А) В присутствии Sm-Treg, количество Sm-специфических Treg по отношению к клеткам Tconv значительно увеличивается. (В-Д) В присутствии Sm-Treg преобладал противовоспалительный ответ, то есть, наблюдался высокий уровень IL-10, низкий уровень IFN-гамма и IL-17A (как и у здоровых людей), тогда как в отсутствии Tregs или в присутствии только pTreg

доминировал провоспалительный ответ, то есть, наблюдался низкий уровень IL-10, высокий уровень IFN-гамма и IL-17A (как это ожидалось у пациентов с аутоиммунными заболеваниями). Эти данные продемонстрировали, что Sm-Treg обладают способностью сбрасывать аномальный иммунный ответ и восстанавливать толерантность к целевому аутоэпиту. Результаты выражены как среднее $\pm$ ср.кв.ош. для образцов, взятых у четырех пациентов с СКВ, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ по сравнению с группой без Tregs и группой с pTreg.

Фигура 10: HLA-DR15-рестриктированные Sm-Treg прекращают прогрессирование нефрита. (А) Мышам NSG^{MHCnull} вводили МКПК, взятые у пациентов с СКВ и с волчаночным нефритом, у которых также были обнаружены антитела против Sm и HLA-DR15. В начале развития функционального повреждения почек (оцениваемого по увеличению протеинурии) на 3-й неделе, мышам не вводили Treg, вводили поликлональные Treg (pTreg) или HLA-DR15-рестриктированные Sm-Treg (трансдуцированные HLA-DR15 TCR 1). (В и С) У мышей, которым не вводили Treg или вводили pTreg, развивался тяжелый нефрит (то есть, наблюдались высокие уровни протеинурии и >50% клубочков с некрозом), однако, у мышей, получавших Sm-Treg, прогрессирования не наблюдалось. Результаты выражены как среднее $\pm$ ср.кв.ош. для образцов, взятых у пяти пациентов с СКВ. *** $P < 0,001$ по сравнению с группами без Tregs и с группами в присутствии pTreg.

Фигура 11: HLA-DR3-рестриктированные Sm-Treg подавляют провоспалительные цитокиновые ответы посредством продуцирования анти-Sm антител и прекращают прогрессирование волчаночного нефрита. (А-С) МКПК, взятые у пациента с HLA-DR3+, и у пациента с СКВ с волчаночным нефритом и с антителами против Sm, культивировали совместно с доминантным HLA-DR3-рестриктированным Т-клеточным эпипотом (SmD1:78-92) и либо без Treg, либо с поликлональными Treg (pTreg) или с Treg, трансдуцированными HLA-DR3-рестриктированным TCR (HLA-DR3 TCR 1, как указано в Таблице 2) (Sm-Treg). Цитокиновые ответы оценивали на 8-й день (D и E). Мышам NSG^{MHCnull} вводили МКПК, взятые у пациентов с СКВ и с волчаночным нефритом, у которых также были обнаружены антитела против Sm и HLA-DR3. В начале развития функционального повреждения почек (оцениваемого по увеличению протеинурии) на третьей неделе, мышам не вводили Treg, вводили поликлональные Treg (pTreg) или HLA-DR3-рестриктированные Sm-Treg (трансдуцированные HLA-DR3 TCR 1).

Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Следует отметить, что изобретение, раскрытое и определенное в этом описании, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более отдельных упомянутых признаков, или признаков, которые будут очевидны из описания или чертежей. Все эти различные комбинации составляют различные альтернативные аспекты изобретения.

Дополнительные аспекты настоящего изобретения и дополнительные варианты

осуществления аспектов, описанные в предыдущих абзацах, будут очевидными из нижеследующего описания, приведенного в качестве примера и со ссылками на прилагаемые чертежи.

Далее приводятся подробные ссылки на некоторые варианты осуществления изобретения. Хотя настоящее изобретение будет описано на примерах вариантов его осуществления, однако, следует отметить, что настоящее изобретение не ограничивается этими вариантами. Напротив, настоящее изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения.

Авторами настоящего изобретения были идентифицированы пептиды, происходящие от белков Смита, которые связываются с молекулами HLA DR15 и DR3, и которые преобладают у пациентов, страдающих СКВ. Эти пептиды, при связывании с молекулами HLA, способствуют пролиферации CD4⁺-Т-хелперных клеток и позволяют идентифицировать Т-клеточные рецепторы, специфичные для белка Смита. Таким образом, настоящее изобретение относится к применению пептидной иммунотерапии для лечения СКВ или адоптивной клеточной терапии с помощью регуляторных Т-клеток, сконструированных для экспрессии TCR, специфичного к белку Смита.

Преимущество этого аспекта изобретения состоит в том, что идентифицированные пептиды и TCR участвуют во взаимодействиях с подтипами HLA-DR, характерными для пациентов с волчанкой. Кроме того, терапия антиген-специфическими регуляторными Т-клетками, обычно, оказывает более сильное иммуносупрессорное действие, чем терапия поликлональными регуляторными Т-клетками. И наконец, антиген-специфическая терапия регуляторными Т-клетками, обычно, оказывает более ограниченное иммуносупрессорное действие на протективный Т-клеточный иммунитет, который например, вырабатывается в ответ на вирусную инфекцию и/или рак.

Общее описание

В данном описании, если это не оговорено особо, или если из контекста описания не следует иное, то ссылку на одну стадию, состав вещества, группу стадий или группу составов вещества следует понимать как охватывающую одну и множество (то есть, одну или более) из этих стадий, составов вещества, групп стадий, или групп составов вещества. Таким образом, используемые здесь существительные в форме единственного числа, то есть, с артиклями «a», «an» и «the» охватывают существительные во множественном числе, и наоборот, если в контексте явно не указано иное. Так, например, артикль «a» может употребляться с существительным как в единственном, так и во множественном числе; артикль «an» может употребляться с существительным как в единственном, так и во множественном числе; и артикль «the» может употребляться с существительным как в единственном, так и во множественном числе и так далее.

Специалистам в данной области будет очевидно, что настоящее изобретение допускает различные изменения и модификации, отличающиеся от конкретно описанных. Следует отметить, что настоящее изобретение включает все такие варианты и

модификации. Настоящее изобретение также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, упомянутые или указанные в данном описании, по отдельности или вместе, а также любые и все комбинации или любые две или более из указанных стадий или любые два или более признаков.

Специалисту в данной области известны многие способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь способам и материалам, которые могут быть применены при осуществлении настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными здесь способами и материалами.

Все упомянутые здесь патенты и публикации в полном объеме включены в настоящее описание посредством ссылки.

Объем настоящего изобретения не ограничивается конкретными описанными здесь примерами, которые приводятся лишь в иллюстративных целях. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы входят в объем настоящего изобретения.

Любой пример или вариант настоящего изобретения следует рассматривать как пример или вариант, который может быть применен с соответствующими изменениями к любому другому примеру или варианту осуществления изобретения, если это не оговорено особо.

Если это не оговорено особо, то все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, имеют свое общепринятое значение, известное специалистам в данной области (например, в области культивирования клеток, молекулярной генетики, иммунологии, иммуногистохимии, химии белков и биохимии).

Если это не оговорено особо, то рекомбинантный белок, клеточная культура и иммунологические методы, применяемые в настоящем изобретении, являются стандартными процедурами, хорошо известными специалистам в данной области. Такие методы описаны и объяснены в литературе в таких публикациях, как J. Perbal, *A Practical Guide to Molecular Cloning*, John Wiley and Sons (1984), J. Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989), T.A. Brown (editor), *Essential Molecular Biology: A Practical Approach*, Volumes 1 and 2, IRL Press (1991), D.M. Glover and B.D. Hames (editors), *DNA Cloning: A Practical Approach*, Volumes 1-4, IRL Press (1995 and 1996), and F.M. Ausubel et al. (editors), *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988, включая все известные публикации), Ed Harlow and David Lane (editors) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbour Laboratory, (1988), and J.E. Coligan et al. (editors) *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (включая все известные публикации).

Описание и определения переменных областей и их частей, Т-клеточных рецепторов и их фрагментов в настоящей заявке могут быть дополнительно разъяснены при обсуждении в публикации Kabat *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991, Bork et al., *J Mol. Biol.* 242, 309-320, 1994, Chothia and Lesk *J. Mol Biol.* 196:901-917, 1987, Chothia et al. *Nature* 342, 877-883, 1989 и/или в публикации Al-Lazikani et al., *J. Mol. Biol.* 273, 927-948, 1997.

Термин «и/или», например «X и/или Y», следует понимать как либо «X и Y», либо «X или Y», и этот термин следует рассматривать как означающий то и другое или любое из этих значений.

Используемый здесь термин «происходящий от» означает, что указанное целое число может быть получено из конкретного источника, хотя и необязательно непосредственно из этого источника.

Следует отметить, что упоминаемая здесь ссылка на ряд, например, остатков, является инклюзивной. Так, например, ссылка на «область, содержащую аминокислоты с 1 по 15» следует рассматривать как инклюзивную, то есть, это означает, что эта область содержит последовательность аминокислот, пронумерованных 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 и 15 в указанной последовательности.

Термин «состоящий по существу из» ограничивает объем притязания указанными материалами или стадиями или материалами или стадиями, которые существенно не влияют на основные характеристики заявленного изобретения. Так, например, белковый домен, область или модуль (например, связывающий домен, шарнирная область, линкерный модуль) или белок (который может иметь один или более доменов, областей или модулей) «состоит по существу из» конкретной аминокислотной последовательности, если аминокислотная последовательность домена, области, модуля или белка включает удлинения, делеции, мутации или их комбинацию (например, аминокислоты на аминокислотном или карбокси-конце или между доменами), которые вместе составляют не более 20% (например, не более 15%, 10%, 8%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1%) от длины домена, области, модуля или белка и существенно не влияют (то есть, не снижают активность более чем на 50%, например, более, чем на 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% или 1%) на активность домена(ов), области (областей), модуля(ей) или белка (например, на аффинность связывания связывающего белка с мишенью).

Используемый здесь термин «нуклеиновая кислота» или «молекула нуклеиновой кислоты» относится к любой дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), рибонуклеиновой кислоте (РНК), олигонуклеотидам, фрагментам, полученным, например, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или с помощью *in vitro* трансляции, и к фрагментам, образованным посредством лигирования, разрезания, действия эндонуклеазы или действия экзонуклеазы. В некоторых вариантах осуществления изобретения, нуклеиновые кислоты согласно изобретению получают с помощью ПЦР. Нуклеиновые кислоты могут состоять из мономеров, которые представляют собой встречающиеся в природе нуклеотиды (такие как дезоксирибонуклеотиды и рибонуклеотиды), аналоги встречающихся в природе нуклеотидов (например, альфа-энантиомерные формы встречающихся в природе нуклеотидов) или их комбинации. Модифицированные нуклеотиды могут иметь модификации или замену фрагментов сахара или фрагментов пиримидиновых или пуриновых оснований. Мономеры нуклеиновой кислоты могут быть связаны фосфодиэфирными связями или аналогами таких связей. Аналоги фосфодиэфирных связей включают фосфортиоат, фосфордитиоат, фосфорселеноат,

фосфордиселеноат, фосфоранилотиоат, фосфоранилидат, фосфорамидат и т.п. Молекулы нуклеиновой кислоты могут быть одноцепочечными или двухцепочечными.

Термин «выделенный» означает, что материал был удален из его исходной среды (например, естественной среды, если он встречается в природе). Так, например, нуклеиновая кислота или полипептид природного происхождения, присутствующие в живом организме, не являются выделенными, но та же самая нуклеиновая кислота или полипептид, отделенные от некоторых или всех сосуществующих природных веществ, являются выделенными. Такая нуклеиновая кислота может быть частью вектора, и/или такая нуклеиновая кислота или полипептид могут быть частью композиции (например, клеточного лизата), и все же они могут быть выделенными в том смысле, что такой вектор или композиция не является частью естественной среды для нуклеиновой кислоты или полипептида. Термин «ген» означает сегмент ДНК, участвующий в продуцировании полипептидной цепи, и включает области, предшествующие кодирующей области и следующие за кодирующей областью «лидерную последовательность и концевую последовательность», а также промежуточные последовательности (интроны) между отдельными кодирующими сегментами (экзонами).

Используемый здесь термин «рекомбинантный» относится к клетке, микроорганизму, молекуле нуклеиновой кислоты или вектору, которые были генетически сконструированы человеком, то есть, модифицированы путем введения экзогенной или гетерологичной молекулы нуклеиновой кислоты, или этот термин относится к клетке или микроорганизму, которые были изменены так, чтобы экспрессия эндогенной молекулы нуклеиновой кислоты или гена регулировалась, не регулировалась или была конститутивной. Генетические изменения, внесенные человеком, могут включать, например, модификации, которые вводят молекулы нуклеиновых кислот (которые могут включать элемент регуляции экспрессии, такой как промотор), которые кодируют один или более белков или ферментов, или другие добавления, делеции, замены молекул нуклеиновых кислот, или другие функциональные дизрупции или добавления к генетическому материалу клетки. Примерами таких модификаций являются модификации в кодирующих областях или их функциональных фрагментах гетерологичных или гомологичных полипептидов, происходящих от эталонной или исходной молекулы.

Термин «консервативная замена» известен специалистам в данной области как замена одной аминокислоты на другую аминокислоту, обладающую сходными свойствами. Примеры консервативных замен хорошо известны специалистам в данной области (см., например, WO 97/09433, стр. 10; Lehninger, Biochemistry, 2nd Edition; Worth Publishers, Inc. NY, NY, pp.71-77, 1975; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA, p. 8, 1990).

Связывающие белки

Используемый здесь термин «связывающий белок» означает белковую молекулу или ее часть (например, пептид, олигопептид, полипептид, белок), которые обладают способностью специфически и нековалентно связываться, объединяться или

комбинироваться с мишенью (например, белок Смита или его фрагмент, фрагмент белка Смита:комплекс МНС). Связывающий белок может быть очищенным, по существу очищенным, синтетическим или рекомбинантным. Примеры связывающих белков включают вариабельные области одноцепочечных иммуноглобулинов (например, scTCR, scFv).

В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый из связывающих белков согласно изобретению представляет собой Т-клеточный рецептор (TCR), химерный антигенный рецептор или антигенсвязывающий фрагмент TCR, любой из которых может быть химерным, гуманизованным или человеческим. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, антигенсвязывающий фрагмент TCR содержит одноцепочечный TCR (scTCR) или химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых вариантах осуществления изобретения, связывающий белок представляет собой TCR.

«Т-клеточный рецептор» (TCR) означает член суперсемейства иммуноглобулинов (имеющий вариабельный связывающий домен, константный домен, трансмембранную область и короткий цитоплазматический хвост, см., например, Janeway et al., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 3 изд., Current Biology Publications, стр. 4:33, 1997), способный специфически связываться с антигенным пептидом, связанным с рецептором МНС. TCR может быть обнаружен на поверхности клетки или в растворимой форме и обычно состоит из гетеродимера, имеющего цепи α (альфа) и β (бета) (также известные как TCR α и TCR β , соответственно) или цепи γ и δ (также известные как TCR γ и TCR δ , соответственно). Подобно иммуноглобулинам, внеклеточная часть цепей TCR (например, α -цепь, β -цепь) содержит два домена иммуноглобулина, вариабельный домен (например, вариабельный домен α -цепи или V α , вариабельный домен β -цепи или V β ; обычно аминокислоты от 1 до 116 в соответствии с нумерацией по Кэбату (Kabat et al., "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5-е изд.)) на N-конце, и один константный домен (например, константный домен α -цепи или C α , обычно аминокислоты от 117 до 259 по Кэбату, константный домен β -цепи или C β , обычно аминокислоты от 117 до 295 по Кэбату), примыкающий к клеточной мембране. Подобно иммуноглобулинам, вариабельные домены содержат комплементарность-определяющие области (CDR), разделенные каркасными областями (FR) (см., например, Jores et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 57:9138, 1990; Chothia et al., *EMBO J.* 7:3745, 1988; см. также Lefranc et al., *Dev. Comp. Immunol.* 27:55, 2003). В некоторых вариантах осуществления изобретения, TCR находится на поверхности Т-клеток (или Т-лимфоцитов) и связывается с комплексом CD3. Источник TCR, используемый в настоящем изобретении, может происходить от различных видов животных, таких как человек, мышь, крыса, кролик или другие млекопитающие.

В любом из своих вышеупомянутых вариантов, настоящее изобретение относится к высокоаффинному сконструированному Т-клеточному рецептору (TCR), содержащему альфа-цепь (α -цепь) и бета-цепь (β -цепь), где TCR связывается с комплексом фрагмента

белка Смита и молекулы HLA-DR15, при этом, предпочтительно, чтобы молекула HLA-DR15 представляла собой молекулу HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01. В некоторых вариантах осуществления изобретения, цепь V-бета содержит аллель TRBV3, TRBV4, TRBV5, TRBV6, TRBV7, TRBV11, TRBV19, TRBV20, TRBV24 или TRBV28 или происходит от него. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, цепь V-альфа содержит аллель TRAV1, TRAV2, TRAV3, TRAV4, TRAV8, TRAV9, TRAV12, TRAV14, TRAV17, TRAV21, TRAV23, TRAV25, TRAV26, TRAV27, TRAV29, TRAV38, TRAV39 или TRAV40 или происходит от него. В конкретных вариантах осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит: (a) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV11 (предпочтительно TRBV11-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV9 (предпочтительно TRAV9-2) или происходит от него; (b) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV6 (предпочтительно TRBV6-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV25 или происходит от него; (c) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV7 (предпочтительно TRBV7-9) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV29 или происходит от него; (d) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV28 или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV23 или происходит от него; (e) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV7 (предпочтительно TRBV7-9) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV26 (предпочтительно TRAV26-1) или происходит от него; (f) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV7 (предпочтительно TRBV7-3) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV8 (предпочтительно TRAV8-6) или происходит от него; (g) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV20 (предпочтительно TRBV20-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV9 (предпочтительно TRAV9-2) или происходит от него; (h) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV3 (предпочтительно TRBV3-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV2 или происходит от него; (i) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV4 (предпочтительно TRBV4-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV17 или происходит от него; (j) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV4 (предпочтительно TRBV4-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV27 или происходит от него; (k) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV6 (предпочтительно TRBV6-5) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV2 или происходит от него.

В дополнительных вариантах осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит: (a) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV20 (предпочтительно TRBV20-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV38 (предпочтительно TRAV38-1) или происходит от него; (b) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV6 (предпочтительно TRBV6-4) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV1 (предпочтительно TRBV1-2) или происходит от него; (c) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV6 (предпочтительно

В любом аспекте или варианте осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит (а) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-4) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ48 или происходит от него; (b) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-5) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ48 или происходит от него; (с) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2

(предпочтительно TRBJ2-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ48 или происходит от него; (d) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-7) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ48 или происходит от него; (e) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ88 или происходит от него; (f) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ12 или происходит от него; (g) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ3 или происходит от него; (h) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-3) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ9 или происходит от него; (i) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ28 или происходит от него; (j) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ41 или происходит от него; (k) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ9 или происходит от него.

В любом аспекте или варианте осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит цепь V-бета, которая содержит аллель TRBD1 или TRBD2 или происходит от него.

В любом аспекте или варианте осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит цепь V-бета, которая включает аллель TRC1 или TRBC2 или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAC или происходит от него.

В любом из своих вышеупомянутых вариантов, настоящее изобретение относится к высокоаффинному сконструированному Т-клеточному рецептору (TCR), содержащему альфа-цепь (α -цепь) и бета-цепь (β -цепь), где TCR связывается с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3, при этом, предпочтительно, чтобы молекула HLA-DR3 представляла собой молекулу HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01. В некоторых вариантах осуществления изобретения, цепь V-бета включает аллель TRB2, TRBV4, TRBV5, TRB6, TRB7, TRBV9, TRB10, TRBV11, TRB12, TRBV20, TRBV24, TRB27 или TRBV29 или происходит от него. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, цепь V-альфа включает аллель TRAV1, TRAV2, TRAV8, TRAV9, TRAV10, TRAV12, TRAV20, TRAV26, TRAV30 или TRAV36 или происходит от него.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит: (a) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV5 (предпочтительно TRBV5-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAV20 или происходит от него; (b) цепь V-бета, которая включает аллель TRBV29 (предпочтительно TRBV29-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая

В конкретных вариантах осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит (а) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-2) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ9 или происходит от него; (b) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-7) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ33 или происходит от него; (c) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ49 или происходит от него; (d) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-6) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ13 или происходит от него; (e) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ23 или происходит от него; (f) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2

(предпочтительно TRBJ2-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ47 или происходит от него; (g) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-7) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ42 или происходит от него; (h) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-1) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ47 или происходит от него; (i) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ2 (предпочтительно TRBJ2-5) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ31 или происходит от него; (j) цепь V-бета, которая включает аллель TRBJ1 (предпочтительно TRBJ1-4) или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAJ47 или происходит от него.

В любом аспекте или варианте осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит цепь V-бета, которая включает аллель TRBD1 или TRBD2 или происходит от него.

В любом аспекте или варианте осуществления изобретения, связывающий белок согласно изобретению содержит цепь V-бета, которая включает аллель TRC1 или TRBC2 или происходит от него, и цепь V-альфа, которая включает аллель TRAC или происходит от него.

В любом аспекте настоящего изобретения, связывающий белок содержит цепь V α , включающую домен V α , и цепь V β , включающую домен V β . Предпочтительно, цепь V α и цепь V β модифицируют так, чтобы они включали цистеиновый остаток, способствующий образованию дополнительной межцепевой дисульфидной связи. Цистеин, введенный в каждую из цепей V α и V β , обеспечивает предпочтительное спаривание цепей V α и V β при экспрессии в клетке, которая экспрессирует эндогенные цепи TCR V α и V β . Предпочтительно, остаток Thr48 или эквивалентный ему остаток в α -цепи TCR и остаток Ser57 или эквивалентный ему остаток в β -цепи TCR заменяют цистеинами для облегчения образования дополнительной дисульфидной связи между константными областями TCR. Эта модификация делает возможным преимущественное спаривание введенных TCR и снижает вероятность ошибочного спаривания с эндогенными TCR. Это особенно предпочтительно для адоптивной клеточной терапии, когда регуляторные Т-клетки модифицируют для экспрессии экзогенных TCR.

Способы, подходящие для выделения и очистки рекомбинантно продуцируемых растворимых TCR, например, могут включать получение супернатантов из подходящих систем клетка-хозяин/вектор, которые секретируют рекомбинантный растворимый TCR в культуральную среду, а затем концентрирование среды с использованием имеющегося в продаже фильтра. После концентрирования, концентрат может быть нанесен на одну подходящую матрицу для очистки или на ряд подходящих матриц, таких как аффинная матрица или ионообменная смола. Для дополнительной очистки рекомбинантного полипептида могут быть проведены одна или более стадий ВЭЖХ с обращенной фазой. Эти способы очистки могут быть также применены при выделении иммуногена из его естественной среды. Способы крупномасштабного продуцирования одного или более

выделенных/рекомбинантных растворимых TCR, описанных в настоящей заявке, включают культивирование периодической клеточной культуры, за которым проводят мониторинг и регулируют для поддержания соответствующих условий культивирования. Очистка растворимого TCR может быть проведена в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке и известными специалистами.

SmB/B'-специфические связывающие белки или домены, описанные в настоящей заявке (например, SEQ ID NO: 6-257 и их варианты), могут быть функционально охарактеризованы в соответствии с любым из большого числа известных методов анализа Т-клеточной активности, включая определение связывания, активации или индуцирования Т-клеток, а также определение Т-клеточных ответов, которые являются антиген-специфическими. Примеры включают определение пролиферации Т-клеток, высвобождения цитокинов Т-клетками, антиген-специфической стимуляции Т-клеток, стимуляции МНС-рестриктированных Т-клеток, активности ЦТЛ (например, путем обнаружения высвобождения Сг из предварительно загруженных клеток-мишеней), изменений в экспрессии фенотипического маркера Т-клеток и других показателей функций Т-клеток. Процедуры осуществления этих и подобных анализов можно найти, например, в публикации Lefkovits *Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of Techniques*, 1998). См. также, *Current Protocols in Immunology*; Weir, *Handbook of Experimental Immunology*, Blackwell Scientific, Boston, MA (1986); Mishell and Shigii (eds.) *Selected Methods in Cellular Immunology*, Freeman Publishing, San Francisco, CA (1979); Green and Reed, *Science* 281:1309 (1998) и цитируемые там ссылки.

Используемый здесь термин SmB/B' относится к рибонуклеопротейну, называемому «белком Смита» или «белком В и В', ассоциированным с малым ядерным рибонуклеопротейном», который у человека кодируется геном SNRPB. SmB/B' может также иметь следующие обозначения: COD, SNRPB1, snRNP-B, CCMS и малые ядерные рибонуклеопротейновые полипептиды В и В1.

Белок, кодируемый геном SNRPB, является одним из нескольких ядерных белков, которые являются общими для малых рибонуклеопротейновых частиц U1, U2, U4/U6 и U5 (snRNP). Эти snRNP участвуют в сплайсинге пре-мРНК, и кодируемый ими белок может также играть определенную роль в сплайсинге пре-мРНК или в образовании структуры snRNP. Для этого гена были обнаружены два варианта транскрипта, кодирующие различные изоформы (В и В').

Антигены Sm и ядерного рибонуклеопротейна (RNP) представляют собой комплекс частиц, состоящий из малых ядерных РНК (U-РНК) и белков. Этот комплекс также называют экстрагируемыми ядерными антигенами (ENA), поскольку он растворяется в физиологическом растворе. Аутоантитела к этим антигенам встречаются при системной красной волчанке и при смешанном заболевании соединительной ткани.

Sm (белок Смита) и родственные ядерные рибонуклеопротейны (nRNP) являются мишенями для аутоантител при СКВ. Эти антигены присутствуют в субклеточных органеллах, называемых сплайсосомами, которые состоят из пептидов, содержащих

малые РНК. Антитела к Sm присутствуют у 15-30% пациентов с СКВ, но они являются в высокой степени специфичными для СКВ. Они встречаются чаще (60%) у молодых чернокожих женщин с СКВ. Эти антитела почти никогда не встречаются у здоровых людей или у пациентов с другими заболеваниями. Антитела против Sm не следует путать с антителами против антигена гладких мышц, обнаруженными при аутоиммунном заболевании печени.

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется наличием различных аутоантител, направленных против большого количества внутриклеточных антигенов. Среди различных аутоантигенных кандидатов, которые распознаются аутоантителами при СКВ, антигены Sm малого ядерного рибонуклеопротеинового комплекса U-1 считаются патогномоничными для СКВ. Антитела к этим аутоантигенам являются легко различимыми, а поэтому могут быть частью критериев классификации СКВ, разработанной членами Американской коллегии ревматологов (ACR).

Адоптивная клеточная терапия

Настоящее изобретение относится к способам получения клеток для адоптивной клеточной терапии, к способам лечения индивидуумов этими клетками и к клеткам как таковым.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие связывающий белок согласно изобретению, используют для трансфекции/трансдукции клетки-хозяина (например, клетки Treg) для их применения в терапии путем адоптивного переноса.

В альтернативных вариантах осуществления изобретения, один или более пептидов согласно изобретению используют для активации и/или увеличения популяции Т-клеток в целях получения Т-клеток (например, Treg-клеток), обладающих специфичностью к этим пептидам.

Были описаны достижения в секвенировании TCR (например, Robins et al, Blood 114:4099, 2009; Robins et al, Sci. Translat. Med. 2:47ra64, 2010; Robins et al, (Sept. 10) J. Imm. Meth. Epub ahead of print, 2011; Warren et al, Genome Res. 21:790, 2011), и эти достижения могут быть использованы при практическом применении вариантов осуществления изобретения. Аналогичным образом, были описаны способы трансфекции/трансдукции Т-клеток нужными нуклеиновыми кислотами (см. например, публикацию заявки на патент США № US 2004/0087025), которые включают процедуры адоптивного переноса с использованием Т-клеток с желаемой антигенной специфичностью (см., например, Schmitt et al, Hum. Gen. 20:1240, 2009; Dossett et al, Mol. Ther. 77:742, 2009; Till et al, Blood 77:2261, 2008; Wang et al, Hum. Gene Ther. 75:712, 2007; Kuball et al, Blood 709:2331, 2007; US 2011/0243972; US 2011/0189141; Chen et al, Ann. Rev. Immunol. 25:243, 2007), и предполагается, что эти методы должны быть адаптированы к раскрытым здесь вариантам осуществления изобретения на основе представленного здесь описания, включая варианты, относящиеся к связывающим белкам согласно изобретению.

Популяция клеток, включающая регуляторные Т-клетки (Treg), может быть получена из любого источника, в котором существуют Treg-клетки, такого как периферическая кровь, тимус, лимфатические узлы, селезенка и костный мозг.

Популяция клеток, содержащая Treg-клетки, также может быть получена из смешанной популяции Т-клеток или из популяции обычных Т-клеток. Как описано в настоящей заявке, смешанная популяция или обычные Т-клетки могут быть подвергнуты контактированию с пептидом согласно изобретению для повышения специфичности Sm-антигена в Т-клетках. Альтернативно, смешанная популяция или обычные Т-клетки могут быть трансдуцированы нуклеиновой кислотой, кодирующей связывающий белок согласно изобретению. Затем Т-клетки могут быть превращены в клетки Treg с применением стандартных методов, известных специалистам в данной области, для получения клеток Treg. В некоторых вариантах осуществления изобретения, смешанную популяцию Т-клеток или обычные Т-клетки культивируют в условиях, обеспечивающих повышенную экспрессию TGF-бета, Foxp3. Такая процедура включает культивирование клеток с анти-CD3/анти-CD28 антителами; ингибирование CDK8/19 в присутствии высоких доз IL-2, TGF-бета и рапамицина. В других вариантах осуществления изобретения, превращенные или обогащенные популяции регуляторных Т-клеток являются стабилизированными (например, посредством контактирования клеток с витамином С или с другим агентом для стабилизации Tregs).

Treg-клетки, используемые для инфузии (или Tconv или смешанная популяция Т-клеток, используемых для получения Treg), могут быть выделены у аллогенного донора, а предпочтительно HLA-совместимого донора, или у индивидуума, у которого было диагностировано состояние, ассоциированное с аномальным, нежелательным или каким-либо иным неадекватным иммунным ответом на белок Смита. Предпочтительное состояние представляет собой СКВ.

Т-клетки могут быть также получены путем дифференцировки индуцированных плюрипотентных клеток (iPSC) или эмбриональных стволовых клеток, а предпочтительно линии эмбриональных стволовых клеток. Специалист в данной области должен быть знаком со стандартными методами получения клеток Treg из стволовых клеток, включая iPSC. Примеры этих методик описаны Hague et al., (2012) J. Immunol., 189: 2338-36; и Hague et al., (2019) JCI Insight, 4: pii 126471).

Более того, при использовании смешанной популяции Т-клеток, специалист в данной области должен быть знаком со стандартными способами выделения субпопуляции Т-клеток, которые представляют собой CD4⁺CD25⁺-Т-клетки (Treg-клетки). Так, например, CD4⁺CD25⁺-Т-клетки (Treg-клетки) могут быть получены из биологического образца, взятого у индивидуума, путем негативного и позитивного иммунологического отбора и клеточного сортирования.

В любом способе согласно изобретению, клетки Treg, культивированные в присутствии нуклеиновой кислоты или вектора, могут быть перенесены тому же индивидууму, от которого они были получены. Другими словами, клетки, используемые в

способе согласно изобретению, могут быть аутологичными клетками, то есть, они могут быть получены от индивидуума, страдающего патологическим состоянием, которое должно быть излечено или предотвращено. Альтернативно, клетка может быть аллогенно перенесена другому индивидууму. Предпочтительно, клетка является аутологичной для индивидуума в способе лечения или профилактики заболевания у индивидуума.

Используемый здесь термин «*ex vivo*» или «*терапия ex vivo*» относится к терапии, при которой клетки получают от пациента или подходящего альтернативного источника, такого как подходящий аллогенный донор, и модифицируют так, чтобы модифицированные клетки могли быть использованы для лечения заболевания, которое будет ослаблено за счет терапевтического эффекта, достигаемого с использованием модифицированных клеток. Лечение включает введение или повторное введение модифицированных клеток пациенту. Преимущество терапии *ex vivo* заключается в возможности обеспечить пациенту пользу от такого лечения без каких-либо нежелательных побочных эффектов.

Термин «введенный» относится к введению индивидууму терапевтически эффективной дозы вышеупомянутой композиции, включая соответствующие клетки. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается доза, вызывающая желательные эффекты. Точная доза будет зависеть от цели лечения и может быть определена специалистом в данной области с применением известных методов. Как известно специалистам в данной области и как описано выше, могут потребоваться корректировки для системной доставки по сравнению с локальной доставкой в зависимости от возраста пациента, его массы тела, общего состояния здоровья, пола, режима питания, времени введения, взаимодействия с лекарственными средствами и тяжести состояния, и это может быть установлено с помощью рутинных экспериментов, известных специалистам в данной области.

«Обогащенная» или «очищенная» популяция клеток представляет собой увеличение отношения определенных клеток к другим клеткам, например, по сравнению с клетками, обнаруженными в организме индивидуума, или по сравнению с соотношением до воздействия пептида, нуклеиновой кислоты или вектора согласно изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения, в обогащенной или очищенной популяции клеток, конкретные клетки включают по меньшей мере 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95% или 99% от общей популяции клеток. Популяция клеток может быть определена с использованием одного или более маркеров клеточной поверхности и/или по их свойствам.

Клетки Трег, которые экспрессируют связывающий белок согласно изобретению, могут быть введены индивидууму любым способом, включая, например, инъекцию, инфузию, осаждение, имплантацию, пероральный прием или местное введение или любую их комбинацию. Инъекции могут быть, например, внутривенными, внутримышечными, интрадермальными, подкожными или внутрибрюшинными, а предпочтительно внутривенными. Одна или более доз могут быть введены в течение

определенного периода времени в зависимости от состояния, его тяжести и общего состояния здоровья индивидуума, что может быть определено специалистом в данной области без излишнего экспериментирования. Инъекции могут быть сделаны в несколько участков.

Введение клеток Treg может быть осуществлено отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Каждая доза может включать приблизительно 10×10^3 CD8⁺-Т-клеток, 20×10^3 клеток, 50×10^3 клеток, 100×10^3 клеток, 200×10^3 клеток, 500×10^3 клеток, 1×10^6 клеток, 2×10^6 клеток, 20×10^6 клеток, 50×10^6 клеток, 100×10^6 клеток, 200×10^6 , 500×10^6 , 1×10^9 клеток, 2×10^9 клеток, 5×10^9 клеток, 10×10^9 клеток и т.п. Частота введения может составлять, например, один раз в неделю, два раза в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в месяц, один раз в два месяца, один раз в три месяца, один раз в четыре месяца, один раз в пять месяцев, один раз в шесть месяцев и т.п. Общее количество дней, в которые осуществляют введение, может составлять один день, 2 дня или 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 дней и т.п. Следует отметить, что любое данное введение может включать две или более инъекций в один и тот же день. По меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 99% введенных Treg-клеток обладают по меньшей мере одним свойством Treg-клеток.

Пептиды

Настоящее изобретение относится к пептидам, происходящим от белка Смита, которые могут связываться с HLA-DR15, а в частности, с молекулой HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01, и индуцировать пролиферацию CD4⁺-Т-клеток. Эти пептиды находят особое применение в иммунотерапии для лечения состояния, ассоциированного с aberrантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита. Предпочтительно состояние представляет собой СКВ.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к пептиду, содержащему, по существу состоящему или состоящему из аминокислотной последовательности или последовательности, эквивалентной остаткам 1-15 или 58-72 белка SmB/B'. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmB' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В другом варианте осуществления изобретения, пептид содержит аминокислотную последовательность, или состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4.

В любом аспекте изобретения, пептид согласно изобретению способен связываться или образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, при этом, предпочтительной молекулой HLA-DR15 является молекула HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01.

Кроме того, настоящее изобретение относится к пептидам, происходящим от белка Смита, которые могут связываться с HLA-DR3, а в частности, с молекулой HLA-

DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01, и индуцировать пролиферацию CD4⁺-Т-клеток. Эти пептиды находят особое применение в иммунотерапии для лечения состояния, ассоциированного с aberrантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита. Предпочтительно состояние представляет собой СКВ.

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, по существу состоящему или состоящему из аминокислотной последовательности или последовательности, эквивалентной остаткам 7-21 белка SmB/B', или к пептиду, содержащему аминокислотную последовательность, по существу состоящему или состоящему из аминокислотной последовательности или последовательности, эквивалентной остаткам 78-92 белка SmD1. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmB' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, где предпочтительно пептид содержит аминокислотную последовательность, состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 259. В одном варианте осуществления изобретения, белок SmD1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260, где предпочтительно пептид содержит аминокислотную последовательность, состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 258.

В любом аспекте изобретения, пептид согласно изобретению способен связываться или образовывать комплекс с молекулой HLA-DR3, где предпочтительной молекулой HLA-DR3 является молекула HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01.

Термин «пептид» включает пептид, полипептид или белок или их части. Пептид может быть гликозилированным или негликозилированным и/или может содержать ряд других молекул, например, слитых, связанных, соединенных или иным образом ассоциированных с белком, таких как аминокислоты, липиды, углеводы или другие пептиды, полипептиды или белки. В дальнейшем, термин «пептид» будет включать пептид, содержащий последовательность аминокислот, а также пептид, связанный с другими молекулами, такими как аминокислоты, липиды, углеводы или другие пептиды, полипептиды или белки.

«Производные» включают фрагменты, части и варианты, выделенные из природных, синтетических или рекомбинантных источников, включая слитые белки. Части или фрагменты включают, например, активные области рассматриваемого пептида. Производные могут быть получены путем инсерции, делеции или замены аминокислот. Производные аминокислотных инсерций включают слияния амино- и/или карбоксильных концов, а также инсерции внутри последовательности одной или более аминокислот. Варианты аминокислотной последовательности с инсерцией представляют собой варианты, в которых один или более аминокислотных остатков вводят в заранее определенный сайт в белке, хотя случайная инсерция также возможна при соответствующем скрининге полученного продукта. Делеционные варианты характеризуются удалением одной или более аминокислот из последовательности.

Варианты с аминокислотными заменами представляют собой варианты, в которых по меньшей мере один остаток в последовательности был удален, а на его место был введен другой остаток. Примерами вариантов аминокислотных замен являются консервативные аминокислотные замены. Консервативные аминокислотные замены обычно включают замены в следующих группах: глицин и аланин; валин, изолейцин и лейцин; аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; аспарагин и глутамин; серин и треонин; лизин и аргинин; и фенилаланин и тирозин. Дополнения к аминокислотным последовательностям включают слияния с другими пептидами, полипептидами или белками. В одном варианте осуществления изобретения, цистеиновые остатки заменены серином, как показано в настоящем описании.

Под химическими и функциональными эквивалентами рассматриваемого пептида следует понимать молекулы, обладающие любой одной или более функциональными активностями этих молекул, и они могут быть выделены из любого источника, например, они могут быть химически синтезированы или идентифицированы с помощью скрининга, такого как скрининг натуральных продуктов.

Рассматриваемые здесь аналоги включают, но не ограничиваются ими, модификацию боковых цепей, включение неприродных аминокислот и/или их производных во время синтеза пептидов, полипептидов или белков, а также использование сшивающих агентов и применение других способов, которые сообщают белковым молекулам или их аналогам конформационные затруднения.

Примерами модификаций боковых цепей, рассматриваемых в настоящей заявке, являются модификации аминокислот, такие как восстановительное алкилирование посредством реакции взаимодействия с альдегидом с последующим восстановлением под действием NaBH_4 ; амидирование метилацетимидатом; ацилирование ангидридом уксусной кислоты; карбамоилирование аминокислот цианатом; тринитробензилирование аминокислот 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS); ацилирование аминокислот ангидридом янтарной кислоты и ангидридом тетрагидрофталевой кислоты; и пиридоксильное метилирование лизина пиридоксаль-5-фосфатом с последующим восстановлением под действием NaBH_4 .

Гуанидиновая группа аргининовых остатков может быть модифицирована посредством образования продуктов гетероциклической конденсации с такими реагентами, как 2,3-бутандион, фенилглиоксаль и глиоксаль. Карбоксильная группа может быть модифицирована путем активации карбодиимида посредством образования О-ацелизомочевина с последующей дериватизацией, например, до соответствующего амида. Сульфгидрильные группы могут быть модифицированы такими способами, как карбоксиметилирование йодоуксусной кислотой или йодацетамидом; окисление пермуравьиной кислоты до цистеиновой кислоты; образование смешанных дисульфидов с другими тиоловыми соединениями; реакция взаимодействия с малеимидом, ангидридом малеиновой кислоты или другим замещенным малеимидом; образование производных ртути с использованием 4-хлорбензоата ртути, 4-хлорфенилсульфоната ртути, хлорида

фенилртути, 2-хлорртуть-4-нитрофенола и других ртутных соединений; карбамоилирование цианатом при щелочном pH. Триптофановые остатки могут быть модифицированы, например, окислением N-бромсукцинимидом или алкилированием индольного кольца 2-гидрокси-5-нитробензилбромидом или сульфенилгалогенидами. С другой стороны, тирозиновые остатки могут быть модифицированы нитрованием тетранитрометаном с образованием производного 3-нитротирозина.

Модификация имидазольного кольца гистидинового остатка может быть осуществлена посредством алкилирования производными иодуксусной кислоты или N-карбоэтоксилирования диэтилпиروкарбонатом.

Примеры включения неприродных аминокислот и производных во время синтеза белка включают, помимо прочего, использование норлейцина, 4-аминомасляной кислоты, 4-амино-3-гидрокси-5-фенилпентановой кислоты, 6-аминогексановой кислоты, трет-бутилглицина, норвалина, фенилглицина, орнитина, саркозина, 4-амино-3-гидрокси-6-метилгептановой кислоты, 2-тиенилаланина и/или D-изомеров аминокислот.

Сшивающие агенты могут быть использованы, например, для стабилизации трехмерных конформаций с использованием гомобифункциональных сшивающих агентов, таких как бифункциональные имидоэфиры, имеющие спейсерные группы $(CH_2)_n$, где $n=1-6$, глутаральдегид, N-гидроксисукцинимидоэфиры и гетеро- бифункциональные реагенты, которые обычно содержат реагирующий с амином фрагмент, такой как N-гидроксисукцинимид, и другой фрагмент, специфически реагирующий с определенной группой.

Структуры пептида согласно изобретению могут быть модифицированы для различных целей, таких как повышение растворимости, усиление терапевтической или профилактической эффективности, повышение стабильности или повышение устойчивости к протеолитическому расщеплению. Может быть получен модифицированный пептид, в котором аминокислотная последовательность была модифицирована, например, путем замены, делеции или добавления аминокислот для модификации иммуногенности. Аналогичные компоненты могут быть добавлены к пептидам согласно изобретению для получения того же результата.

Так, например, пептид может быть модифицирован так, чтобы он обладал способностью индуцировать анергию Т-клеток. В этом случае, остатки, играющие важную роль в связывании с Т-клеточным рецептором, могут быть определены с применением известных методов (например, путем замены каждого остатка и определения наличия или отсутствия реактивности Т-клеток). В одном примере показано, что остатки, которые необходимы для взаимодействия с Т-клеточным рецептором, могут быть модифицированы путем замены незаменимой аминокислоты другим, предпочтительно аналогичным аминокислотным остатком (консервативная замена), присутствие которого, как показано, изменяет реактивность Т-клеток или функционирование Т-клеток. Кроме того, аминокислотные остатки, которые не играют важной роли во взаимодействии с Т-клеточным рецептором, могут быть модифицированы путем замены другой

аминокислотой, включение которой может затем изменить реактивность Т-клеток или функционирование Т-клеток, но не устраняет, например, связывание с соответствующими белками МНС.

Примеры консервативных замен подробно описаны ниже и включают:

Исходный остаток	Примеры замен
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Такие модификации могут приводить к получению молекул, подпадающих под определение «мутантов» рассматриваемого пептида, как определено в настоящей заявке. Термин «мутанты» следует понимать как пептиды, которые обладают одним или более структурными признаками или функциональными активностями, которые отличаются от признаков или активностей немутантного пептидного аналога.

Пептиды согласно изобретению также могут быть модифицированы для включения одного или более полиморфизмов, возникающих в результате природной аллельной вариации, и D-аминокислоты, неприродные аминокислоты или аналоги аминокислот могут быть заменены в пептидах для получения модифицированных пептидов, которые входят в объем настоящего изобретения. Пептиды также могут быть модифицированы путем их конъюгирования с полиэтиленгликолем (ПЭГ) известными методами. Также могут быть добавлены репортерные группы для облегчения очистки и потенциального

повышения растворимости пептидов согласно изобретению. Другие хорошо известные типы модификации, включая инсерцию специфических сайтов расщепления эндопротеазой, добавление функциональных групп или замену гидрофобных остатков менее гидрофобными остатками, а также сайт-направленный мутагенез ДНК, кодирующей пептиды согласно изобретению, также могут быть использованы для введения модификаций, которые могут оказаться полезными для различных целей. Различные модификации пептидов согласно изобретению, которые были упомянуты выше, упоминаются лишь в качестве примера и предназначены только для указания на широкий диапазон модификаций, которые могут быть осуществлены.

Пептиды согласно изобретению могут быть получены рекомбинантными методами или методами химического синтеза. В соответствии со своим предпочтительным аспектом, настоящее изобретение относится к рекомбинантному пептиду или к его мутанту, который преимущественно обладает способностью иммунологически реагировать с Т-клетками, взятыми у индивидуумов с аутореактивностью белка Смита, который экспрессируется посредством экспрессии в клетке-хозяине, трансформированной вектором, кодирующим пептидную последовательность согласно изобретению. Пептид может быть подвергнут слиянию с другим пептидом, полипептидом или белком. Альтернативно, пептид может быть получен методами химического синтеза, такими как метод твердофазного синтеза Меррифилда. Кроме того, хотя синтетические пептиды с приведенной выше последовательностью представляют собой предпочтительный вариант осуществления изобретения, однако, настоящее изобретение также распространяется и на биологически чистые препараты встречающихся в природе пептидов или их фрагментов. Термин «биологически чистый» относится к препарату, процентное содержание которого составляет по меньшей мере приблизительно 60%, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 70%, или предпочтительно по меньшей мере приблизительно 80% и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90% или более как было определено по массе, активности или по другим подходящим параметрам.

Нуклеиновые кислоты и векторы

В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к композиции молекулы нуклеиновой кислоты, содержащей одну или более молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих последовательность или комплементарных последовательности, кодирующей связывающие белки и пептиды согласно изобретению или их производные, гомологи или аналоги. Молекулы нуклеиновой кислоты согласно изобретению могут быть использованы для получения связывающего белка или пептида согласно изобретению или использованы для клеточной терапии в целях лечения заболевания или состояния, описанного в настоящей заявке.

Термин «конструкция» относится к любому полинуклеотиду, который содержит молекулу рекомбинантной нуклеиновой кислоты. Конструкция может присутствовать в векторе (например, в бактериальном векторе, вирусном векторе) или может быть интегрирована в геном. «Вектор» представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты,

которая способна переносить другую молекулу нуклеиновой кислоты. Векторы могут представлять собой, например, плазмиды, космиды, вирусы, РНК-вектор или линейную или кольцевую молекулу ДНК или РНК, которая может включать хромосомные, нехромосомные, полусинтетические или синтетические молекулы нуклеиновой кислоты. Примерами векторов являются векторы, которые способны к автономной репликации (эписомный вектор) или к экспрессии молекул нуклеиновой кислоты, с которыми они связаны (экспрессионные векторы).

Вирусные векторы включают ретровирус, аденовирус, парвовирус (например, аденоассоциированные вирусы), коронавирусы, вирусы с минус-цепью РНК, такие как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, вирус кори и вирус Сендая), вирусы с плюс-цепью РНК, такие как пикорнавирус и альфавирус, и вирусы с двухцепочечной ДНК, включая аденовирус, вирус герпеса (например, вирус простого герпеса типов 1 и 2, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус) и поксвирус (например, вирус осповакцины, оспы домашних птиц и оспы канареек). Другие вирусы включают, например, вирус Норуолк, тогавирус, флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают вирус птичьего лейкоза-саркомы, вирусы млекопитающих С-типа, В-типа, D-типа, вирусы группы HTLV-BLV, лентивирус, спумавирус (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, In *Fundamental Virology*, Third Edition, B. N. Fields et al., Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996).

Используемый здесь термин «лентивирусный вектор» означает лентивирусные векторы на основе ВИЧ для доставки генов, которые могут быть интегрирующимися или не интегрирующимися, могут иметь относительно большую емкость упаковки и могут инфицировать ряд клеток различных типов. Лентивирусные векторы обычно продуцируются после временной трансфекции трех или более плазмид (упаковки, образования оболочки и переноса) в клетки-продуценты. Подобно ВИЧ, лентивирусные векторы проникают в клетку-мишень посредством взаимодействия поверхностных гликопротеинов вируса с рецепторами на поверхности клетки. При проникновении, вирусная РНК подвергается обратной транскрипции, которая опосредована вирусным комплексом обратной транскриптазы. Продуктом обратной транскрипции является двухцепочечная линейная вирусная ДНК, которая является субстратом для интеграции вируса в ДНК инфицированных клеток.

В любом аспекте изобретения, вектор согласно изобретению может содержать любой из нескольких или все из следующих элементов:

- промотор EF1 α (альфа);
- последовательность вырезания рибосомы 2A;
- посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE);
- элемент для трансляции переменного домена β -цепи TCR (V β или V-бета) перед переменным доменом α -цепи (TCR) (V α или V-альфа); или

элемент для трансляции вариабельной цепи β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) перед вариабельной цепью α -цепи (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа).

Предпочтительно, вектор представляет собой лентивирусный вектор. Еще более предпочтительно, лентивирусный вектор имеет любой один или более или все признаки, показанные на Фигуре 4.

Термин «функционально связанный» относится к ассоциации двух или более молекул нуклеиновой кислоты на одном фрагменте нуклеиновой кислоты, так что функция одной влияет на функцию другой. Так, например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он способен влиять на экспрессию этой кодирующей последовательности (то есть, кодирующая последовательность находится под транскрипционным контролем промотора). «Несвязанный» означает, что ассоциированные генетические элементы тесно не связаны друг с другом и функция одного элемента не влияет на функцию другого элемента.

Используемый здесь термин «экспрессионный вектор» относится к конструкции ДНК, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, которая функционально связана с подходящей регуляторной последовательностью, способной влиять на экспрессию молекулы нуклеиновой кислоты в подходящем хозяине. Такие регуляторные последовательности включают промотор для осуществления транскрипции, необязательную операторную последовательность для регуляции такой транскрипции, последовательность, кодирующую подходящие сайты связывания мРНК с рибосомой, и последовательности, которые регулируют терминацию транскрипции и трансляции. Вектор может представлять собой плазмиду, фаговую частицу, вирус или просто потенциальную геномную вставку. После трансформации в подходящего хозяина, вектор может реплицироваться и функционировать независимо от генома хозяина или может, в некоторых случаях, интегрироваться в сам геном. В настоящем описании, термины «плазида», «экспрессионная плазида», «вирус» и «вектор» часто используются как синонимы.

Используемый здесь термин «экспрессия» относится к процессу, посредством которого полипептид продуцируется на основе кодирующей последовательности молекулы нуклеиновой кислоты, такой как ген. Этот процесс может включать транскрипцию, посттранскрипционную регуляцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную регуляцию, посттрансляционную модификацию или любую их комбинацию.

Термин «введенный», если он относится к введению молекулы нуклеиновой кислоты в клетку, означает «трансфекцию», «трансформацию» или «трансдукцию» и включает введение молекулы нуклеиновой кислоты в эукариотическую или прокариотическую клетку, где молекула нуклеиновой кислоты может быть включена в геном клетки (например, в хромосому, плазмиду, пластиду или митохондриальную ДНК), преобразована в автономный репликон или временно экспрессирована (например, трансфицированная мРНК).

Используемый здесь термин «гетерологичная» или «экзогенная» молекула, конструкция или последовательность нуклеиновой кислоты относится к молекуле нуклеиновой кислоты или к части молекулы нуклеиновой кислоты, которая не является нативной для клетки-хозяина, но может быть гомологичной молекуле нуклеиновой кислоты или части молекулы нуклеиновой кислоты клетки-хозяина. Источником гетерологичной или экзогенной молекулы, конструкции или последовательности нуклеиновой кислоты может быть источник, происходящий от другого рода или вида. В некоторых вариантах осуществления изобретения, молекулу гетерологичной или экзогенной нуклеиновой кислоты (то есть, неэндогенную или нативную) добавляют к клетке-хозяину или к геному хозяина, например, путем конъюгирования, трансформации, трансфекции, электропорации или т.п., при этом, добавленная молекула может интегрироваться в геном хозяина или существовать в виде внехромосомного генетического материала (например, в виде плазмиды или другой формы самореплицирующегося вектора) и может присутствовать во множестве копий. Кроме того, термин «гетерологичный» относится к ненативному ферменту, белку или другой активности, кодируемой экзогенной молекулой нуклеиновой кислоты, введенной в клетку-хозяина, даже если клетка-хозяин кодирует гомологичный белок или активность.

Как описано в настоящей заявке, более, чем одна гетерологичная или экзогенная молекула нуклеиновой кислоты может быть введена в клетку-хозяина в виде отдельных молекул нуклеиновой кислоты, в виде множества индивидуально регулируемых генов, в виде полицистронной молекулы нуклеиновой кислоты, в виде одиночной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей слитый белок или любой их комбинации. Так, например, как описано в настоящей заявке, клетка-хозяин может быть модифицирована для экспрессии двух или более гетерологичных или экзогенных молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих нужный TCR, специфичный к антигенному пептиду WT-1 (например, TCR- α и TCR- β). Если две или более экзогенных молекул нуклеиновой кислоты вводят в клетку-хозяина, то подразумевается, что две или более экзогенные молекулы нуклеиновой кислоты могут быть введены в виде одной молекулы нуклеиновой кислоты (например, в одном векторе), в отдельных векторах, интегрированных в хромосому хозяина в одном или более сайтах или в любой их комбинации. Количество упомянутых молекул гетерологичных нуклеиновых кислот или активностей белков относится к количеству кодирующих молекул нуклеиновых кислот или количеству активностей белков, но не к количеству отдельных молекул нуклеиновых кислот, введенных в клетку-хозяина.

Используемый здесь термин «эндогенный» или «нативный» относится к гену, белку или активности, которые обычно присутствуют в клетке-хозяине. Кроме того, ген, белок или активность, которые были мутированы, сверхэкспрессированы, перемешаны, дублированы или каким-либо иным образом изменены по сравнению с родительским геном, белком или активностью, по-прежнему считаются эндогенными или нативными для этой конкретной клетки-хозяина. Так, например, эндогенная регуляторная

последовательность первого гена (например, промотор, последовательности аттенуации трансляции) может быть использована для изменения или регуляции экспрессии второго нативного гена или молекулы нуклеиновой кислоты, при этом, экспрессия или регуляция второго нативного гена или молекулы нуклеиновой кислоты отличается от нормальной экспрессии или регуляции в родительской клетке.

Термин «гомологичный» или «гомолог» относится к молекуле или активности, обнаруживаемой в клетке-хозяине, в определенном виде или в штамме или происходящей от нее. Так, например, гетерологичная или экзогенная молекула нуклеиновой кислоты может быть гомологична нативному гену клетки-хозяина и может, но необязательно, иметь измененный уровень экспрессии, другую последовательность, измененную активность или любую их комбинацию.

Используемый здесь термин «идентичность последовательностей» относится к проценту аминокислотных остатков в одной последовательности, которые идентичны аминокислотным остаткам в другой эталонной полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения пробелов, если это необходимо для достижения максимального процента идентичности последовательностей без каких-либо консервативных замен, введенных в процессе определения идентичности последовательностей. Значения идентичности последовательностей в процентах могут быть получены с помощью программного обеспечения NCBI BLAST2.0, как определено Altschul et al. (1997) «Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs», *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402, при этом, параметры установлены как значения по умолчанию.

Используемый здесь термин «хозяин» относится к клетке (например, к клетке Treg) или к микроорганизму, предназначенному для генетической модификации молекулой гетерологичной или экзогенной нуклеиновой кислоты в целях получения представляющего интерес полипептида (например, высокоаффинного анти-WT-1 TCR или анти-WT-1 TCR с еще более высокой аффинностью). В некоторых вариантах осуществления изобретения, клетка-хозяин может, но необязательно, уже иметь другие генетические модификации или может быть модифицирована для включения других генетических модификаций, которые сообщают желаемые свойства, связанные или не связанные с биосинтезом гетерологичного или экзогенного белка (например, включение детектируемого маркера; делецию, модификацию или усечение эндогенного TCR; повышение экспрессии костимулирующего фактора). В некоторых вариантах осуществления изобретения, клетки-хозяева генетически модифицируют для экспрессии белка или слитого белка, который модулирует иммунную передачу сигнала в клетке-хозяине, например, для стимуляции выживания и/или размножения модифицированной клетки (см., например, иммуномодулирующие слитые белки в заявке WO 2016/141357, которая в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки).

Молекула нуклеиновой кислоты может быть лигирована с экспрессионным вектором, способным экспрессироваться в прокариотической клетке (например, в *E. coli*)

или в эукариотической клетке (например, в дрожжевых клетках, клетках грибов, клетках насекомых, клетках млекопитающих или в растительных клетках). Молекула нуклеиновой кислоты может быть лигирована, слита или каким-либо иным образом связана с молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей другой элемент, такой как, например, сигнальный пептид. Эта молекула может также содержать дополнительную информацию о нуклеотидной последовательности, слитую, связанную или каким-либо иным образом связанную с ней, либо на 3'-, либо на 5'-концевой части, либо на 3'- и 5'-концевой части. Молекула нуклеиновой кислоты также может быть частью вектора, такого как экспрессионный вектор. Последний вариант осуществления изобретения облегчает получение рекомбинантных форм связывающего белка или пептида согласно изобретению.

Такие нуклеиновые кислоты могут быть использованы для рекомбинантного получения связывающих белков или пептидов согласно изобретению или содержащих их белков путем встраивания в соответствующий вектор и трансфекции в подходящую клеточную линию. Такие экспрессионные векторы и линии клеток-хозяев также составляют аспект изобретения.

При получении пептидов рекомбинантными методами, клетки-хозяева, трансформированные нуклеиновой кислотой, имеющей последовательность, кодирующую связывающий белок или пептид согласно изобретению, или функциональный эквивалент последовательности нуклеиновой кислоты, культивируют в среде, подходящей для культивирования конкретных клеток. Затем связывающие белки или пептиды могут быть очищены из среды для культивирования клеток, клеток-хозяев или тех и других с применением методов, хорошо известных специалистам в данной области, таких как ионообменная хроматография, гель-фильтрация, ультрафильтрация, электрофорез или иммунологическая очистка с использованием антител, специфичных к связывающему белку или пептиду.

Нуклеиновые кислоты, кодирующие связывающие белки или пептиды согласно изобретению, могут быть экспрессированы в бактериальных клетках, таких как *E.coli*, в клетках насекомых, в дрожжах или в клетках млекопитающих, таких как клетки яичников китайского хомячка (СНО). Подходящие экспрессионные векторы, промоторы, энхансеры и другие элементы регуляции экспрессии описаны в руководстве Sambruck et al (1989). Другие подходящие экспрессионные векторы, промоторы, энхансеры и другие элементы экспрессии хорошо известны специалистам в данной области. Примеры подходящих экспрессионных векторов в дрожжах включают Yер Sec 1 (Balderi et al., 1987, Embo J., 6: 229-234); pMFa (Kurjan and Herskowitz, 1982, Cell., 30: 933-943); JRY88 (Schultz et al., 1987, Gene., 54: 113-123) и pYES2 (Invitrogen Corporation, San Diego, CA). Эти векторы находятся в свободном доступе в качестве бакуловирусов и экспрессионных систем млекопитающих. Так, например, бакуловирусная система является коммерчески доступной (ParMingen, San Diego, CA) для экспрессии в клетках насекомых, а вектор pMsg является коммерчески доступным (Pharmacia, Piscataway, NJ) для экспрессии в клетках

млекопитающих.

Для экспрессии в *E.coli*, подходящие экспрессионные векторы включают, среди прочего, pTrc (Amann et al., 1998, Gene., 69:301-315) pGex (Amrad Corporation, Melbourne, Australia); pMal (N.E. Biolabs, Beverly, MA); pRit5 (Pharmacia, Piscataway, NJ); pEt-11d (Novagen, Maddison, WI) (Jameel et al., 1990, J. Virol., 64:3963-3966) и pSem (Knapp et al., 1990, Bio Techniques., 8: 280-281). Использование pTRC и pEt-11d, например, приводит к экспрессии неслитого белка. Использование pMal, pRit5, pSem и pGex будет приводить к экспрессии белка или пептида, слитого с белком, связывающимся с мальтозой E (pMal), с белком A (pRit5), с усеченной галактозидазой (PSEM) или глутатион-S-трансферазой (pGex). Если связывающий белок или пептид экспрессируется в виде слитого белка, то особенно предпочтительно вводить сайт ферментативного расщепления на стыке слияния между белком-носителем и соответствующим пептидом. Затем, связывающий белок или пептид согласно изобретению могут быть выделены из слитого белка путем ферментативного расщепления в ферментативном сайте и биохимической очистки с применением обычных способов очистки белков и пептидов. Различные векторы также имеют различные промоторные области, обеспечивающие конститутивную или индуцибельную экспрессию или температурную индукцию. Кроме того, может оказаться целесообразным экспрессировать рекомбинантные пептиды в различных хозяевах *E. coli*, которые обладают измененной способностью расщеплять рекомбинантно экспрессированные белки. Альтернативно, может оказаться предпочтительным изменить последовательность нуклеиновой кислоты для использования кодонов, преимущественно используемых в *E. coli*, где такое изменение нуклеиновой кислоты не будет влиять на аминокислотную последовательность экспрессируемых белков.

Клетки-хозяева могут быть трансформированы для экспрессии нуклеиновых кислот согласно изобретению с применением обычных методов, таких как коприципитация фосфатом кальция или хлоридом кальция, трансфекция, опосредованная DEAE-декстраном, или электропорация. Подходящие способы трансформации клеток-хозяев можно найти в руководстве Sambruck et al. (1989) и в других лабораторных руководствах. Последовательность нуклеиновой кислоты согласно изобретению также может быть химически синтезирована с применением стандартных методик.

В дополнение к рекомбинантному получению пептидов согласно изобретению, нуклеиновые кислоты могут быть использованы в качестве зондов для экспериментальных целей или для очистки.

Состояния, подвергаемые лечению

Идентификация и синтез связывающих белков, пептидов, клеток, нуклеиновых кислот, векторов и композиций согласно изобретению, описанных в настоящей заявке, облегчает разработку ряда протоколов профилактического и терапевтического лечения для применения в отношении иммунных состояний, связанных с белком Смита. Это также облегчает разработку реагентов для их применения. Соответственно, следует отметить, что настоящее изобретение распространяется на применение пептидов или

функциональных производных, их гомологов или аналогов для терапевтического и/или профилактического лечения пациентов. Такие методы лечения включают, но не ограничиваются ими:

Введение рассматриваемых пептидов или клеток, экспрессирующих связывающие белки согласно изобретению, пациенту в качестве средства для десенсибилизации или индуцирования иммунологической толерантности. Это может быть достигнуто, например, путем индуцирования анергии или апоптоза Th2, регулируемой белком Смита. Могут быть также использованы протоколы лечения, которые основаны на введении определенных концентраций данной клетки, экспрессирующей связывающий белок, или введении пептида в соответствии с конкретной схемой для индуцирования толерантности. Такая методика может устранять гиперчувствительность к белку Смита или уменьшать тяжесть гиперчувствительности или чувствительности к белку Смита.

Предпочтительно, такие схемы лечения способны модифицировать Т-клеточный ответ или В- и Т-клеточный ответы у индивидуума, подвергаемого лечению. Как описано в настоящей заявке, модификация аутоиммунного ответа у индивидуума может быть определена как индуцирование либо невосприимчивости, либо снижения иммунитета к белку Смита или другому аутоантигену, что может быть определено в соответствии со стандартными клиническими процедурами. В частности, ожидается, что использование Sm-специфических Treg может индуцировать иммунную толерантность к аутоантигенам помимо белка Смита, поскольку иммуносупрессорные клетки, рекрутированные в результате терапии Sm-специфическими Treg (например, Treg и супрессорными клетками миелоидного происхождения), не обладают антиген-специфической иммуносупрессорной активностью, создающей толерантную среду для множества аутоантигенов.

Воздействие связывающих белков, пептидов, клеток, нуклеиновых кислот, векторов и композиций согласно изобретению на человека может вызвать толерантность или анергию соответствующих субпопуляций Т-клеток, в результате чего они становятся невосприимчивыми к белку Смита и другим аутоантигенам и не участвуют в стимуляции иммунного ответа при таком воздействии.

В одном варианте осуществления изобретения, указанный способ снижает чувствительность или индуцирует иммунологическую толерантность к белку Смита.

В другом варианте осуществления изобретения, указанная десенсибилизация или толерантность достигаются путем индуцирования анергии или апоптоза Т-клеток.

В еще одном варианте осуществления изобретения, указанная десенсибилизация или толерантность достигаются путем индуцирования активности клеток Treg, специфичных к белку Смита.

Термин «терапевтически эффективное количество» обычно относится к количеству клеток, экспрессирующих связывающий белок или пептид согласно изобретению, которое (i) является подходящим для лечения конкретного заболевания, состояния или расстройства, (ii) ослабляет, снижает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) задерживает появление

одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в настоящей заявке.

Используемый здесь термин «предупреждение» или «профилактика» относится по меньшей мере к снижению вероятности риска развития заболевания или расстройства (или предрасположенности к заболеванию или расстройству) (то есть, к возникновению по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания, которое еще не проявляется у человека, который может быть подвержен или предрасположен к заболеванию, но у которого еще не наблюдаются или не проявляются симптомы такого заболевания). Биологические и физиологические параметры для идентификации таких пациентов приводятся в настоящей заявке и также хорошо известны врачам.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения, способы согласно изобретению могут быть направлены на предотвращение или снижение тяжести, а также на ингибирование или минимизацию прогрессирования обострения или симптома заболевания или состояния, как описано в настоящей заявке. Таким образом, способы согласно изобретению применимы как в качестве лечения, так и в качестве профилактики.

Термины «лечение» или «терапии» индивидуума включают отсрочку, замедление, стабилизацию, излечение, устранение, облегчение, изменение, коррекцию, снижение тяжести, улучшение состояния, или полное устранение заболевания или состояния, или риска развития заболевания или состояния (или предрасположенности к такому заболеванию или состоянию). Термин «лечение» относится к любому показателю успеха в лечении или ослаблении СКВ и связанных с ней состояний, как описано в настоящей заявке, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как уменьшение тяжести; ремиссия; уменьшение скорости ухудшения здоровья; уменьшение тяжести состояния; стабилизация, уменьшение симптомов или улучшение переносимости состояния человеком; замедление скорости ухудшения функций или их снижение; снижение тяжести заболевания на конечной фазе; или улучшение физического или психического состояния индивидуума.

Также будет очевидно, что способы, описанные в настоящей заявке, могут быть применены в комбинации с существующими стандартными методами лечения/терапии СКВ. Квалифицированный специалист в данной области должен быть знаком с существующими стандартными подходами к лечению СКВ, включая, помимо прочего, использование стероидов, противомаларийных препаратов (гидроксихлорохина, хлорохина), иммунодепрессантов (азатиоприна, метотрексата, микофенолята мофетила, мукофеноловой кислоты, такролимуса, воклоспорина, циклоспорина), ингибиторов киназы (барицитиниба, тофацитиниба, упациитиниба) и биопрепаратов (белимумаба, ритуксимаба, анифролумаба, устекинумаба, обинотузумаба). Настоящее изобретение включает комбинации существующих стандартных подходов к лечению вместе с конкретными способами согласно изобретению.

Используемый здесь термин «индивидуум» предпочтительно относится к человеку. Хотя настоящее изобретение находит свое применение в медицине, однако, оно может

быть также применено в ветеринарии. Настоящее изобретение может быть применено для лечения домашних или сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, лошади и домашняя птица; для домашних питомцев, таких как кошки и собаки; и для животных в зоопарках. Следует отметить, что термины «субъект» и «индивидуум» являются синонимами и относятся к индивидууму, нуждающемуся в лечении в соответствии с настоящим изобретением.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой мультисистемное аутоиммунное заболевание. По меньшей мере 5 миллионов человек во всем мире страдают СКВ; 90% диагностированных составляют женщины, и у большинства из них, болезнь развивается в возрасте от 15 до 44 лет. В Австралии, СКВ диагностируют приблизительно у 1 из 1000 человек и такое заболевание наиболее часто встречается и тяжелее протекает у коренных австралийцев и австралийцев азиатского происхождения. Больные СКВ страдают хроническим иммуноопосредованным воспалительным поражением головного мозга, почек, сердца, легких, суставов, кожи и других органов, что приводит к заметному сокращению ожидаемой продолжительности жизни, о чем свидетельствует стандартизированный коэффициент смертности выше 3. В группе пациентов британского происхождения, средний возраст смертности у 14% пациентов, умерших во время наблюдения, составил всего 52 года. Чаще всего, клиническое течение характеризуется эпизодическими обострениями, которые связаны с нарастанием необратимых поражений органов и, как следствие, летальным исходом.

Другие формы волчанки включают дисковидную волчанку, волчанку, вызываемую лекарственными средствами, и неонатальную волчанку. Из них, системная красная волчанка (также известная как СКВ) является наиболее распространенной и тяжелой формой. Более тщательная классификация волчанки включает следующие типы, такие, как острая кожная красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, дисковидная красная волчанка (хроническая кожная), детская дисковидная красная волчанка, генерализованная дисковидная красная волчанка, локализованная дисковидная красная волчанка, красная волчанка, вызываемая обморожением (синдром Хатчинсона), синдром комплекса красной волчанки и плоского лишая, панникулит красной волчанки (глубокая красная волчанка), опухолевая красная волчанка, веррукозная красная волчанка (гипертрофическая красная волчанка), кожный муциноз волчанки, синдромы дефицита комплемента, красная волчанка, вызываемая лекарственными средствами, неонатальная красная волчанка и системная красная волчанка.

Кожная красная волчанка (ККВ) наблюдается в большинстве случаев СКВ и чаще всего наблюдается на коже, подверженной воздействию солнца, что проявляется в виде различных тяжелых, а в некоторых случаях, обезображивающих кожных высыпаний. Волчанка может проявляться как чисто кожная форма, также известная как неполная красная волчанка. Хотя все факторы, приводящие к развитию СКВ, и характер ее перемежающихся вспышек неизвестны, однако, очевидно, что воздействие солнечного света играет важную роль в обострении как системных, так и кожных заболеваний.

Из симптомов, общих для пациентов, у которых была диагностирована волчанка, почти все жаловались на боли в суставах и/или имели припухлость (например, артрит). При этом, часто поражаются суставы пальцев, кистей, запястий и коленей. Другие распространенные симптомы включают: плеврическую боль в груди, язвы в полости рта и носа, утомляемость, лихорадку без какой-либо другой причины, общий дискомфорт, беспокойство или плохое самочувствие (недомогание), выпадение волос, чувствительность к солнечному свету, кожную сыпь, то есть, сыпь в виде бабочки приблизительно у половины людей с СКВ, а также с рубцующимися «дисковидными» поражениями и увеличением лимфатических узлов. Квалифицированный специалист должен быть знаком с различными другими характерными проявлениями волчанки, включая, но не ограничиваясь ими: нефрит, поражение ЦНС, поражение крови, поражение желудочно-кишечного тракта и васкулит.

Используемый здесь термин «светочувствительность» или «аномальная светочувствительность» у индивидуума с ККВ или СКВ включает кожную сыпь, возникающую в результате необычной реакции на солнечный свет. Помимо кожной сыпи, которая может развиваться, воздействие солнца может вызвать у людей, страдающих волчанкой, повышенную активность заболевания с такими симптомами, как боли в суставах, слабость, утомляемость и лихорадка. Две трети людей с волчанкой имеют повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам, исходящим либо от солнечного света, либо от искусственного внутреннего освещения, такого как флуоресцентное освещение, либо от того и другого.

Композиции

Введение композиции согласно изобретению (называемой здесь «агентом») в форме фармацевтической композиции может быть осуществлено любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, агент представляет собой описанный здесь пептид, а предпочтительно пептид, содержащий последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 1-4, состоящий или по существу состоящий из этой последовательности. Предполагается, что агент в виде фармацевтической композиции обладает терапевтической активностью при его введении в определенном количестве, которое зависит от конкретного случая. Это количество может быть изменено в зависимости, например, от человека или животного, которому его вводят, и выбранного агента. При этом, может применяться широкий диапазон доз. Так, например, пациенту может быть введена доза приблизительно от 0,01 мкг до приблизительно 1 мг агента. Схемы введения доз могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Так, например, может быть введено несколько мелких доз ежедневно, еженедельно, ежемесячно или через другие подходящие интервалы времени, либо доза может быть пропорционально уменьшена в зависимости от ситуации. В другом примере, указанную композицию сначала вводят для индуцирования толерантности, а затем, при необходимости, вводят бустерные дозы композиции для поддержания толерантности. Эти бустерные дозы могут быть введены, например, ежемесячно, и их

можно вводить в течение любого периода времени, например, на протяжении всей жизни пациента.

Агент может быть введен подходящим способом, например, перорально, внутривенно (если он растворяется в воде), внутривнутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно, интрадермально (с использованием или без использования традиционной иглы или другого устройства для трансдермальной доставки), трансдермально, интраназально, подъязычно или посредством суппозитория или имплантации (например, с использованием молекул с медленным высвобождением). Предпочтительно, указанную композицию вводят интрадермально. Агент может быть введен в форме фармацевтически приемлемых нетоксичных солей, таких как кислотные аддитивные соли или комплексы металлов, например, с цинком, железом или т.п. (которые рассматриваются как соли, применяемые в целях, описанных в настоящей заявке). Примерами таких кислотных аддитивных солей являются гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, малеат, ацетат, цитрат, бензоат, сукцинат, малат, аскорбат, тартрат и т.п. Если активный ингредиент должен быть введен в форме таблетки, то такая таблетка может содержать связующее вещество, такое как трагакант, кукурузный крахмал или желатин; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота; и лубрикант, такой как стеарат магния. В случае введения пептида, композиция, содержащая указанный пептид, может быть приготовлена в форме липосомы или конъюгирована с наночастицами. Квалифицированный специалист должен быть знаком со стандартными методами приготовления пептидов для введения индивидууму, нуждающемуся в этом.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекций, включают стерильные водные растворы (если они растворяются в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций, либо они могут быть приготовлены в форме крема или другой формы, подходящей для местного применения. Эти препараты должны быть стабильными в условиях их приготовления и хранения и должны быть защищены от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и растительные масла. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, благодаря поддержанию требуемого размера частиц в случае диспергирования и с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Для сохранения изотоничности препарата с плазмой человека и, тем самым, предотвращения повреждения тканей, подходящими могут быть агенты, регулирующие тоничность. Обычно используемыми агентами, сообщающими тоничность, являются декстроза, трегалоза, глицерин и маннит. Другими вариантами, но используемыми реже, являются

глицерин и хлорид натрия. Во многих случаях, предпочтительно включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъеклируемых композиций может быть достигнуто путем включения в композиции агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций приготавливают путем включения активных соединений в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией путем фильтрации. Обычно, дисперсии приготавливают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и технология лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Если активные ингредиенты надлежащим образом защищены, то их можно вводить перорально, например, вместе с инертным разбавителем или быстро усваиваемым пищевым носителем, либо они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, либо они могут быть спрессованы в таблетки, либо они могут быть включены непосредственно в пищу. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть объединено с наполнителями и может быть использовано в форме таблеток для приема вовнутрь, трансбуккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 1 масс.% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от приблизительно 5 до приблизительно 80% по массе унифицированной дозы. Количество активного соединения в таких терапевтически приемлемых композициях должно быть таким, чтобы можно было получить подходящую дозу. Предпочтительные композиции или препараты согласно изобретению приготавливают таким образом, чтобы унифицированная лекарственная форма для перорального применения содержала приблизительно от 0,1 мкг до 1000 мкг активного соединения.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать нижеследующие компоненты: связующее, такое как камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; наполнители, такие как дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; лубрикант, такой как стеарат магния; и может быть добавлен подсластитель, такой как сахароза, лактоза или сахарин, или ароматизатор, такой как перечная мята, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Если лекарственная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, помимо веществ вышеуказанного типа, жидкий носитель. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве покрытий или для какой-либо другой

модификации физической формы унифицированной дозы. Так, например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Само собой разумеется, что любой материал, используемый при приготовлении любой лекарственной формы, должен быть фармацевтически чистым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное(ые) соединение(я) может (могут) быть включено(ы) в препараты и составы с замедленным высвобождением.

Фармацевтическая композиция может также содержать генетические молекулы, такие как вектор, способный трансфицировать клетки-мишени, где такой вектор несет молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую модулятор. Вектор может, например, представлять собой вирусный вектор.

Способы введения включают, но не ограничиваются ими, введение в дыхательные пути (например, интраназально или перорально с помощью аэрозоля), интратрахеальное введение, назофарингеальное введение, внутривенное введение, внутривенное введение, подкожное введение, внутримышечное введение, интрадермальное введение, трансдермальное введение, внутримышечное введение, внутриглазное введение, подоболочечное введение, интрацеребральное введение, интраназальное введение, введение путем инфузии, пероральное введение, ректальное введение, введение с помощью внутривенного капельного пластыря, введение путем имплантации и подъязычное введение. Предпочтительно, указанный способ введения представляет собой внутривенное, подкожное, интрадермальное, трансдермальное или интраназальное введение, а более предпочтительно, внутривенное введение.

В еще одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к композициям, определенным выше, для их использования в любом способе согласно изобретению.

Краткое описание аминокислотных и нуклеотидных последовательностей

Таблица 1: HLA-DR15-рестриктированные пептиды и TCR

Пептид/ белок	Описание	SEQ ID NO:	Аминокислотная или нуклеотидная последовательность
SmB/B' 1-15	Эпитоп	1	KMLQHIDYRMRCILQ
SmB/B' 58-72	Эпитоп	2	RVLGLVLLRGENLVS
SmB/B' 6-14	Коровый эпитоп	3	IDYRMRCIL
SmB/B' 62-70	Коровый эпитоп	4	LVLLRGENL

Белок SmB'	Последовательность зрелого белка	5	<u>KMLQHIDYRMRCILQDGRIFIGTFKA</u><u>FDK</u> <u>HMNLILCDCDEF</u><u>RKIKPKNSKQAERE</u><u>EKR</u> <u>VLGLVLLRGENLV</u><u>SMTVEGPPPKDTGI</u><u>AR</u> VPLAGAAGGPGIGRAAGRIPAGVPMPQ APAGLAGPVRGVGGPSQQVMTPQGRTV AAAAAAATASIAGAPTQYPPGRGGPPPPM GRGAPPPGMMGPPPGMRPPMGPPMGIPP GRGTPMGMPPPGMRPPPGMRGPPPPGM RPPRP (подчеркнутая последовательность соответствует эпитопу). Примечание: представленная выше последовательность представляет собой SmB', который представляет собой альтернативно сплайсированный вариант SmB, который отличается только по концу (от остатка 223: он представляет собой "LL" для SmB и "PPPPGMRPPRP" для SmB'.
TCR	Описание	SEQ ID NO:	Аминокислотная или нуклеотидная последовательность
1	CDR1 альфа (белок)	6	ATGYPS
	CDR2 альфа (белок)	7	ATKADDK
	CDR3 альфа (белок)	8	CALSSYGKLVF
	CDR1 бета (белок)	9	SGHAT
	CDR2 бета (белок)	10	FQNNGV
	CDR3 бета (белок)	11	CASSSLSGSSYEQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	12	GCCACAGGATACCCTTCC
	CDR2 альфа (ДНК)	13	GCCACGAAGGCTGATGACAAG
	CDR3 альфа (ДНК)	14	TGTGCTCTGAGTAGCTATGGAAACAAGC TGGTCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	15	TCTGGCCATGCTACC
	CDR2 бета (ДНК)	16	TTTCAGAATAACGGTGTA
	CDR3 бета (ДНК)	17	TGTGCCAGCAGCTCGCTTAGCGGGAGCT CCTACGAGCAGTACTTC

2	CDR1 альфа (белок)	18	TTLSN
	CDR2 альфа (белок)	19	LVKSGEV
	CDR3 альфа (белок)	20	CAGHAGAQKLVF
	CDR1 бета (белок)	21	MNHNS
	CDR2 бета (белок)	22	SASEGT
	CDR3 бета (белок)	23	CASSEVWVGSTDTQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	24	ACTACTTTAAGCAAT
	CDR2 альфа (ДНК)	25	TTAGTGAAGAGTGGAGAAGTG
	CDR3 альфа (ДНК)	26	TGTGCAGGGCACGCAGGAGCCCAGAAG CTGGTATTT
	CDR1 бета (ДНК)	27	ATGAACCATAACTCC
	CDR2 бета (ДНК)	28	TCAGCTTCTGAGGGTACC
	CDR3 бета (ДНК)	29	TGTGCCAGCAGTGAGGTATGGGTCCGT AGCACAGATACGCAGTATTTT
3	CDR1 альфа (белок)	30	NSMFDY
	CDR2 альфа (белок)	31	ISSIKDK
	CDR3 альфа (белок)	32	CAASRRFGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	33	SEHNR
	CDR2 бета (белок)	34	FQNEAQ
	CDR3 бета (белок)	35	CASRLWSRGRTEAFF
	CDR1 альфа (ДНК)	36	AACAGCATGTTTGATTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	37	ATAAGTTCCATTAAGGATAAA
	CDR3 альфа (ДНК)	38	TGTGCAGCAAGCAGGCGGTTTGGAAT GAGAAATTAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	39	TCTGAACACAACCGC
	CDR2 бета (ДНК)	40	TTCCAGAATGAAGCTCAA
	CDR3 бета (ДНК)	41	TGTGCCAGCAGGCTCTGGAGCAGGGGG CGGACCACTGAAGCTTTCTTT
4	CDR1 альфа (белок)	42	NTAFDY
	CDR2 альфа (белок)	43	IRPDVSE
	CDR3 альфа (белок)	44	CAASKTGTASKLTF

	CDR1 бета (белок)	45	MDHEN
	CDR2 бета (белок)	46	SYDVKM
	CDR3 бета (белок)	47	CASSVNEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	48	AACACTGCGTTTGACTAC
	CDR2 альфа (ДНК)	49	ATACGTCCAGATGTGAGTGAA
	CDR3 альфа (ДНК)	50	TGTGCAGCAAGCAAGACCGGCACTGCC AGTAAACTCACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	51	ATGGACCATGAAAAT
	CDR2 бета (ДНК)	52	TCATATGATGTTAAAATG
	CDR3 бета (ДНК)	53	TGTGCCAGCAGTGTGAATGAGCAGTTCT TC
5	CDR1 альфа (белок)	54	TISGNEY
	CDR2 альфа (белок)	55	GLKNN
	CDR3 альфа (белок)	56	CIVKSWNNRKLW
	CDR1 бета (белок)	57	SEHNR
	CDR2 бета (белок)	58	FQNEAQ
	CDR3 бета (белок)	59	CASLKRTGGHNQPQHF
	CDR1 альфа (ДНК)	60	ACCATCAGTGGAAATGAGTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	61	GGTCTAAAAACAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	62	TGCATCGTCAAAAGTTGGAACAACCGT AAGCTGATTTGG
	CDR1 бета (ДНК)	63	TCTGAACACAACCGC
	CDR2 бета (ДНК)	64	TTCCAGAATGAAGCTCAA
	CDR3 бета (ДНК)	65	TGTGCCAGCCTTAAGAGAACAGGGGGC CACAATCAGCCCCAGCATTTT
6	CDR1 альфа (белок)	66	SSVSVY
	CDR2 альфа (белок)	67	YLSGSTQV
	CDR3 альфа (белок)	68	CAVSVSGSARQLTF
	CDR1 бета (белок)	69	SGHTA
	CDR2 бета (белок)	70	FQGTGA
	CDR3 бета (белок)	71	CSARDPGTLYEQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	72	TCGTCTGTTTCAGTGTAT

	CDR2 альфа (ДНК)	73	TATTTATCAGGATCCACCCAGGTT
	CDR3 альфа (ДНК)	74	TGTGCTGTGAGTGTTTCTGGTTCTGCAA GGCAACTGACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	75	TCAGGTCATACTGCC
	CDR2 бета (ДНК)	76	TTCCAAGGCACGGGTGCG
	CDR3 бета (ДНК)	77	TGTGCCAGCAGCCACCGTCTAGCGGGA GCTGAGCAGTTCTTC
7	CDR1 альфа (белок)	78	ATGYPS
	CDR2 альфа (белок)	79	ATKADDK
	CDR3 альфа (белок)	80	CALTLNSGYSTLTF
	CDR1 бета (белок)	81	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	82	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	83	CSARDPGTLYEQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	84	GCCACAGGATACCCTTCC
	CDR2 альфа (ДНК)	85	GCCACGAAGGCTGATGACAAG
	CDR3 альфа (ДНК)	86	TGTGCTCTGACCCTGAATTCAGGATACA GCACCCTCACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	87	GACTTTCAGGCCACAAC
	CDR2 бета (ДНК)	88	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	89	TGCAGTGCTAGAGACCCAGGAACCTTAT ACGAGCAGTACTTC
8	CDR1 альфа (белок)	90	VSNAYN
	CDR2 альфа (белок)	91	GSKP
	CDR3 альфа (белок)	92	CAVERPGFQKLVF
	CDR1 бета (белок)	93	LGHDT
	CDR2 бета (белок)	94	YNNKEL
	CDR3 бета (белок)	95	CASRTTGSGTEAFF
	CDR1 альфа (ДНК)	96	GTGTCCAATGCTTACAAC
	CDR2 альфа (ДНК)	97	GGCTCAAAGCCT
	CDR3 альфа (ДНК)	98	TGTGCTGTGGAGCGGCCAGGCTTTCAGA AACTTGTATTT
	CDR1 бета (ДНК)	99	CTGGGCCATGATACT

	CDR2 бета (ДНК)	100	TACAATAATAAGGAGCTC
	CDR3 бета (ДНК)	101	TGTGCCAGCAGGACGACAGGGTCGGGG ACTGAAGCTTTCTTT
9	CDR1 альфа1 (белок)	102	TSINN
	CDR2 альфа1 (белок)	103	IRSNERE
	CDR3 альфа1 (белок)	104	CATPRRGADGLTF
	CDR1 альфа2 (белок)	105	SVFSS
	CDR2 альфа2 (белок)	106	VVTGGEV
	CDR3 альфа2 (белок)	107	CAFCNQFYF
	CDR1 бета (белок)	108	LGHNA
	CDR2 бета (белок)	109	YNFKEQ
	CDR3 бета (белок)	110	CASSPGGSGRLGDTQYF
	CDR1 альфа1 (ДНК)	111	ACTAGTATAAACAAT
	CDR2 альфа1 (ДНК)	112	ATACGTTCAAATGAAAGAGAG
	CDR3 альфа1 (ДНК)	113	TGTGCTACGCCGAGGCGAGGTGCTGAC GGACTCACCTTT
	CDR1 альфа2 (ДНК)	114	AGTGTTTTTTCCAGC
	CDR2 альфа2 (ДНК)	115	GTAGTTACGGGTGGAGAAGTG
	CDR3 альфа2 (ДНК)	116	TGTGCCTTTTGTAACCAGTTCTATTTT
	CDR1 бета (ДНК)	117	CTGGGGCATAACGCT
	CDR2 бета (ДНК)	118	TACAACCTTTAAAGAACAG
	CDR3 бета (ДНК)	119	TGTGCCAGCAGCCCGGGGGGTAGCGGG AGGTTGGGAGATACGCAGTATTTT
10	CDR1 альфа (белок)	120	VSNAYN
	CDR2 альфа (белок)	121	GSKP
	CDR3 альфа (белок)	122	CAVEDSRGNNRLAF
	CDR1 бета (белок)	123	MNHEY

	CDR2 бета (белок)	124	SVGAGI
	CDR3 бета (белок)	125	CASGGTGGNYGYTF
	CDR1 альфа (ДНК)	126	GTGTCCAATGCTTACAAC
	CDR2 альфа (ДНК)	127	GGCTCAAAGCCT
	CDR3 альфа (ДНК)	128	TGTGCTGTGGAGGATTCGCGGGGGAAC AACAGACTCGCTTTT
	CDR1 бета (ДНК)	129	ATGAACCATGAATAC
	CDR2 бета (ДНК)	130	TCAGTTGGTGCTGGTATC
	CDR3 бета (ДНК)	131	TGTGCCAGCGGAGGGACAGGGGGGAAC TATGGCTACACCTTC
11	CDR1 альфа (белок)	132	TSENNYY
	CDR2 альфа (белок)	133	QEAYKQQN
	CDR3 альфа (белок)	134	CAFMKSLFGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	135	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	136	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	137	CSARSGEKLFF
	CDR1 альфа (ДНК)	138	ACCAGTGAGAATAATTATTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	139	CAAGAAGCTTATAAGCAACAGAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	140	TGTGCTTTCATGAAGTCGCTATTTGGAA ATGAGAAATTAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	141	GACTTTCAGGCCACAACCT
	CDR2 бета (ДНК)	142	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	143	TGCAGTGCTAGGTCGGGCGAAAACTG TTTTTT
12	CDR1 альфа (белок)	144	TSENNYY
	CDR2 альфа (белок)	145	QEAYKQQN
	CDR3 альфа (белок)	146	CAFMKSLFGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	147	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	148	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	149	CSARWGDQPQHF
	CDR1 альфа (ДНК)	150	ACCAGTGAGAATAATTATTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	151	CAAGAAGCTTATAAGCAACAGAAT

	CDR3 альфа (ДНК)	152	TGTGCTTTCATGAAGTCTCCCTTTGGAA ATGAGAAATTAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	153	GACTTTCAGGCCACAACCT
	CDR2 бета (ДНК)	154	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	155	TGCAGTGCTAGGTGGGGTGATCAGCCCC AGCATTTT
13	CDR1 альфа (белок)	156	TSENNYY
	CDR2 альфа (белок)	157	QEAYKQQN
	CDR3 альфа (белок)	158	CAFMKTNFGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	159	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	160	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	161	CSARSGTSKFF
	CDR1 альфа (ДНК)	162	ACCAGTGAGAATAATTATTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	163	CAAGAAGCTTATAAGCAACAGAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	164	TGTGCTTTCATGAAGACTAACTTTGGAA ATGAGAAATTAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	165	GACTTTCAGGCCACAACCT
	CDR2 бета (ДНК)	166	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	167	TGCAGTGCTAGGTCCGGGACTAGCAAA TTCTTC
14	CDR1 альфа (белок)	168	TSENNYY
	CDR2 альфа (белок)	169	QEAYKQQN
	CDR3 альфа (белок)	170	CAFTKSNFGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	171	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	172	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	173	CSARTGDEQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	174	ACCAGTGAGAATAATTATTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	175	CAAGAAGCTTATAAGCAACAGAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	176	TGTGCTTTCACGAAGTCTAACTTTGGAA ATGAGAAATTAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	177	GACTTTCAGGCCACAACCT
	CDR2 бета (ДНК)	178	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC

	CDR3 бета (ДНК)	179	TGCAGTGCTCGGACAGGAGACGAGCAG TACTTC
15	CDR1 альфа (белок)	180	TSENNYY
	CDR2 альфа (белок)	181	QEAYKQQN
	CDR3 альфа (белок)	182	CAFIKSNFGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	183	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	184	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	185	CSARRGTEAFF
	CDR1 альфа (ДНК)	186	ACCAGTGAGAATAATTATTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	187	CAAGAAGCTTATAAGCAACAGAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	188	TGTGCTTTCATCAAATCTAACTTTGGAA ATGAGAAATTAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	189	GACTTTCAGGCCACAACCT
	CDR2 бета (ДНК)	190	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	191	TGCAGTGCCCGGAGGGGGACTGAAGCT TTCTTT
16	CDR1 альфа1 (белок)	192	TSGFNG
	CDR2 альфа1 (белок)	193	NVLDGL
	CDR3 альфа1 (белок)	194	CAVMDSSYKLIF
	CDR1 альфа2 (белок)	195	NIATNDY
	CDR2 альфа2 (белок)	196	GYKTK
	CDR3 альфа2 (белок)	197	CLVKIIF
	CDR1 бета (белок)	198	MRHNA
	CDR2 бета (белок)	199	SNTAGT
	CDR3 бета (белок)	200	CASSEREHYGYTF
	CDR1 альфа1 (ДНК)	201	ACATCTGGGTTCAACGGG
	CDR2 альфа1 (ДНК)	202	AATGTTCTGGATGGTTTG

	CDR3 альфа1 (ДНК)	203	TGTGCTGTGATGGATAGCAGCTATAAAT TGATCTTC
	CDR1 альфа2 (ДНК)	204	AACATTGCTACAAATGATTAT
	CDR2 альфа2 (ДНК)	205	GGATACAAGACAAAA
	CDR3 альфа2 (ДНК)	206	TGCCTCGTGAAGATAATCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	207	ATGAGACATAATGCC
	CDR2 бета (ДНК)	208	TCAAATACTGCAGGTACC
	CDR3 бета (ДНК)	209	TGTGCCAGCAGTGAAAGGGAGCACTAT GGCTACACCTTC
17	CDR1 альфа (белок)	210	TSINN
	CDR2 альфа (белок)	211	IRSNERE
	CDR3 альфа (белок)	212	CATPYTGGFKTIF
	CDR1 бета (белок)	213	MGHRA
	CDR2 бета (белок)	214	YSYEKL
	CDR3 бета (белок)	215	CASSQLGSGNTIYF
	CDR1 альфа (ДНК)	216	ACTAGTATAAACAAT
	CDR2 альфа (ДНК)	217	ATACGTTCAAATGAAAGAGAG
	CDR3 альфа (ДНК)	218	TGTGCTACGCCATATACTGGAGGCTTCA AAACTATCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	219	ATGGGGCACAGGGCT
	CDR2 бета (ДНК)	220	TACAGCTATGAGAACTC
	CDR3 бета (ДНК)	221	TGCGCCAGCAGCCAACTTGGCTCTGGAA ACACCATATATTTT
18	CDR1 альфа (белок)	222	DSAIYN
	CDR2 альфа (белок)	223	IQSSQRE
	CDR3 альфа (белок)	224	CAVKAQGGAGSYQLTF
	CDR1 бета (белок)	225	SGHNT
	CDR2 бета (белок)	226	YYREEE
	CDR3 бета (белок)	227	CGSGRERTDTQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	228	GATAGCGCTATTTACAAC
	CDR2 альфа (ДНК)	229	ATTCAGTCAAGTCAGAGAGAG
	CDR3 альфа (ДНК)	230	TGTGCTGTGAAGGCCAGGGTGGGGCT

			GGGAGTTACCAACTCACTTTC
	CDR1 бета (ДНК)	231	TCTGGGCACAACACT
	CDR2 бета (ДНК)	232	TATTATAGGGAGGAAGAG
	CDR3 бета (ДНК)	233	TGTGGGTCCGGGCGGGAACGCACAGAT ACGCAGTATTTT
19	CDR1 альфа (белок)	234	SVFSS
	CDR2 альфа (белок)	235	VVTGGEV
	CDR3 альфа (белок)	236	CAGANSGYALNF
	CDR1 бета (белок)	237	MDHEN
	CDR2 бета (белок)	238	SYDVKM
	CDR3 бета (белок)	239	CASSSLPGQLYGYTF
	CDR1 альфа (ДНК)	240	AGTGTTTTTTTCCAGC
	CDR2 альфа (ДНК)	241	GTAGTTACGGGTGGAGAAGTG
	CDR3 альфа (ДНК)	242	TGTGCAGGAGCTAATTCCGGGTATGCAC TCAACTTC
	CDR1 бета (ДНК)	243	ATGGACCATGAAAAT
	CDR2 бета (ДНК)	244	TCATATGATGTAAAATG
	CDR3 бета (ДНК)	245	TGTGCCAGCAGTTCCTACCGGGACAGC TTTATGGCTACACCTTC
20	CDR1 альфа (белок)	246	TSGFYG
	CDR2 альфа (белок)	247	NALDGL
	CDR3 альфа (белок)	248	CAEGGFKTIF
	CDR1 бета (белок)	249	KGHDR
	CDR2 бета (белок)	250	SFDVKD
	CDR3 бета (белок)	251	CATSGPLTGPPEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	252	ACATCTGGGTTTTATGGG
	CDR2 альфа (ДНК)	253	AATGCTCTGGATGGTTTG
	CDR3 альфа (ДНК)	254	TGCGCTGAGGGAGGCTTCAAACTATCT TT
	CDR1 бета (ДНК)	255	AAGGGTCATGATAGA
	CDR2 бета (ДНК)	256	TCCTTTGATGTCAAAGAT
	CDR3 бета (ДНК)	257	TGTGCCACCAGTGGCCCCCTCACAGGGC

			CCCCCGAGCAGTTCTTC
Таблица 2: HLA-DR3-рестриктированные пептиды и TCR			
Пептид/ белок	Описание	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
SmD1 78-92	Эпитоп	258	TLLVDVEPKVKSKKR
SmB/B' 7-21	Эпитоп	259	DYRMRCILQDGRIFI
Белок SmD1	Полный белок	260	MKLVRFLMKLSHETVTIELKNGTQVHGTITGVD VSMNTHLKAVKMTLKNREPVQLETLSIRGNNIR YFILPDSLPLDTLLVDVEPKVKSKKREAVAGRGR GRGRGRGRGRGRGRGGPRR
TCR	Описание	SEQ ID NO:	Аминокислотная или нуклеотидная последовательность
1	CDR1 альфа (белок)	261	VSGLRG
	CDR2 альфа (белок)	262	LYSAGEE
	CDR3 альфа (белок)	263	CAAAIGSYIPTF
	CDR1 бета (белок)	264	SGHRS
	CDR2 бета (белок)	265	YFSETQ
	CDR3 бета (белок)	266	CASSLGNSNTEAFF
	CDR1 альфа (ДНК)	267	GTCAGCGGTTTAAGAGGG
	CDR2 альфа	268	CTGTATTCAGCTGGGGAAGAA

	(ДНК)		
	CDR3 альфа (ДНК)	269	TGTGCTGCGGCCATAGGAAGCTACATACCTAC ATTT
	CDR1 бета (ДНК)	270	TCTGGGCATAGGAGT
	CDR2 бета (ДНК)	271	TACTTCAGTGAGACACAG
	CDR3 бета (ДНК)	272	TGCGCCAGCAGCTTGGGGAATTCGAACACTGA AGCTTTCTTT
2	CDR1 альфа (белок)	273	DRGSQS
	CDR2 альфа (белок)	274	IYSNGD
	CDR3 альфа (белок)	275	CAVRESGGGADGLTF
	CDR1 бета (белок)	276	SQVTM
	CDR2 бета (белок)	277	ANQGSEA
	CDR3 бета (белок)	278	CSVGEQGMTQPQHF
	CDR1 альфа (ДНК)	279	GACCGAGGTTCCCAGTCC
	CDR2 альфа (ДНК)	280	ATATACTCCAATGGTGAC
	CDR3 альфа (ДНК)	281	TGTGCCGTGAGGGAGTCAGGAGGAGGTGCTG ACGGACTCACCTTT

	CDR1 бета (ДНК)	282	AGCCAAGTCACCATG
	CDR2 бета (ДНК)	283	GCAAATCAGGGCTCTGAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	284	TGCAGCGTTGGGGAACAGGGTATGACGCAGC CCCAGCATTTT
3	CDR1 альфа (белок)	285	TISGTDY
	CDR2 альфа (белок)	286	GLTSN
	CDR3 альфа (белок)	287	CILRYQGAQKLVF
	CDR1 бета (белок)	288	MGHRA
	CDR2 бета (белок)	289	YSYEKL
	CDR3 бета (белок)	290	CASSQVRERKNTGELFF
	CDR1 альфа (ДНК)	291	ACAATCAGTGGAAGTATTAC
	CDR2 альфа (ДНК)	292	GGTCTTACAAGCAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	293	TGCATCCTGAGATATCAGGGAGCCCAGAAGCT GGTATTT
	CDR1 бета (ДНК)	294	ATGGGGGCACAGGGCT
	CDR2 бета (ДНК)	295	TACAGCTATGAGAACTC

	CDR3 бета (ДНК)	296	TGCGCCAGCAGCCAAGTAAGGGAGCGCAAGA ACACCGGGGAGCTGTTTTTT
4	CDR1 альфа (белок)	297	KALYS
	CDR2 альфа (белок)	298	LLKGGEQ
	CDR3 альфа (белок)	299	CGTGAGSYQLTF
	CDR1 бета (белок)	300	MGHRA
	CDR2 бета (белок)	301	YSYEKL
	CDR3 бета (белок)	302	CASSHPGLRAGASYNEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	303	AAGGCTTTATATTCT
	CDR2 альфа (ДНК)	304	TTACTGAAGGGTGGAGAACAG
	CDR3 альфа (ДНК)	305	TGCGGCACTGGGGCTGGGAGTTACCAACTCAC TTTC
	CDR1 бета (ДНК)	306	ATGGGGCACAGGGCT
	CDR2 бета (ДНК)	307	TACAGCTATGAGAACTC
	CDR3 бета (ДНК)	308	TGCGCCAGCAGCCACCCCGGCTTAAGGGCGGG AGCCTCCTACAATGAGCAGTTCTTC
5	CDR1 альфа	309	VTNFRS

	(белок)		
	CDR2 альфа (белок)	310	LTSSGIE
	CDR3 альфа (белок)	311	CAVLNTGNQFYF
	CDR1 бета (белок)	312	MGHRA
	CDR2 бета (белок)	313	YSYEKL
	CDR3 бета (белок)	314	CASSRFPGGGYNEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	315	GTGACTAACTTTCGAAGC
	CDR2 альфа (ДНК)	316	CTAACTTCAAGTGGAATTGAA
	CDR3 альфа (ДНК)	317	TGTGCTGTCTTGAACACCGGTAACCAGTTCTA TTTT
	CDR1 бета (ДНК)	318	ATGGGGCACAGGGCT
	CDR2 бета (ДНК)	319	TACAGCTATGAGAACTC
	CDR3 бета (ДНК)	320	TGCGCCAGCAGTCGGTTTCCGGGCGGGGGCTA CAATGAGCAGTTCTTC
6	CDR1 альфа (белок)	321	NSASQS
	CDR2 альфа (белок)	322	VYSSGN

	CDR3 альфа (белок)	323	CVVNWSGNEKLTF
	CDR1 бета (белок)	324	KGHDR
	CDR2 бета (белок)	325	SFDVKD
	CDR3 бета (белок)	326	CATRGQGVGELFF
	CDR1 альфа (ДНК)	327	AACAGTGCTTCTCAGTCT
	CDR2 альфа (ДНК)	328	GTATACTCCAGTGGTAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	329	TGTGTGGTGAACCTGGTCCGGAAATGAGAAATT AACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	330	AAGGGTCATGATAGA
	CDR2 бета (ДНК)	331	TCCTTTGATGTCAAAGAT
	CDR3 бета (ДНК)	332	TGTGCCACCAGGGGACAGGGGGTCGGGGAGC TGTTTTTT
7	CDR1 альфа (белок)	333	NSAFQY
	CDR2 альфа (белок)	334	TYSSGN
	CDR3 альфа (белок)	335	CAMSVQAAGNKLTF
	CDR1 бета	336	SGHAT

	(белок)		
	CDR2 бета (белок)	337	FQNNGV
	CDR3 бета (белок)	338	CASSLDRNYGYTF
	CDR1 альфа (ДНК)	339	AACAGTGCTTTTCAATAC
	CDR2 альфа (ДНК)	340	ACATACTCCAGTGGTAAC
	CDR3 альфа (ДНК)	341	TGTGCAATGAGCGTACAGGCTGCAGGCAACA AGCTAACTTTT
	CDR1 бета (ДНК)	342	TCTGGCCATGCTACC
	CDR2 бета (ДНК)	343	TTTCAGAATAACGGTGTA
	CDR3 бета (ДНК)	344	TGTGCCAGCAGCTTAGACAGGAACTATGGCTA CACCTTC
8	CDR1 альфа (белок)	345	ATGYPS
	CDR2 альфа (белок)	346	ATKADDK
	CDR3 альфа (белок)	347	CALSDNTNAGKSTF
	CDR1 бета (белок)	348	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	349	SNEGSKA
	CDR3 бета	350	CSARTSGQYEQYF

	(белок)		
	CDR1 альфа (ДНК)	351	GCCACAGGATACCCTTCC
	CDR2 альфа (ДНК)	352	GCCACGAAGGCTGATGACAAG
	CDR3 альфа (ДНК)	353	TGTGCTCTGAGTGATAACACCAATGCAGGCAA ATCAACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	354	GACTTTCAGGCCACAACCT
	CDR2 бета (ДНК)	355	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	356	TGCAGTGCTAGGACTAGCGGTCAATACGAGCA GTAACCTC
9	CDR1 альфа (белок)	357	ATGYPS
	CDR2 альфа (белок)	358	ATKADDK
	CDR3 альфа (белок)	359	CALSDLLDSGNTGKLIF
	CDR1 бета (белок)	360	SGDLS
	CDR2 бета (белок)	361	YYNGEE
	CDR3 бета (белок)	362	CASRGSYNEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	363	GCCACAGGATACCCTTCC

	CDR2 альфа (ДНК)	364	GCCACGAAGGCTGATGACAAG
	CDR3 альфа (ДНК)	365	TGTGCTCTGAGTGATCTGTTGGACTCTGGCAA CACAGGCAAACTAATCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	366	TCTGGAGACCTCTCT
	CDR2 бета (ДНК)	367	TATTATAATGGAGAAGAG
	CDR3 бета (ДНК)	368	TGTGCCAGTAGAGGATCCTACAATGAGCAGTT CTTC
10	CDR1 альфа (белок)	369	NSASQS
	CDR2 альфа (белок)	370	VYSSGN
	CDR3 альфа (белок)	371	CVVNTTPSSKIIF
	CDR1 бета (белок)	372	DFQATT
	CDR2 бета (белок)	373	SNEGSKA
	CDR3 бета (белок)	374	CSARSGQGQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	375	AACAGTGCTTCTCAGTCT
	CDR2 альфа (ДНК)	376	GTATACTCCAGTGGTAAT
	CDR3	377	TGTGTGGTGAACACTCCCTCTTCCAAGATAAT

	альфа (ДНК)		CTTT
	CDR1 бета (ДНК)	378	GACTTTCAGGCCACAAC
	CDR2 бета (ДНК)	379	TCCAATGAGGGCTCCAAGGCC
	CDR3 бета (ДНК)	380	TGCAGTGCTAGATCGGGACAGGGGCAGTTCTT C
11	CDR1 альфа (белок)	381	NSASQS
	CDR2 альфа (белок)	382	VYSSGN
	CDR3 альфа (белок)	383	CVVPPGGGFKTIF
	CDR1 бета (белок)	384	MNHEY
	CDR2 бета (белок)	385	SMNVEV
	CDR3 бета (белок)	386	CASRTRTASYGYTF
	CDR1 альфа (ДНК)	387	AACAGTGCTTCTCAGTCT
	CDR2 альфа (ДНК)	388	GTATACTCCAGTGGTAAT
	CDR3 альфа (ДНК)	389	TGTGTGGTGCCTCCTGGGGGAGGCTTCAAAAC TATCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	390	ATGAACCATGAGTAT

	CDR2 бета (ДНК)	391	TCAATGAATGTTGAGGTG
	CDR3 бета (ДНК)	392	TGTGCCAGCAGGACCAGGACAGCCAGTTATGG CTACACCTTC
12	CDR1 альфа (белок)	393	TSGFNG
	CDR2 альфа (белок)	394	NVLDGL
	CDR3 альфа (белок)	395	CAVLDSNYQLIW
	CDR1 бета (белок)	396	MNHNS
	CDR2 бета (белок)	397	SASEGT
	CDR3 бета (белок)	398	CASSEEEASGSYEQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	399	ACATCTGGGTTCAACGGG
	CDR2 альфа (ДНК)	400	AATGTTCTGGATGGTTTG
	CDR3 альфа (ДНК)	401	TGTGCTGTCCTGGATAGCAACTATCAGTTAAT CTGG
	CDR1 бета (ДНК)	402	ATGAACCATAACTCC
	CDR2 бета (ДНК)	403	TCAGCTTCTGAGGGTACC
	CDR3 бета (ДНК)	404	TGTGCCAGCAGTGAAGAGGCTAGCGGGTCCTA CGAGCAGTACTTC

13	CDR1 альфа (белок)	405	DRGSQS
	CDR2 альфа (белок)	406	IYSNGD
	CDR3 альфа (белок)	407	CAVSGNQFYF
	CDR1 бета (белок)	408	SEHNR
	CDR2 бета (белок)	409	FQNEAQ
	CDR3 бета (белок)	410	CASSPLGSGRYNEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	411	GACCGAGGTCCCCAGTCC
	CDR2 альфа (ДНК)	412	ATATACTCCAATGGTGAC
	CDR3 альфа (ДНК)	413	TGTGCCGTCTCAGGGAACCAGTTCTATTTT
	CDR1 бета (ДНК)	414	TCTGAACACAACCGC
	CDR2 бета (ДНК)	415	TTCCAGAATGAAGCTCAA
	CDR3 бета (ДНК)	416	TGTGCCAGCAGCCCCCTGGGTAGCGGGAGGTA CAATGAGCAGTTCTTC
14	CDR1 альфа (белок)	417	YGATPY
	CDR2	418	YFSGDTLV

	альфа (белок)		
	CDR3 альфа (белок)	419	CAVGPFSGGYQKVTF
	CDR1 бета (белок)	420	SNHLY
	CDR2 бета (белок)	421	FYNNEI
	CDR3 бета (белок)	422	CASREVHSGANVLTF
	CDR1 альфа (ДНК)	423	TATGGGGCAACACCTTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	424	TACTTTTCAGGAGACACTCTGGTT
	CDR3 альфа (ДНК)	425	TGTGCTGTGGGTCCCTTTTCTGGGGGTACCAG AAAGTTACCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	426	TCTAATCACTTATAC
	CDR2 бета (ДНК)	427	TTTTATAATAATGAAATC
	CDR3 бета (ДНК)	428	TGTGCCAGCAGAGAGGTACACTCTGGGGCCAA CGTCCTGACTTTC
15	CDR1 альфа (белок)	429	YGATPY
	CDR2 альфа (белок)	430	YFSGDTLV
	CDR3 альфа	431	CAFYNQGGKLIF

	(белок)		
	CDR1 бета (белок)	432	SNHLY
	CDR2 бета (белок)	433	FYNNEI
	CDR3 бета (белок)	434	CASRVMNTEAFF
	CDR1 альфа (ДНК)	435	TATGGGGCAACACCTTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	436	TACTTTTCAGGAGACACTCTGGTT
	CDR3 альфа (ДНК)	437	TGTGCTTTTATAACCAGGGAGGAAAGCTTAT CTTC
	CDR1 бета (ДНК)	438	TCTAATCACTTATAC
	CDR2 бета (ДНК)	439	TTTTATAATAATGAAATC
	CDR3 бета (ДНК)	440	TGTGCCAGCAGGGTCATGAACACTGAAGCTTT CTTT
16	CDR1 альфа (белок)	441	YGATPY
	CDR2 альфа (белок)	442	YFSGDTLV
	CDR3 альфа (белок)	443	CAVGFLEYGNKLVF
	CDR1 бета (белок)	444	SGHRS
	CDR2 бета	445	YFSETQ

	(белок)		
	CDR3 бета (белок)	446	CASSSLAGANEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	447	TATGGGGCAACACCTTAT
	CDR2 альфа (ДНК)	448	TACTTTTCAGGAGACACTCTGGTT
	CDR3 альфа (ДНК)	449	TGTGCTGTGGGCTTCTTGGAATATGGAAACAA ACTGGTCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	450	TCTGGGCATAGGAGT
	CDR2 бета (ДНК)	451	TACTTCAGTGAGACACAG
	CDR3 бета (ДНК)	452	TGCGCCAGCAGCTCCCTAGCGGGAGCCAATGA GCAGTTCTTC
17	CDR1 альфа (белок)	453	VSPFSN
	CDR2 альфа (белок)	454	MTFSENT
	CDR3 альфа (белок)	455	CVVSAGYGGSQGNLIF
	CDR1 бета (белок)	456	SEHNR
	CDR2 бета (белок)	457	FQNEAQ
	CDR3 бета (белок)	458	CASTPGGSSREQYF
	CDR1	459	GTGAGCCCCTTCAGCAAC

	альфа (ДНК)		
	CDR2 альфа (ДНК)	460	ATGACTTTCAGTGAGAACACA
	CDR3 альфа (ДНК)	461	TGTGTGGTGAGCGCGGGATATGGAGGAAGCC AAGGAAATCTCATCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	462	TCTGAACACAACCGC
	CDR2 бета (ДНК)	463	TTCCAGAATGAAGCTCAA
	CDR3 бета (ДНК)	464	TGTGCCAGCACCCCTGGGGGCTCCTCCCGCGA GCAGTACTTC
	CDR3 бета (ДНК)	464	TGTGCCAGCACCCCTGGGGGCTCCTCCCGCGA GCAGTACTTC
18	CDR1 альфа (белок)	465	TRDTTTY
	CDR2 альфа (белок)	466	RNSFDEQN
	CDR3 альфа (белок)	467	CALSTHGNKLVF
	CDR1 бета (белок)	468	SEHNR
	CDR2 бета (белок)	469	FQNEAQ
	CDR3 бета (белок)	470	CASSLDRENEQFF
	CDR1 альфа (ДНК)	471	ACCCGTGATACTACTTATTAC
	CDR2 альфа	472	CGGAACTCTTTTGATGAGCAAAAT

	(ДНК)		
	CDR3 альфа (ДНК)	473	TGTGCTCTGAGTACCCATGGAAACAAACTGGT CTTT
	CDR1 бета (ДНК)	474	TCTGAACACAACCGC
	CDR2 бета (ДНК)	475	TTCCAGAATGAAGCTCAA
	CDR3 бета (ДНК)	476	TGTGCCAGCAGCTTAGACAGGGAAAATGAGC AGTTCTTC
19	CDR1 альфа (белок)	477	VSNAYN
	CDR2 альфа (белок)	478	GSKP
	CDR3 альфа (белок)	479	CAVEDRDNNARLMF
	CDR1 бета (белок)	480	ENHRY
	CDR2 бета (белок)	481	SYGVKD
	CDR3 бета (белок)	482	CAISERPVGQETQYF
	CDR1 альфа (ДНК)	483	GTGTCCAATGCTTACAAC
	CDR2 альфа (ДНК)	484	GGCTCAAAGCCT
	CDR3 альфа (ДНК)	485	TGTGCTGTGGAGGATAGGGATAACAATGCCAG ACTCATGTTT

	CDR1 бета (ДНК)	486	GAGAACCACCGCTAT
	CDR2 бета (ДНК)	487	TCATATGGTGTAAAGAT
	CDR3 бета (ДНК)	488	TGTGCCATCAGTGAACGGCCGGTCGGGGAGCA AGAGACCCAGTACTTC
20	CDR1 альфа (белок)	489	VSGLRG
	CDR2 альфа (белок)	490	LYSAGEE
	CDR3 альфа (белок)	491	CAVQIGGYGNKLVF
	CDR1 бета (белок)	492	SGHDY
	CDR2 бета (белок)	493	FNNNVP
	CDR3 бета (белок)	494	CASSPRPSEKLFF
	CDR1 альфа (ДНК)	495	GTCAGCGGTTTAAGAGGG
	CDR2 альфа (ДНК)	496	CTGTATTCAGCTGGGGAAGAA
	CDR3 альфа (ДНК)	497	TGTGCTGTGCAGATCGGAGGGTATGGAAACAA ACTGGTCTTT
	CDR1 бета (ДНК)	498	TCAGGACACGACTAC
	CDR2 бета (ДНК)	499	TTTAACAACAACGTTCCG

	CDR3 бета (ДНК)	500	TGTGCCAGCAGCCCCCGGCCGAGTGAAAACT GTTTTTT
Таблица 3: HLA-DR15-рестриктированные TCR			
TCR	Описание	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
1	TRA	501	MNYSPLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCALSSYGKLVFGAGTILRVKSYIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLF
	TRB	502	MRGQGRPSSSAFAHSDPDWAKLPSFPDPAMGTRLLCWAALCCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNGGVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSSLSGSSYEYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
2	TRA	503	MHTSTFQNRPQLFLLIWKKLVPGNPFRRSWMKREREMLLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVGEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTDDVGTYFCAGHAGAQLVFGQGTRLTINPNIQNPDPVAVYQLRD
	TRB	504	MKSQNDPLESTVPLSPMHRPRRPLHPVAPAMSIGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSRLNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCASSEVWVGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPLKEQPALNDSRYCL
3	TRA	505	MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMFDYFLWYK

			KYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHIVPSQPGDSAVYFCAASRRFGNEKLTFG TGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRD
	TRB	506	MVHIRVAAILDLTHQYQVILRLSDVTVG TALWRQGRPSSSAPAHSDPDLVKLPSCPD PAMGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQ NPRHKITKRGQNVTFRCDP ISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQ NEAQLEKSRLLSDRFSAERP KGSFSTLEIQRTEQGDSAM YLCASRLWSRGRTEAFFGQ GTRLTVVEDLNKVPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCL ATGTFYDPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQ PALNDSRYCL
4	TRA	507	MDKILGASFLVLWLQLCWVSGQ QKEKSDQQQVKQSPQSLIVQ KGGISIINCAYENTAFDYFP WYQQFPGKGPALLIAIRPD VSEKKEGRFTISFNKSAK QFSLHIMDSQPGDSATYF CAASKTGTASKLTFGTG TRLQVTLDIQNPDP AVYQLRD
	TRB	508	MRVGRDNDITDHQPTAWS WEKTYSSFFKAAMGIRLL CRVAFCFLAVGLVDVKVT QSSRYLVKRTGEKVFLE CVQDMDHENMFWYRQDP GLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPEGYSVSREKKER FSLILESASTNQTSMYLC ASSVNEQFFGPGTRLT VLEDLKNVPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCL ATGF
5	TRA	509	MRLVARVTVFLTFGTIIDA KTTQPPSMDCAEGR AANLPCNHSTISGNEYV YWYRQIHSQGPQYIIH GLKNNETNEMASLIIT EDRKSSTLILPHATLR DTAVYYCIVKSWNNR KLIWGLGTSLAVNP NIQNPDPAVYQLRD
	TRB	510	MGTSLLCWMALCLLGAD HADTGVSQNPRHKI TKRGQNVTFRCDP ISEHNRLYWYRQTLG QGPEFLTYFQNEAQLE KSRLLSDRFSAERP KGSFSTLEIQRTEQ GDSAMYL CASLKRTGGHNQ PQHFGDGTRLSILE DLNKVPPEVAV FEPSEAEISHTQ KATLVCLATG FYDPDHVELSW WVNGKEVHSGV STD PQPLKEQ PALNDSRYCL

6	TRA	511	MLLLLVP AFQVIFTLGGTRAQS VTQLDSQVPVF EEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQYPNQGLQL LLKYLSGSTLVKGINGFEAEFNKSQTSFHLRKP SVHISDTAEYFCAVSVSGSARQLTFGSGTQLTV LPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAF
	TRB	512	MGTRLLCWAALCLLGADHTGAGVSQTSPSNKV TEKGKYVELRCDPISGHTALYWYRQSLGQGPE FLIYFQGTGAADDSGLPNDRFFAVRPEGSVSTL KIQRTERGDSAVYLCASSHRLAGAEQFFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCL
7	TRA	513	MNYSPLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTL EEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLL LKATKADDKGSNKGFEATYRKETT SFHLEKGS VQVSDSAVYFCALTLNSGYSTLTFGKGTMLLV SPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD
	TRB	514	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSG LGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVE KDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAR DPGTLYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVF EPS
8	TRA	515	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQ PSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFP GCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLIL QVREADAAVYYCAVERPGFQKLVFGTGTRLL VSPNIQNPDPAVYQLRD
	TRB	516	MGCRLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQT PKYLVT QMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFL KIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLH INSLELGDSAVYFCASRTTGSGTEAFFGQGTRL TVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV

			CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCL
9	TRA	517	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSI QEGENATMNC SYKTSINN LQWYRQNSGRGLV HLILIRSNEREKHSGRRLRVTLDTSKSSSLLITAS RAADTASYFCATPRRGADGLTFGKGTHLIQPY IQNPDP AVYQLRD
	TRA	518	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQE GENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLV TVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAA QPGDTGLYLCAFCNQFYFGTGTSLTVIPNIQNP DPAVYQLRD
	TRB	519	MGCRLCCAVLCLLGAVPMETGVTQTPRHLV MGMTNKKSLKCEQHLGHNAMYWYKQSAKKP LELMFVYNFKEQTENNSVPSRFSPECPNSSHLF LHLHTLQPEDSALYLCASSPGGSGRLGDTQYF GPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
10	TRA	520	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQ PSTVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFP GCAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLLIL QVREADAAVYYCAVEDSRGNNRLAFGKGNQV VVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSV
	TRB	521	MSQNDFLESPAPLSSMHRYRRPLRHAASAMSI GLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKT GQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRL IHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRL LSAAPSQTSVYFCASGGTGGNYGYTFGSGTRL TVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCL
11	TRA	522	MTRVSLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEM SVQEAETVTL SCTYDTSESNYLFWYKQPPSR QMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSF

			SLKISDSQLGDTAMYFCAFMKSLFGNEKLTFGT GTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQ
	TRB	523	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSG LGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVE KDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAR SGEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
12	TRA	524	MTRVSLWAVVVSTCLESMAQTVTQSQPEM SVQEAETVTLSTCTYDTSESNNYLFWYKQPPSR QMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSF SLKISDSQLGDTAMYFCAFMKSPFGNEKLTFGT GTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFK SNSAVAWSNKSDFACANAF
	TRB	525	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSG LGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVE KDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAR WGDQPQHFGDGTRLSILEDLNKVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVN GKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
13	TRA	526	MTRVSLWAVVVSTCLESMAQTVTQSQPEM SVQEAETVTLSTCTYDTSESNNYLFWYKQPPSR QMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSF SLKISDSQLGDTAMYFCAFMKTNFGNEKLTFG TGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRD
	TRB	527	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSG LGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVE KDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAR SGTSKFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNG

			KEVHSGVST
14	TRA	528	MTRVSLWAVVVSTCLESMAQTVTQSQPEM SVQEAETVTLSTYDTSESNYLFWYKQPPSR QMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSF SLKISDSQLGDTAMYFCAFTKSNFGNEKLTFGT GTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRD
	TRB	529	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSG LGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVE KDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAR TGDEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
15	TRA	530	MGIAFPALKENSHQAQRRTHQSRRLFTLQGSA VSMTRVSLWAVVVSTCLESMAQTVTQSQP EMSVQEAETVTLSTYDTSESNYLFWYKQPP SRQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAK SFSLKISDSQLGDTAMYFCAFIKSNFGNEKLTF GTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVC
	TRB	531	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSG LGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVE KDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAR RGTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
16	TRA	532	MAQELGMQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKM GGTTGQNIDQPTMTATEGAIVQINCTYQTSGF NGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFS SFLSRSKGYSYLLKELQMKDSASYLCVMDSD SYKLIFGSGTRLLVRPDIQNPDPAVYQLRDSKS SDKSVCLFTDF
	TRA	533	MRQVARVIVFLTLSTLSLAKTTQPISMDSYEGQ EVNITCSHNNIATNDYITWYQQFPSQGPRFIIQG YKTKVTNEVASLFIPADRKSSTLSLPRVSLSDT

			AVYYCLVKIIFGSGTRLSIRPNIQNPDPAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDF
	TRB	534	MRSQDDFLDSPVRLSSTHRPRRPLCLVASAMRI RLLCCVAFSLLWAGPVIAGITQAPTSQILAAGR RMTLRCTQDMRHNAMEYWYRQDLGLGLRLIH YSNTAGTTGKGEVPDGYSVSRANTDDFPLTLA SAVPSQTSVYFCASSEREHYGYTFGSGTRLTVV EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCL
17	TRA	535	METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSI QEGENATMNCSYKTSINNQLQWYRQNSGRGLV HLILIRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLLITAS RAADTASYFCATPYTGGFKTIFGAGTRLFVKA NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD
	TRB	536	MGCRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVM GMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWYKQKAKKPP ELMFVYSYEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLH LHALQPEDSALYLCASSQLGSGNTIYFGECSWL TVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYCL
18	TRA	537	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPIPAALSVP EGENLVNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTS LLLIQSSQREQTSGRNLASLDKSSGRSTLYIAAS QPGDSATYLCAVKAQGGAGSYQLTFGKGTKL SVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTD
	TRB	538	MGPGLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPHLLIK TRGQQVTLRCSSQSGHNTVSWYQQALGQGPQ FIFQYYREEENGRGNFPPRFSGLQFPNYSSELNV NALELDDSAHYLCGSGRERTDTQYFGPGTRLT VLEDLKNVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHV
19	TRA	539	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQE GENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLV

			TVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAA QPGDTGLYLCAGANSGYALNFGKGTSLLVTPH IQNPDPVYQLRD
	TRB	540	MRVGRDNDITDHQPTAWSWEKTYSSFFKAAMG IRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRT GEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLI YFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILE SASTNQTSMYLCASSSLPGQLYGYTFGSGTRLT VVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVC LATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQP LKEQPALNDSRYCL
20	TRA	541	MQCQAHGILQQMWGAFLLYVSMKMGGTAGQ SLEQPSEVTAVEGAIVQINCTYQTSGFYGLSWY QQHDGGAPTFLSYNALDGLEETGRFSSFLSRSD SYGYLLLQELQMKDSASYFCAEGGFKTIFGAG TRLFVKANIQNPDPAVYQLRD
	TRB	542	MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRIT KTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQDPGLGLR LIYYSFDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSL LESAIPNQATALYFCATSGPLTGPPEQFFGPGTRL TVLEDLKNVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PL
TCR	Описание	SEQ ID NO:	Нуклеотидная последовательность
1	TRA	543	ACTGCGCGGTCAACCCTTTTCTTATATGGGGAC TGTGATTTCTTCATGTTAAGGATCAAGACCAT TATTTGGGTAACACACTAAAGATGAACTATT CTCCAGGCTTAGTATCTCTGATACTCTTACTG CTTGGAAGAACCCGTGGAAATTCAGTGACCC AGATGGAAGGGCCAGTGACTCTCTCAGAAGA GGCCTTCCTGACTATAAACTGCACGTACACA GCCACAGGATACCCTTCCCTTTTCTGGTATGT CCAATATCCTGGAGAAGGTCTACAGCTCCTC CTGAAAGCCACGAAGGCTGATGACAAGGGA

			AGCAACAAAGGTTTTGAAGCCACATACCGTA AAGAAACCACTTCTTTCCACTTGGAGAAAGG CTCAGTTCAAGTGTGAGACTCAGCGGTGTAC TTCTGTGCTCTGAGTAGCTATGGAAACAAGC TGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGT CAAGTCCTATATCCAGAACCCTGACCCTGCC GTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTG ACAAGTCTGTCTGCCTATTAC
	TRB	544	GCACTAACTGATATCTCTGTTTCGAGTTGCCT TCAACTCGAAACATCCAGCAGAGGATGGGCC TAGAGATGGAGTAGGAGATCCAGTCCCCAAG CCCTAGAGATGTGAGTGAGGACACTTGGCTG AACTTACACAGTCTGTGAATACAGTAAAGCA ACTTCGTGCTCTCTTTTAGCTTATAATAATTG GTTTCTAACAATGTAGGCATTTGTGGAGGCA ATGATGTCAGTGTGGGAACTGCCATGAGAGG ACAGGGACGTCCCTCCTCCTCTGCTTTTGCTC ACAGTGACCCTGATTGGGCAAAGCTCCCATC CTTCCCTGACCCTGCCATGGGCACCAGGCTC CTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAG CAGAACTCACAGAAGCTGGAGTTGCCAGTC TCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAG AGTGTGGCTTTTTTGGTGCAATCCTATATCTGG CCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATC CTGGGACAGGGCCCAAAGCTTCTGATTCAGT TTCAGAATAACGGTGTAGTGATGATTCACA GTTGCCTAAGGATCGATTTTCTGCAGAGAGG CTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCC AGCCTGCAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTA TCTCTGTGCCAGCAGCTCGCTTAGCGGGAGC TCCTACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCA GGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGT GTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCA TCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGG CCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTA

			CCCCACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGC ACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCG CCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
2	TRA	545	AAAACATAGACTCTCCTCTGAGAGGGTGGGC AAAATAGTGTGATTGGTTTTCTCAACTTGCA GTCACCTCTTTCCCTTTCTTTCCAAAATGCAC ACATCTACTTTCCAAAATAGACCGCAACTAT TTCTATTGATCTGGAAGAAGCTTGTACCAGG CAACCCATTTAGGAGAAGTTGGATGAAGAGG GAGAGGGAGATGCTACTCATCACATCAATGT TGGTCTTATGGATGCAATTGTCACAGGTGAA TGGACAACAGGTAATGCAAATTCCTCAGTAC CAGCATGTACAAGAAGGAGAGGACTTCACC ACGTACTGCAATTCCTCAACTACTTTAAGCA ATATACAGTGGTATAAGCAAAGGCCTGGTGG ACATCCCGTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGA GTGGAGAAGTGAAGAAGCAGAAAAGACTGA CATTTCAGTTTGGAGAAGCAAAAAGAACAG CTCCCTGCACATCACAGCCACCCAGACTACA GATGTAGGAACCTACTTCTGTGCAGGGCACG CAGGAGCCCAGAAGCTGGTATTTGGCCAAGG AACCAGGCTGACTATCAACCCAAATATCCAG AACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAG ACTAGATCGGAAG
	TRB	546	GGATTCTTCCCATTCAAACGGTTCACCGGTG CATGAATCTTGAATTTGACCATCTGGGGAAG GGGCGTGGCCTCTCCTGACAGGAAGGCTCTG GGGCCCAGGCAGGGAGAATGAAGTCTCAGA ATGACCCCCTTGAGAGTACTGTTCCCCTATCA CCGATGCACAGACCCAGAAGACCCCTCCATC CTGTAGCACCTGCCATGAGCATCGGGCTCCT GTGCTGTGTGGCCTTTTCTCTCCTGTGGGCAA GTCCAGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCC AAAATTCCAGGTCCTGAAGACAGGACAGAG

			CATGACACTGCAGTGTGCCCAGGATATGAAC CATAACTCCATGTACTGGTATCGACAAGACC CAGGCATGGGACTGAGGCTGATTTATTACTC AGCTTCTGAGGGTACCACTGACAAAGGAGAA GTCCCCAATGGCTACAATGTCTCCAGATTAA ACAAACGGGAGTTCTCGCTCAGGCTGGAGTC GGCTGCTCCCTCCCAGACATCTGTGTACTTCT GTGCCAGCAGTGAGGTATGGGTCGGTAGCAC AGATACGCAGTATTTTGGCCCAGGCACCCGG CTGACAGTGCTCGAGGACCTGAAAAACGTGT TCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATC AGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGC CACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTAC CCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA ATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCA CAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGC CCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
3	TRA	547	TTATATGGGGGTTTCATATGTAAAATGAAGGG TCTGTGGAAGGACATGAATAAAGCACAGGA GGTTGAAGTCAGATTTGCAGCTTTCTAGGCA GGAGATAAGACAATCTGCATCTTCACAGGAG GGATGGCCATGCTCCTGGGGGCATCAGTGCT GATTCTGTGGCTTCAGCCAGACTGGGTAAAC AGTCAACAGAAGAATGATGACCAGCAAGTT AAGCAAAATTCACCATCCCTGAGCGTCCAGG AAGGAAGAATTTCTATTCTGAACTGTGACTA TACTAACAGCATGTTTGATTATTTCCCTATGGT ACAAAAAATACCCTGCTGAAGGTCCTACATT CCTGATATCTATAAGTTCCATTAAGGATAAA AATGAAGATGGAAGATTCAGTGTCTTCTTAA ACAAAGTGCCAAGCACCTCTCTCTGCACAT TGTGCCCTCCCAGCCTGGAGACTCTGCAGTG TACTTCTGTGCAGCAAGCAGGCGGTTTGGAA ATGAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAG ACTCACCATCATACCCAATATCCAGAACCCT

			GACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTAGAT
	TRB	548	CCACTTCCCAAACACCTCCCACTCCTACCCA GACCGTGGATGGGCAGGAAATGCAGGAACA GAGCCAGAAACAGGAGATCTCCAAGGAAGG TTGACAGTCAGCACTGGGATCGTCTGTGTAA AGTGCTGCTGAAGCAGCCAGGTGGCATGTCC AGCCGACAATGCGAAAGGAAAAATGGTGCA CATCAGAGTTGCTGCCATCTTAGACTTAACTC ATCAGTATCAGGTGATCCTGAGGCTCAGTGA TGTCAGTGTGGGAACTGCTCTGTGGCGACAA GGACGTCCCTCATCCTCTGCTCCTGCTCACAG TGACCCTGATCTGGTAAAGCTCCCATCCTGC CCTGACCCTGCCATGGGCACCAGCCTCCTCT GCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAGA TCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGAACCCC AGACACAAGATCACAAAGAGGGGACAGAAT GTAACCTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAAC ACAACCGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCT GGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGACTTACTTC CAGAATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGG CTGCTCAGTGATCGGTTCTCTGCAGAGAGGC CTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGAGATCCA GCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTAT CTCTGTGCCAGCAGGCTCTGGAGCAGGGGGC GGACCACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCAC CAGACTCACAGTTGTAGAGGACCTGAACAAG GTGTTCCCAACCGAGGTCGCTGTGTTTGAGC CATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAA GGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTC TACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGG TGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCA GCACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCC CGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG
4	TRA	549	TTCTAAATTTGGACAAAGTGGGGAAGTGCTT

			CCTTTGACAGAGACAGCTTTAAGTGAAAGCA CTTGTGAAAGGGCGGGGCTGCTGAAAGAAT TCAGTTGAGGGTGAATTTACAGAGTTTCAGC TGGTTGGGAAGACTGGAAGACCACCTGGGCT GTCATTGAGCTCTGGTGCCAGGAGGAATGGA CAAGATCTTAGGAGCATCATTTTTAGTTCTGT GGCTTCAACTATGCTGGGTGAGTGGCCAACA GAAGGAGAAAAGTGACCAGCAGCAGGTGAA ACAAAGTCCTCAATCTTTGATAGTCCAGAAA GGAGGGATTTCATTATAAACTGTGCTTATG AGAACACTGCGTTTGACTACTTTCCATGGTA CCAACAATTCCCTGGGAAAGGCCCTGCATTA TTGATAGCCATACGTCCAGATGTGAGTGAAA AGAAAGAAGGAAGATTCACAATCTCCTTCAA TAAAAGTGCCAAGCAGTTCTCATTGCATATC ATGGATTCCCAGCCTGGGAGACTCAGCCACCT ACTTCTGTGCAGCAAGCAAGACCGGCACTGC CAGTAAACTCACCTTTGGGACTGGAACAAGA CTTCAGGTCACGCTCGATATCCAGAACCCTG ACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTAG
	TRB	550	GGGAGTCTAGACACACTAAGCCATGCTTACC AGTTACTATAGTGGGAACACTCCCAAAATTC AAGTTCGCAGATGCAAATCAAGAGCCAACCA TGCAAGCAGTCCCTTCTAAGGCCAGCAGTCT CAGGCCCGCTGTGTCAACTCTTTTCTATACGT GCACATACACACAGTGACACTTCCATGAGCA CAAGGGATGTCCTTCACTCTCTAGCACCTCTA GACCCTTTCTAGTCTAGACAATGGCTGAGGG ATTATGAGAGTGGGCCGGGACAATGACATCA CAGACCATCAACCCACTGCCTGGTCCTGGGA GAAGACCTATTCTTTCTTCAAAGCAGCCATG GGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTG TTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAA GTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAA GGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGT

			CCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGG TATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGC TGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAA GAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGT GTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCC TGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAACCAGAC ATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTGTGAAT GAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCA CCGTGCTAGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCC ACCCGAGGTCTGCTGTGTTTGAGCCATCAGAA GCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACAC TGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTC
5	TRA	551	GACAGAGCTCACTATAGGCTTCTGGGATTTA ATGACACTTTCCACAAGCTCCATGGAGCAGA GGAAACTTTATTTGGTACATTGAGGAAGAAA TGATGGAAGAAAAGGTCTGGATAGATACATC CTTATGATCAGTTTTCTCATTCTGTGCCAGC CTCTTAGACTTTAAACCTCATAAATGATTTCA GTAGACACCCCCTGAGTTGAGGATGTCTGGT TGATATCCTCACCGTCTTCTCAGGAACATGA CTAAACCTGGGGAGGAAGACATAGAAAAGC AACTGCTCTATCATTGGCTGACAAGATCCTG ACAACAACACAATGAGAGCTGCACTCCTTGC AAGTCTTTACTAGTAGCTGTTGCTTCTGTTCT CTGGAAATTCTTTAAACCTAGAATCAGACAC AAAAACTGAACTCTGGGTCCACAATCCTCAT TTGTCCTTGAAGTATGAGGCTGGTGGCAAGA GTAAGTGTGTTTCTGACCTTTGGAAGTATAAT TGATGCTAAGACCACCCAGCCCCCTCCATG GATTGCGCTGAAGGAAGAGCTGCAAACCTGC CTTGTAATCACTCTACCATCAGTGGAAATGA GTATGTGTATTGGTATCGACAGATTCACTCCC AGGGGCCACAGTATATCATTGATGGTCTAAA AAACAATGAAACCAATGAAATGGCCTCTCTG ATCATCACAGAAGACAGAAAGTCCAGCACCT

			TGATCCTGCCCCACGCTACGCTGAGAGACAC TGCTGTGTACTATTGCATCGTCAAAAGTTGG AACAACCGTAAGCTGATTTGGGGATTGGGAA CAAGCCTGGCAGTAAATCCGAATATCCAGAA CCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TAGA
	TRB	552	GCCATCTTAGACTTAACTCATCAGTATCAGG TGATCCTGAGGCTCAGTGATGTCACTGTGGG AACTGCTCTGTGGCGACAAGGACGTCCCTCA TCCTCTGCTCCTGCTCACAGTGACCCTGATCT GGTAAAGCTCCCATCCTGCCCTGACCCTGCC ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCC TGTGTCTCCTGGGGGCAGATCACGCAGATAC TGGAGTCTCCCAGAACCCCAGACACAAGATC ACAAAGAGGGGACAGAATGTAACTTTCAGGT GTGATCCAATTTCTGAACACAACCGCCTTTAT TGGTACCGACAGACCCTGGGGCAGGGCCCAG AGTTTCTGACTTACTTCCAGAATGAAGCTCA ACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGATCGG TTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCT CCACCTTGAGATCCAGCGCACAGAGCAGGG GGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCCTT AAGAGAACAGGGGGCCACAATCAGCCCCAG CATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCT AGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCACCCGAG GTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGA TCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTG CCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTG GAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAG GTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGC CCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTC CAGATACTGCCTGA
6	TRA	553	GAGTCAGATTCTTGCTATGCTGCCCGGGCTG GTCTTGAACCCCTGGCTTCAAGCAATCTTCCA GCTTCAGCCACACAAAGTGTGGGGATTACAG

			AAGGTAACATCATCACAGATTCAGGAGGAA AGAAACGCTTTCTGTTGAAGTTTTGATATCAT GTCTGAAATGAGAAGGAAACAGCTTGCTCCC TTGGATCCGTGGTTCCGCCTGTTGCCTCTAGA GGGCGATGTTGCATCAAGTAGGCATCTGTTT TCATCGCAGACCATCCTCATCCATTGAGCCTC CTCCCTGTAGCTGGCTGATGTAGCTCGTTGAT ATCTGTGTGGATAGGGAGCTGTGACGAGGGC AAGAGGTCAGAACACATCCAGGCTCCTTAAG GGAAAGCCTCTTTCTGTTTCTGAAACTTTTCA AAGCCAGGGACTTGTCCAATCCAACCTCCTC ACAGTTCCTAGCTCCTGAGGCTCAGCGCCCT TGGCTTCTGTCCGCCAGCTCAAGGTCCTGC AGCATTGCCACTGCTCAGCCATGCTCCTGCT GCTCGTCCCAGCGTTCCAGGTGATTTTTACCC TGGGAGGAACCAGAGCCCAGTCTGTGACCCA GCTTGACAGCCAAGTCCCTGTCTTTGAAGAA GCCCCTGTGGAGCTGAGGTGCAACTACTCAT CGTCTGTTTCAGTGTATCTCTTCTGGTATGTG CAATACCCCAACCAAGGACTCCAGCTTCTCC TGAAGTATTTATCAGGATCCACCCTGGTTAA AGGCATCAACGGTTTTTGAGGCTGAATTTAAC AAGAGTCAAACCTTCCTTCCACTTGAGGAAAC CCTCAGTCCATATAAGCGACACGGCTGAGTA CTTCTGTGCTGTGAGTGTTTCTGGTTCTGCAA GGCAACTGACCTTTGGATCTGGGACACAATT GACTGTTTTACCTGATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAAT CCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGA TTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGT AAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAA CTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAA GAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAA ATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCA GTGGTGAGGAGATAAACTCAGAAATGCAGC
	TRB	554	

			ATGAGGCCTGTAGCTCCAGACAGCTCTAGAG CACAAAGTGAAGACCGATGCATTGATGTTGT TAAAAGGAGCTAATAAATATCTAAAGCAGT CATCCAAGTGTGTTCTAATAATAATCCTGTGT TCCTGAGGTTGTGGGGATTGAGAGAGGAAGT GATGTCACTGTGGGTACTGTTCTGTGTCAGG ACAAGGACGTCCCTCCTCCTCTGCTCCTGCTC ACAGTGACCCTGATCTGGTAAAGCTCCCATC CTGCCCTGACTCTGTTCATGGGCACCAGGCTC CTCTGCTGGGCAGCCCTGTGCCTCCTGGGGG CAGATCACACAGGTGCTGGAGTCTCCCAGAC CCCAGTAACAAGGTCACAGAGAAGGGAAA ATATGTAGAGCTCAGGTGTGATCCAATTTCA GGTCATACTGCCCTTTACTGGTACCGACAAA GCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTAATTTA CTTCCAAGGCACGGGTGCGGCAGATGACTCA GGGCTGCCCAACGATCGGTTCTTTGCAGTCA GGCCTGAGGGATCCGTCTCTACTCTGAAGAT CCAGCGCACAGAGCGGGGGGACTCAGCCGT GTATCTCTGTGCCAGCAGCCACCGTCTAGCG GGAGCTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACAC GGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGAAAAACGT GTTCCCACCCGAGGTGCGCTGTGTTTGAGCCA TCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGG CCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTA CCCCACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTG AATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGC ACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCG CCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
7	TRA	555	TATGGGGACTGTGATTTCTTCATGTTAAGGAT CAAGACCATTATTTGGGTAACACACTAAAGA TGAATATTCTCCAGGCTTAGTATCTCTGATA CTCTTACTGCTTGGAAGAACCCGTGGAAATT CAGTGACCCAGATGGAAGGGCCAGTGACTCT CTCAGAAGAGGCCTTCCTGACTATAAACTGC

			ACGTACACAGCCACAGGATACCCTTCCCTTT TCTGGTATGTCCAATATCCTGGAGAAGGTCT ACAGCTCCTCCTGAAAGCCACGAAGGCTGAT GACAAGGGAAGCAACAAAGGTTTTGAAGCC ACATACCGTAAAGAAACCACTTCTTTCCACT TGGAGAAAGGCTCAGTTCAAGTGTCAGACTC AGCGGTGTACTTCTGTGCTCTGACCCTGAATT CAGGATACAGCACCTCACCTTTGGGAAGGG GACTATGCTTCTAGTCTCTCCAGATATCCAGA ACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGA CTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTAT TCACCGATTTTGATT
	TRB	556	GAGACTAGGGCATCCTTGGGATTCTGTGATC AGTCATCCCTCCTCGCTGGTGAATGGAGGCA GTGGTCACAACCTCTCCCCAGAGAAGGTGGTG TGAGGCCATCACGGAAGATGCTGCTGCTTCT GCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGT GCTGTCTGCTCTCAACATCCGAGCTGGGTAT CTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAG TGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACAT GTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGT CTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCT CCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGA AGGACAAGTTTCTCATCAACCATGCAAGCCT GACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCC CATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCA GTGCTAGAGACCCAGGAACCTTATACGAGCA GTA CTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTC ACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCACCCG AGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGA
8	TRA	557	GTCATTACTAAGCAGCCTCACAACTGTAGCA ACCCTTCTAAAGGTTGTAGATTCTGGCTGAT GATGTCACTGACACAAAGGAAAAAATGCAA AACAGGTAGTCTTAAATAAGCATTCTGGTGA GACCAACTGCATTTTGGCCATGGCTTTGCAG

			AGCACTCTGGGGGCGGTGTGGCTAGGGCTTC TCCTCAACTCTCTCTGGAAGGTTGCAGAAAG CAAGGACCAAGTGTTTCAGCCTTCCACAGTG GCATCTTCAGAGGGAGCTGTGGTGGAATCT TCTGTAATCACTCTGTGTCCAATGCTTACAAC TTCTTCTGGTACCTTCACTTCCCGGGATGTGC ACCAAGACTCCTTGTTAAAGGCTCAAAGCCT TCTCAGCAGGGACGATACAACATGACCTATG AACGGTTCTCTTCATCGCTGCTCATCCTCCAG GTGCGGGAGGCAGATGCTGCTGTTTACTACT GTGCTGTGGAGCGGCCAGGCTTTCAGAAACT TGTATTTGGAAGTGGCACCCGACTTCTGGTC AGTCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCG TGTACCAGCTGAGAGACT
	TRB	558	GGCTCACTGGCGCAGCACCTCTCAGCGGCAG TGGAACCACAGCCTAGTCCTCTCACCCTG CAGACCAGAATCCTGCCCTGGGCCTTGCCTG GTCTGCCTCACTCTGCCATGGGCTGCAGGCT CCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAG CAGGTCCCTTGGACACAGCTGTTTCCCAGAC TCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAAC GACAAGTCCATTAAATGTGAACAAAATCTGG GCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGA CTCTAAGAAATTTCTGAAGATAATGTTTAGC TACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAA CAGTTCCAAATCGCTTCTCACCTAAATCTCCA GACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATT CCCTGGAGCTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTC TGTGCCAGCAGGACGACAGGGTCGGGGACT GAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCA CAGTTGTAGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCC ACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAA GCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACAC TGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGAC CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGA

			AGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACC CGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAA TGA CTCCAGATACTGCCTGA
9	TRA	559	GGTAATTTCTTCTGAGTCAGCTCTGAACACA CGTCCTGATGGCAGCAGGATGATGTTACGAT CACAAGAGGGCAGTGCCTCCCTCTCCTCAGA CTAACTTGGCTTTAAATCAGCCTATCTGCATT GAAAGGAAAGGACTGAGCTTGCCTGTGACTG GCTAGGGAGGAACCTGAGACTAGGGGACAG AAAGACTAGGGATTCACCCAGTAAAGAGAG CTCATCTGTGACTGAGGAGCCTTGCTCCATTT CAGGTCTTCTGTGATTTCAATAAGGAAGAAG AATGGAACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTG ATTCTATGGCTTCAACTGGCTAGGGTGAACA GTCAACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTT GAGCATCCAGGAGGGTGAAAATGCCACCAT GAACTGCAGTTACAAAAGTAGTATAAACAAT TTACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAG GCCTTGTCACCTAATTTTAATACGTTCAAAT GAAAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTAAGA GTCACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTT CCTTGTTGATCACGGCTTCCCGGGCAGCAGA CACTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGCCGAGGC GAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCAAAGG GACTCATCTAATCATCCAGCCCTATATCCAG AACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAG ACT
	TRA	560	GCCTCCTGCCTTTCTATGGAACTCAAAGTGG GTGGCAGCAAGCACTCTTCTAGCCCAGAGAA GTCTGTTCCAGGACGGGCTCTTTCAGGAGCA GCTAAAGTCAGGGGCCATGTCCACCATGTGA TAGAAAGACAAGATGGTCCTGAAATTCTCCG TGTCCATTCTTTGGATTCA GTTGGCATGGGTG AGCACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGT TTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCAC

			TGTGTA CTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTCCA GCTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGA AGGTCCTGTCCTCCTGGTGACAGTAGTTACG GGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTA ACCTTTCAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACA GTTCTCTCCACATCACTGCGGCCCCAGCCTGGT GATACAGGCCTCTACCTCTGTGCCTTTTGTA CCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTTG ACGGTCATTCCAAATATCCAGAACCCTGACC CTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACT
	TRB	561	AGCCCATTCATCCCAGCCCAGACAATTCAAA TCTGCCTTCTATCAGGACCTAGAAAGGATGT AAAACGGCCGGGTATAAATATCCCCTGGGTC TGGGGAAACTGTCAGGAGCAGTGACATCACA GGAAAAACCAACCAACCAAGGCCAAGGAGAC CAGAGCCCAGCACCTCACCCAGAGGACCCCA GTCAGAGGCCCCATCTCAGACCCGAGGCTAG CATGGGCTGCAGGCTGCTCTGCTGTGCGGTT CTCTGTCTCCTGGGAGCGGTCCCCATGGAAA CGGGAGTTACGCAGACACCAAGACACCTGGT CATGGGAATGACAAATAAGAAGTCTTTGAAA TGTGAACAACATCTGGGGCATAACGCTATGT ATTGGTACAAGCAAAGTGCTAAGAAGCCACT GGAGCTCATGTTTGTCTACAACCTTTAAAGAA CAGACTGAAAACAACAGTGTGCCAAGTCGCT TCTCACCTGAATGCCCCAACAGCTCTCACTTA TTCCTTCACCTACACACCCTGCAGCCAGAAG ACTCGGCCCTGTATCTCTGTGCCAGCAGCCC GGGGGGTAGCGGGAGGTTGGGAGATACGCA GTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGTG CTCGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCACCCG AGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGA GATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTG TGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCACGT GGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGA

			GGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGCA GCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGAC TCCAGATACTGCCTGA
10	TRA	562	CAACTGTAGCAACCCTTCTAAAGGTTGTAGA TTCTGGCTGATGATGTCACTGACACAAAGGA AAAAATGCAAAACAGGTAGTCTTAAATAAGC ATTCTGGTGAGACCAACTGCATTTTGGCCAT GGCTTTGCAGAGCACTCTGGGGGCGGTGTGG CTAGGGCTTCTCCTCAACTCTCTCTGGAAGGT TGCAGAAAGCAAGGACCAAGTGTTTCAGCCT TCCACAGTGGCATCTTCAGAGGGAGCTGTGG TGGAATCTTCTGTAACTCACTCTGTGTCCAAT GCTTACAACCTTCTTCTGGTACCTTCACTTCCC GGGATGTGCACCAAGACTCCTTGTTAAAGGC TCAAAGCCTTCTCAGCAGGGACGATACAACA TGACCTATGAACGGTTCTCTTCATCGCTGCTC ATCCTCCAGGTGCGGGAGGCAGATGCTGCTG TTTACTACTGTGCTGTGGAGGATTCGCGGGG GAACAACAGACTCGCTTTTGGGAAGGGGAAC CAAGTGGTGGTCATACCAAATATCCAGAACC CTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTC TAAATCCAGTGACAAGTCTGTC
	TRB	563	GGGGTGTGGCCTCTCCTGGCCTCTCCCTCCCT GGGGCCCAGGCAGGGAGAATGTCTCAGAAT GACTTCCTTGAGAGTCCTGCTCCCCTTTCATC AATGCACAGATACAGAAGACCCCTCCGTCAT GCAGCATCTGCCATGAGCATCGGCCTCCTGT GCTGTGCAGCCTTGTCTCTCCTGTGGGCAGGT CCAGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAA AATTCCAGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCAT GACACTGCAGTGTGCCAGGATATGAACCAT GAATACATGTCCTGGTATCGACAAGACCCAG GCATGGGGCTGAGGCTGATTCACTACTCAGT TGGTGCTGGTATCACTGACCAAGGAGAAGTC CCCAATGGCTACAATGTCTCCAGATCAACCA

			CAGAGGATTTCCTCGCTCAGGCTGCTGTCTGGC TGCTCCCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTG CCAGCGGAGGGACAGGGGGGAACCTATGGCT ACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTAAACCGT TGTAAGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCACCC GAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGT GTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAG GAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCG CAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATG ACTCCAGATACTGCCTGA
11	TRA	564	TGGGGACCTATCATAGCATTTCTGCCCTGA AGGAGAATTCTCACCAAGCACAGAGGAGAA CCCATCAGAGCAGGAGACTTTTCACTCTGCA GGGGAGCGCTGTCAGCATGACACGTGTTAGC TTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCT TGAATCCGGCATGGCCCAGACAGTCACTCAG TCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAG AGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACAC CAGTGAGAGTAATTATTATTTGTTCTGGTACA AACAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGT TATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAAT GCAACGGAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCC AGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGAT CTCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATG TATTTCTGTGCTTTCATGAAGTCGCTATTTGG AAATGAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAACA AGACTCACCATCATACCCAATATCCAGAACC CTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTC TAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTC ACCGATTTTGATTCTCAAAC
	TRB	565	AGTCATGGGCAAAGATTACCACCAGGGGGC AGACTAGGGCATCCTTGGGATTCTGTGATCA GTCATCCCTCCTCGCTGGTGAATGGAGGCAG

			TGGTCACAACCTCTCCCCAGAGAAGGTGGTGT GAGGCCATCACGGAAGATGCTGCTGCTTCTG CTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTG CTGTCGTCTCTCAACATCCGAGCAGGGTTAT CTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAG TGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACAT GTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGT CTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCT CCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGA AGGACAAGTTTCTCATCAACCATGCAAGCCT GACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCC CATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCA GTGCTAGGTCTGGGCGAAAACTGTTTTTTGG CAGTGGAACCCAGCTCTCTGTCTTGGAGGAC CTGAACAAGGTGTTCCCAACCCGAGGTCTGCTG TGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGA GCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCCTCAA GGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATAC TGCCTGA
12	TRA	566	ATATGGGGAGCATTTCCTGCCCTGAAGGAGA ATTCTACCAAGCACAGAGGAGAACCCATCA GAGCAGGAGACTTTTCACTCTGCAGGGGAGC GCTGTCAGCATGACACGTGTTAGCTTGCTGT GGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATC CGGCATGGCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAA CCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTG TGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGA GAGTAATTATTATTTGTTCTGGTACAAACAG CCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTC GCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAA CGGAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAA AGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCA

			GACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATT TCTGTGCTTTCATGAAGTCTCCCTTTGGAAAT GAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGAC TCACCATCATACCCAATATCCAGAACCCTGA CCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAA TCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCG ATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAG TAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAA ACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCA AGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACA AATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCA
	TRB	567	GGGGGGGGATTCTGTGATCAGTCATCCCTCC TCGCTGGTGAATGGAGGCAGTGGTCACAACT CTCCCCAGAGAAGGTGGTGTGAGGCCATCAC GGAAGATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGG GCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTC AACATCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGG AACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTG GACTTTCAGGCCACAACATATGTTTTGGTATCG TCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATG GCAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACAT ACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACT CTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACA GCAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGGTGGGG TGATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACT CGACTCTCCATCCTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCC ATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAG GCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCT ACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGT GAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAG CACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCC GCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
13	TRA	568	TGGGGCATTTCCTGCCCTGAAGGAGAATTCT

			CACCAAGCACAGAGGAGAACCCATCAGAGC AGGAGACTTTTCACTCTGCAGGGGAGCGCTG TCAGCATGACACGTGTTAGCTTGCTGTGGGC AGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGC ATGGCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAG AGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGAC CCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAGT AATTATTATTTGTTCTGGTACAAACAGCCTCC CAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCGCCAA GAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAG AATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAG CCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTC ACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGT GCTTTCATGAAGACTAACTTTGGAAATGAGA AATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGACTCAC CATCATACCCAATATCCAGAACCCTGACCCT GCCGTGTACCAGCTGAGAGACTAGATC
	TRB	569	AGTCATGGGCAAAGATTACCACCAGGGGGC AGACTAGGGCATCCTTGGGATTCTGTGATCA GTCATCCCTCCTCGCTGGTGAATGGAGGCAG TGGTCACAACTCTCCCCAGAGAAGGTGGTGT GAGGCCATCACGGAAGATGCTGCTGCTTCTG CTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTG CTGTCGTCTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATC TGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGT GCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAACAT GTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGT CTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCT CCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGA AGGACAAGTTTCTCATCAACCATGCAAGCCT GACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCC CATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCA GTGCTAGGTCCGGGACTAGCAAATTCTTCGG GCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGAC CTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTG

			TGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCA CACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGA GCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCAGCACG
14	TRA	570	GAGAAATGTTTCCCTCCTTGAAACCTAGTCA CCCACCCACCTATCATAGCATTTCCCTGCCCTG AAGGAGAATTCTCACCAAGCACAGAGGAGA ACCCATCAGAGCAGGAGACTTTTCACTCTGC AGGGGAGCGCTGTCAGCATGACACGTGTTAG CTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTC TTGAATCCGGCATGGCCCAGACAGTCACTCA GTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCA GAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACA CCAGTGAGAGTAATTATTATTTGTTCTGGTAC AAACAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCG TTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAA TGCAACGGAGAATCGTTTCTCTGTGAACCTC CAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGA TCTCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGAT GTATTTCTGTGCTTTCACGAAGTCTAACTTTG GAAATGAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAAC AAGACTCACCATCATACCCAATATCCAGAAC CCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACT AGATCGG
	TRB	571	TGGGGCTGTATGGTTTTTTTGACAGGCAGAGA TGGACGTAACATCAGTCATGGGCAAAGATTA CCACCAGGGGGCAGACTAGGGCATCCTTGGG ATTCTGTGATCAGTCATCCCTCCTCGCTGGTG AATGGAGGCAGTGGTCACAACTCTCCCCAGA GAAGGTGGTGTGAGGCCATCACGGAAGATG CTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTC CGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACATCCG AGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTG TGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTCA

			GGCCACAACACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCC CGAAACAGAGTCTCATGCTGATGGCAACTTC CAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCA AGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCTCATCAAC CATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAG TGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAGCAGCTT CTACATCTGCAGTGCTCGGACAGGAGACGAG CAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGGCTCACGG TCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACC CGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCA GAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGG TGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCA CGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAA GGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCC GCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAAT GACTCCAGATACTGCCTGA
15	TRA	572	ATATGGGGATAGCATTTCTGCCCTGAAGGA GAATTCTCACCAAGCACAGAGGAGAACCCAT CAGAGCAGGAGACTTTTCACTCTGCAGGGGA GCGCTGTCAGCATGACACGTGTTAGCTTGCT GTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAA TCCGGCATGGCCCAGACAGTCACTCAGTCTC AACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGA CTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAG TGAGAGTAATTATTATTTGTTCTGGTACAAAC AGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTAT TCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCA ACGGAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGA AAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTC AGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTAT TTCTGTGCTTTCATCAAATCTAACTTTGGAAA TGAGAAATTAACCTTTGGGACTGGAACAAGA CTCACCATCATACCCAATATCCAGAACCCTG ACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAA ATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCT

	TRB	573	GGGGATCCTTGGGATTCTGTGATCAGTCATC CCTCCTCGCTGGTGAATGGAGGCAGTGGTCA CAACTCTCCCCAGAGAAGGTGGTGTGAGGCC ATCACGGAAGATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTC TGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGT CTCTCAACATCCGAGCAGGGTTATCTGTAAG AGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTT CCCTGGACTTTCAGGCCACAACATATGTTTTGG TATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGC TGATGGCAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGC CACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAA GTTTCTCATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGT CCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGA AGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCCCGG AGGGGGACTGAAGCTTCTTTGGACAAGGCA CCAGACTCACAGTTGTAGAGGACCTGAACAA GGTGTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAG CCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACCCAAA AGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTT CTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGG GTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTC AGCACGGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAG CCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
16	TRA	574	CGGAGTCTCACTTTGTGCGCCAGGCTGGAGT GCAGTGGTGCGATCTCTGCTCACTGCAAAC CCGCCTCCCGGGTTCCCGCCATTCTCCTGCCT CAGCCTCTCGAGTAGCTGGGACTACAGGCGC CCGCCACAGCGCCCAGCTAATTTTTTTGTATT TTTTGGTAGAGACGGGGTTTACCAGTGTTAG CCAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGA TCCGCCACCTCGGCCTCCCAAAGCGCTGGG ATTAAAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCA CTTTGTCTTATGTTATTCCCATTTGCCGTCTCT GTTCCCTTATACATTATGCTTTTTTCAACTTTAC CAGAATCACTTGGATTAAAACCCGTGGATTT

			CTCAGTAGGAAATGTTTCATGTGAAGACACTT CTGTAGTAACAGAACCTACAGCTGCTCCTGT AGAAGGAAGTTGAAAGTCATCCCTTCAAGAA AGGGGCTCCTCCCCTTGTAATTCTACTGGGTT TTGCATCCAGACTGAGTTTCCTTCCCTCACCC ACATGAAGTGTCTACCTTCTGCAGACTCCAA TGGCTCAGGAACTGGGAATGCAGTGCCAGGC TCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTT TTCCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAGG CACTACAGGACAAAACATTGACCAGCCCCT GAGATGACAGCTACGGAAGGTGCCATTGTCC AGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTT CAACGGGCTGTTCTGGTACCAGCAACATGCT GGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACAATG TTCTGGATGGTTTGGAGGAGAAAGGTCGTTT TTCTTCATTCTTAGTCGGTCTAAAGGGTACA GTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAA AGACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGATGG ATAGCAGCTATAAATTGATCTTCGGGAGTGG GACCAGACTGCTGGTCAGGCCTGATATCCAG AACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAG ACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCT ATTCACCGATTTT
	TRA	575	TATATGGGGAGTACCAGCAGTTTTCACTCCC TACTCTTCTTGGGGCTTTAGCTGAACTTTGAG GGGAGCCCTGCTCTGAGGAGCTGCTGCCCTG CTATTGGCTGCTGTACTGGGGCAGCCTGAGT GACAGCTGCTGGTGTGGGGCCCTGGCAGTTGC TGCTGGGCTCATTGCAGCTCAGACACAGCAA AAGAGCCTAGAACCTGGGTCCTAGTTTGCAC CTAGAATATGAGGCAAGTGGCGAGAGTGATC GTGTTCCCTGACCCTGAGTACTTTGAGCCTTGC TAAGACCACCCAGCCCATCTCCATGGACTCA TATGAAGGACAAGAAGTGAACATAACCTGTA GCCACAACAACATTGCTACAAATGATTATAT

			CACGTGGTACCAACAGTTTCCCAGCCAAGGA CCACGATTTATTATTCAAGGATACAAGACAA AAGTTACAAACGAAGTGGCCTCCCTGTTTAT CCCTGCCGACAGAAAGTCCAGCACTCTGAGC CTGCCCCGGGTTTCCCTGAGCGACACTGCTG TGTACTIONTGCCTCGTGAAGATAATCTTTGG ATCAGGGACCAGACTCAGCATCCGGCCAAAT ATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGC TGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGT CTGCCTATTCACCGATTTT
	TRB	576	GTCGGCTGAAGGGAATGCTTGGCTGCGTGCT GGCATCAGGAGGCGGTTGGAATTCAGAGTAG GTCCTGGGACTGCCCAGGGCAAGGAATAAA ATTTATATTGAATTACAACTGTTTGCACAA AAGTCAAGAAAACTTGAAAGCCTTATATCA AGAAGCATTCTTCCCATCCAACTTCAGTGG TGCATTTATTTTGGATTTGACCCTCTGGGGAA GGGGCATGGCCTCTCTCGACAAGAAGGTTCT GGGGACCAGGCAGAGAGAATGAGGTCTCAG GATGACTTCCTTGACAGCCCTGTTTCGCCTTTC ATCAACACACAGACCCAGAAGACCTCTCTGT CTTGTAGCATCTGCCATGAGAATCAGGCTCC TGTGCTGTGTGGCCTTTTCTCTCCTGTGGGCA GGTCCAGTGATTGCTGGGATCACCCAGGCAC CAACATCTCAGATCCTGGCAGCAGGACGGCG CATGACACTGAGATGTACCCAGGATATGAGA CATAATGCCATGTACTGGTATAGACAAGATC TAGGACTGGGGCTAAGGCTCATCCATTATTC AAATACTGCAGGTACCACTGGCAAAGGAGA AGTCCCTGATGGTTATAGTGTCTCCAGAGCA AACACAGATGATTTCCCCCTCACGTTGGCGT CTGCTGTACCCTCTCAGACATCTGTGTACTTC TGTGCCAGCAGTGAAAGGGAGCACTATGGCT ACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTAAACCGT TGTAGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCACCC

			GAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGT GTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAG GAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCG CAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATG ACTCCAGATACTGCCTGA
17	TRA	577	GAAC TTGGCTTTAAATCAGCCTATCTGCATTG AAAGGAAAGGACTGAGCTTGCCTGTGACTGG CTAGGGAGGAACCTGAGACTAGGGGACAGA AAGACTAGGGATTACCCAGTAAAGAGAGCT CATCTGTGACTGAGGAGCCTTGCTCCATTTC GGTCTTCTGTGATTTCAATAAGGAAGAAGAA TGGA AACTCTCCTGGGAGTGTCTTTGGTGATT CTATGGCTTCAACTGGCTAGGGTGAACAGTC AACAGGGAGAAGAGGATCCTCAGGCCTTGA GCATCCAGGAGGGTGAAAATGCCACCATGA ACTGCAGTTACAAAAGTAGTATAAACAATTT ACAGTGGTATAGACAAAATTCAGGTAGAGGC CTTGTCCACCTAATTTTAATACGTTCAAATGA AAGAGAGAAACACAGTGGAAGATTAAGAGT CACGCTTGACACTTCCAAGAAAAGCAGTTCC TTGTTGATCACGGCTTCCCGGGCAGCAGACA CTGCTTCTTACTTCTGTGCTACGCCATATACT GGAGGCTTCAAAAAGTATCTTTGGAGCAGGAA CAAGACTATTTGTTAAAGCAAATATCCAGAA CCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATT CACCGATTTTGATTC
	TRB	578	AGAACTTAGAAAGGATGTAAAGCAGTCAGG AAGAAACATCCCCTGGGTCTGGGGAAACTAT CAGGAGCAGTGACATCACAAGAAAAACCAC CAACCAGGGCCAAGGAGACCAGAGCCCAGC ACCTCGCCCAAAGGACCCAGTCAGAGGCCC CATCTCAGACCCGAGGCTAGCATGGGCTGCA

			GGCTGCTCTGCTGTGCGGTTCTCTGTCTCCTG GGAGCAGTTCCCATAGACACTGAAGTTACCC AGACACCAAAACACCTGGTCATGGGAATGAC AAATAAGAAAGTCTTTGAAATGTGAACAACAT ATGGGGCACAGGGCTATGTATTGGTACAAGC AGAAAGCTAAGAAGCCACCGGAGCTCATGTT TGTCTACAGCTATGAGAAACTCTCTATAAAT GAAAGTGTGCCAAGTCGCTTCTCACCTGAAT GCCCCAACAGCTCTCTCTTAAACCTTCACCTA CACGCCCTGCAGCCAGAAGACTCAGCCCTGT ATCTCTGCGCCAGCAGCCAACTTGGCTCTGG AAACACCATATATTTTGGAGAGGGAAGTTGG CTCACTGTTGTAGAGGACCTGAACAAGGTGT TCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATC AGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGC CACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTAC CCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA ATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCA CAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGC CCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
18	TRA	579	AGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGA GAGACTTGTCTCAGATTGGCTGGGCCAACTC TGTGTTTCCTGTAGAAATGTTTGAACATATGA GAGAGCAAAGCAGAGTGTTTATCTTGTGAGC CATTCTCCATATTTTCAGATATAAGATTTTCAGT TCTCAGTGAGTCTAAGTGACAGAAGGAATGG AGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTG CAGCTGCAATGGGTGAGCAGCAAACAGGAG GTGACGCAGATTCCTGCAGCTCTGAGTGTCC CAGAAGGAGAAAACCTTGGTTCTCAACTGCAG TTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTCCAGT GGTTTAGGCAGGACCCTGGGAAAGGTCTCAC ATCTCTGTTGCTTATTCAGTCAAGTCAGAGA GAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATGCCTCGC TGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTTTATA

			CATTGCAGCTTCTCAGCCTGGTGACTCAGCC ACCTACCTCTGTGCTGTGAAGGCCCAGGGTG GGGCTGGGAGTTACCAACTCACTTTCGGGAA GGGGACCAAACCTCTCGGTCATACCAAATATC CAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGA GAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTG CCTATTCACCGATTT
	TRB	580	GAGAGGGCAATGGGGCAGCCTGTGAGCTGG GGCAACGTAGGCAGAGAAGGAACTGTGTCA CCACAGAACTTCTGCCTTCACCCATCCCTTC AGCTCTGCAGGACAGGTAGAGACTCCAGGAT CATCCACTGAGCACTGGACATAAGGAAGGCT GCATGGGGAGGACTCAGGACAGTGACATCA CAGGATACCCCTCCTATTAGGAAAATCAAGG CCCAGAATTCACTCGGCTCTTCCCCAGGAGG ACCAAGCCCTGAATCAGGTGCAGTGCTGCCT GCCCCACTGTGCCATGGGCCCTGGGCTCCTC TGCTGGGTGCTGCTTTGTCTCCTGGGAGCAG GCTCAGTGGAGACTGGAGTCACCCAAAGTCC CACACACCTGATCAAAACGAGAGGACAGCA AGTGACTCTGAGATGCTCTTCTCAGTCTGGG CACAACACTGTGTCCTGGTACCAACAGGCCC TGGGTCAGGGGCCCCAGTTTATCTTTCAGTAT TATAGGGAGGAAGAGAATGGCAGAGGAAAC TTCCCTCCTAGATTCTCAGGTCTCCAGTTCCC TAATTATAGCTCTGAGCTGAATGTGAACGCC TTGGAGCTGGACGACTCGGCCCTGTATCTCT GTGGGTCCGGGCGGGAACGCACAGATACGC AGTATTTTGGCCCAGGCACCCGGCTGACAGT GCTCGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCC GAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGT GTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCAC GTGG
19	TRA	581	TGGGGGGCCTTTCTATGGAACTCAAAGTGGG

			TGGCAGCAAGCACTCTTCTAGCCCAGAGAAG TCTGTTCCAGGACGGGCTCTTTCAGGAGCAG CTAAAGTCAGGGGCCATGTCCACCATGTGAT AGAAAGACAAGATGGTCCTGAAATTCTCCGT GTCCATTCTTTGGATTCAAGTTGGCATGGGTGA GCACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTT TCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCACT GTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTCCAG CTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAA GGTCCTGTCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGG GTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAA CCTTTCAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAG TTCTCTCCACATCACTGCGGCCCAGCCTGGTG ATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGCTAA TTCCGGGTATGCACTCAACTTCGGCAAAGGC ACCTCGCTGTTGGTCACACCCCATATCCAGA ACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGA CT
	TRB	582	AGACACACTAAGCCATGCTTACCAGTTACTA TAGTGGGAACACTCCCAAATTCAGTTCGC AGATGCAAATCAAGAGCCAACCATGCAAGC AGTCCCTTCTAAGGCCAGCAGTCTCAGGCCC GCTGTGTCAACTCTTTTCTATACGTGCACATA CACACAGTGACACTTCCATGAGCACAAGGGA TGTCCTTCACTCTCTAGCACCTCTAGACCCTT TCTAGTCTAGACAATGGCTGAGGGATTATGA GAGTGGGCCGGGACAATGACATCACAGACC ATCAACCCACTGCCTGGTCCTGGGAGAAGAC CTATTCTTTCTTCAAAGCAGCCATGGGAATC AGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCT GGCTGTAGGCCTCGTAGATGTGAAAGTAACC CAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGG GAGAGAAAGTTTTTCTGGAATGTGTCCAGGA TATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGA CAAGACCCAGGTCTGGGGCTACGGCTGATCT

			ATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAA AGGAGATATTCCTGAGGGGTACAGTGTCTCT AGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTC TGGAGTCCGCCAGCACCAACCAGACATCTAT GTACCTCTGTGCCAGCAGTTCCCTACCGGGA CAGCTTTATGGCTACACCTTCGGTTCGGGGA CCAGGTAAACCGTTGTAGAGGACCTGAACAA GGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAG CCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAA AGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTT CTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGG GTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTC AGCACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAG CCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA
20	TRA	583	TTCTACCTCAGCGTCTTGAGTAGCTGGGATTA CAGGCATAAGCCACTGTGCCCAGCTTAAAC CTGTGGATTTATCAGTAGAAAATGTTTCATGT AAAGATACTCCTGTAAGAGAAACCATAGCTG CTCCAGTGGAAGGAAGCTTAAACTCATCCCT TCAAGAAAGAAGCTCCTCCCTTTGTATTTCTA CTGGGTTTTGCATCCGGACTGATCTTCCTTCC CTCACCCACATGAAGTGTCTACCTTCTGCAG ACTACAGTGGCTCAGGAACCGGGGATGCAGT GCCAGGCTCATGGTATCCTGCAGCAGATGTG GGGAGCTTTCCTTCTCTATGTTTCCATGAAGA TGGGAGGCACTGCAGGACAAAGCCTTGAGC AGCCCTCTGAAGTGACAGCTGTGGAAGGAGC CATTGTCCAGATAAACTGCACGTACCAGACA TCTGGGTTTTATGGGCTGTCCTGGTACCAGCA ACATGATGGCGGAGCACCCACATTTCTTTCTT ACAATGCTCTGGATGGTTTGGAGGAGACAGG TCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGCTCTGATA GTTATGGTTACCTCCTTCTACAGGAGCTCCAG ATGAAAGACTCTGCCTCTTACTTCTGCGCTGA GGGAGGCTTCAAACTATCTTTGGAGCAGGA

			ACAAGACTATTTGTAAAGCAAATATCCAGA ACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGA CTT
	TRB	584	ACAACTCTCTGGTGGTTGCCAGTAAAGCGCC AGAAAAACAGAAGAGAAGCAAGTAGAAGAA TTTCAGCATCTGCTAAGAACATATAATACAT AAGCCAACATGGCATCTTTCTTTAAGACCCA GTACCTTGGGAGGGACAATGACATCACTTCC TGAATCCTCCCAGTTTTCTATTTCCATGCCCT GCTTCCCTCAACATCCAGAGCTGGAAACACC TCCATCCTGCCTCTTCATGCCATGGCCTCCCT GCTCTTCTTCTGTGGGGCCTTTTATCTCCTGG GAACAGGGTCCATGGATGCTGATGTTACCCA GACCCCAAGGAATAGGATCACAAAGACAGG AAAGAGGATTATGCTGGAATGTTCTCAGACT AAGGGTCATGATAGAATGTACTGGTATCGAC AAGACCCAGGACTGGGCCTACGGTTGATCTA TTACTCCTTTGATGTCAAAGATATAAACAAA GGAGAGATCTCTGATGGATACAGTGTCTCTC GACAGGCACAGGCTAAATTCTCCCTGTCCCT AGAGTCTGCCATCCCCAACCAGACAGCTCTT TACTTCTGTGCCACCAGTGGCCCCCTCACAG GGCCCCCGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGAC ACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGAAAAAC GTGTTCCCAACCGAGGTCGCTGTGTTTGAGC CATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAA GGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTC TACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGG TGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCA GCACAGACCCGCAGCCCCCTCA
Таблица 4: HLA-DR3-рестриктивные TCR			
TCR	Описание	SEQ ID NO:	Аминокислотная последовательность
1	TRA	585	MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEAL RLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGP

			EFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAP KPEDSATYLCAAAIGSYIPTFGRGTS LIVHPYIQN PDPAVYQLRD
	TRB	586	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKT RGQQVTLSCSPISGHRVSWYQQTPGQGLQFLFE YFSETQRNKG NFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLE LGDSALYLCASSLGNSNTEAFFGQGTRLTVVED LNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF YPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPA LNDSTRYCL
2	TRA	587	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGP LSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSP ELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLIRD SQPSDSATYLCVRESGGGADGLTFGKGTHLIQ PYIQNPDPVYQLRDSKSSD
	TRB	588	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLT IQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGS EATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDS SIYLCVGEQGMTQPQHFGDGTRLSILEDLNKVF PPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
3	TRA	589	MKLVTSTVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEEP VHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGL TSNVNNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDAA VYYCILRYQGAQKL VFGQGTRLTINPNIQNPDP VYQLRD
	TRB	590	MGCRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMG MTNKKSLKCEQHMGHRAMYWYKQKAKKPPEL MFVYSYEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHA LQPEDSALYLCASSQVRERKNTGELFFGEGSRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSTRYCL
4	TRA	591	METLLKVLSGTLLWQLTWVRSQQPVQSPQAVIL REGEDAVINCSSSKALYSVHWYRQKHGEAPVFL MILLKGGEQKGHEKISASFNEKKQSSLYLTASQ

			LSYSGTYFCGTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQN PDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDS
	TRB	592	MGCRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMG MTNKKSLKCEQHMGHARAMYWYKQKAKKPPEL MFVYSYEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHA LQPEDSALYLCASSHPGLRAGASYNEQFFGPGTR LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS
5	TRA	593	MMKCPQALLAIFWLLLSWVSSDKVQSPSLV VHEGDTVTLNCSYEVTNFRSLLWYKQEKKAPTF LFMLTSSGIEKKSGRLSSILDKKELFSILNITATQT GDSAVYLC AVLNTGNQFYFGTGTS LTVIPNIQNP DPAVYQLRDSKSSDK
	TRB	594	MGCRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMG MTNKKSLKCEQHMGHARAMYWYKQKAKKPPEL MFVYSYEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHA LQPEDSALYLCASSRFPGGGYNEQFFGPGTRLTV LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA TGFPYPDHVELSWWVN
6	TRA	595	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPF NVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEP KLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDS KLSDSATYLCVVNWSGNEKLTFGTGTRLTIIPNI QNPDPAVYQLRDLKTTQTRVF
	TRB	596	MASLLFFCGAFYLLGTGSMDADVTQTPRNRITK TGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQDPGLGLRLI YYSFDVKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSLES AIPNQATALYFCATRGGVGELFFGEGSRLTVLED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA
7	TRA	597	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGP LSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKG PELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIR DSQPSDSATYLCAMSVQAAGNKLTFGGGTRVL VKPNIQNPDPAVYQLRDYDGP

	TRB	598	MRGQGRPSSFAVAHSDPDWAKLPSPDPAMGT RLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIKRQS VAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQN NGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKL EDSAVYLCASSLDRNYGYTFGSGTRLTVVEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALN DSRYCL
8	TRA	599	MNYSPGLVSLLLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSE EAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLL KATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQ VSDSAVYFCALSDNTNAGKSTFGDGTTTLTVKPN IQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAW
	TRB	600	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLPGSGL GAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMF WYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDK FLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARTSGQ YEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCL
9	TRA	601	MNYSPGLVSLLLLLGRTRGDSVTQMEGPVTLSE EACLTINCTYTATGYPSLFWYVQYPGEGLQLLL KATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQ VSDSAVYFCALSDLLDSGNTGKLIFGQGTTLQV KPDIQNPDPVYQLRD
	TRB	602	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVD SGVTQTPKHLITA TGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLI QYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSL ELGDSALYFCASRGSYNEQFFGPGTRLTVLEDLK NVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWVNGK
10	TRA	603	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPF NVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEP KLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDS

			KLSDSATYLCVVNTPSSKIIFGSGTRLSIRPNIQNP DPAVYQLRD
	TRB	604	MEAVVTTLPREGGVRPSRKMLLLLLLLGPGSGL GAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMF WYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDK F LINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSGQQQ FFGPGTRRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCL
11	TRA	605	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPF NVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEP KLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDS KLSDSATYLCVVPPGGGFKTIFGAGTRLFVKANI QNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAF
	TRB	606	MGPQLLGYYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITV TGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQI YYSMNVEVTDKGDVPEGYKVSKEKRNFLILE SPSPNQTSLYFCASRTRTASYGYTFGSGTRRLTVV EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQP ALNDSRYCL
12	TRA	607	MAQELGMQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKMG GTTGQNIDQPTMTATEGAIVQINCTYQTSGFNG LFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFL SRSKGYSYLLKELQMKDSASYLCAVLDSNYQL IWGAGTKLIKPDIQNPDPVYQLRD
	TRB	608	MKSQNDPLESTVPLSPMHRPRRPLHPVAPAMSIG LLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQS MTLQCAQDMNHNSMYWYRQDPGMGLRLIYYS ASEGTTDKGEVPNGYNVSRNLKREFSLRLESAA PSQTSVYFCASSEEASGSYEQYFGPGTRRLTVTED LKNVFPPEVAVFEPS

13	TRA	609	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGP LSVPEGAIASLNCTYSDRVVSQSFFWYRQYSGKSP ELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRD SQPSDSATYLCVSGNQFYFGTGTSLTVIPNIQNP DPAVYQLRD
	TRB	610	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSDPRHKIT KRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFL TYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGFSSTLEIQR TEQGDSAMYLCASSPLGSGRYNEQFFGPGTRLT VLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCL
14	TRA	611	MLELIPLLGIHFVLRRTARAQSVTQPDIHITVSEG ASLELRCNYSYGATPYLFWYVQSPGQGLQLLLK YFSGDTLVQGIKGFEAEFKRSQSSFNLKPSVHW SDAAEYFCAVGPFSGGYQKVTFGTGTLQVIPNI QNPDPVYQLRD
	TRB	612	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQ MGQEVILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVS FYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTK LEDSAMYFCASREVHSGANVLTFGAGSRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG FYPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQP ALNDSRYCL
15	TRA	613	MLELIPLLGIHFVLRRTARAQSVTQPDIHITVSEG ASLELRCNYSYGATPYLFWYVQSPGQGLQLLLK YFSGDTLVQGIKGFEAEFKRSQSSFNLKPSVHW SDAAEYFCAFYNQGGKLIFGQGTELSVKPNIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK DSDV
	TRB	614	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQ MGQEVILRCVPISNHLIFYWYRQILGQKVEFLVS FYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTK LEDSAMYFCASRVMNTEAFFGQGTRLTVVEDL NKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFF

			PDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCL
16	TRA	615	MLELIPLLGIHFVLRRTARAQSVTQPDIIHITVSEG ASLELRCNYSYGATPYLFWYVQSPGQGLQLLLK YFSGDTLVQGIKGFEAEFKRSQSSFNLRKPSVHW SDAAEYFCAVGFLEYGNKLVFGAGTILRVKSYI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KS
	TRB	616	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKT RGQQVTLSCSPISGHRVSWYQQTPGQGLQFLFE YFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVTLE LGDSALYLCASSSLAGANEQFFGPGTRLTVLEDL KNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVEL
17	TRA	617	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLII LEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVS LTIMTFSENTKSNRRYTATLDADTKQSSLHITAS QLSDSASYICVVSAGYGGSQGNLIFGKGTKLSVK PNIQNPDPAVYQLRD
	TRB	618	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSDPRHKIT KRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFL TYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGFSSTLEIQR TEQGDSAMYLCASTPGGSSREQYFGPGTRLTVT EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GF
18	TRA	619	MNMLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEI SVVEKEDVTLDVCYETRDTTYLFWYKQPPSGE LVFLIRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTI TASQVVDASAVYFCALSTHGNKLVFGAGTILRVK SYIQNPDPAVYQLRD
	TRB	620	MGDVTVG TALWRQGRPSSCAPAHSDPDLVKLP SCPDPAMGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSD PRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYRQTLG QGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAERPKGFSF

			STLEIQRTEQGDSAMYLCASSLDRENEQFFGPGT RLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCL
19	TRA	621	MALQSTLGAVWLGLLLNSLWKVAESKDQVFQP STVASSEGAVVEIFCNHSVSNAYNFFWYLHFP CAPRLLVKGSKPSQQGRYNMTYERFSSSLILQV READAAVYYCAVEDRDNNARLMFGDGTQLVV KPNIQNPDPVYQLRD
	TRB	622	MRSWPGPEMGTRLFFYVALCLLWTGHMDAGIT QSPRHKVTETGTPVTLRCHQTENHRYMYWYRQ DPGHGLRLIHYSYGVKDTDKGEVSDGYSVSR SKTEDFLLTLESATSSQTSVYFCAISERPVG EQETQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEP SEAEISHTQKATLVCLATGF
20	TRA	623	MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEAL RLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGP EFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAP KPEDSATYLCAVQIGGYGNKLVFGAGTILRVKS YIQNPDPVYQLRD
	TRB	624	MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTE MGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQTMMRGLELLI YFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKI QPSEPRDSAVYFCASSPRPSEKLFFGSGTQLSV LEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCL ATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKE QPALNDSRYCL
TCR	Описание	SEQ ID NO:	Нуклеотидная последовательность
1	TRA	625	ATTTCAAAGCATGAAAATTACTAGAGGACTT GCATTTGATTGGTTGAGCAGCCAACAGAAAGG CTCTTTCCTGCATTACAGAATATGAACTAAGA TACAGAAGTGGCGCCTCTGAGAAAAGAAGGT TGGAATTATCGTAATTTGTTTCTAGGCTGAGAT ACCAGCATGGAGAAAATGTTGGAGTGTGCATT CATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTTGA

			GTGGAGAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGA GGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGC AGTCTCAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTT AAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTG GGAAAGGCCCTGAATTCCTCTTCACCCTGTAT TCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGC TAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTT TCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACT CAGCCACTTATCTCTGTGCTGCGGCCATAGGA AGCTACATACCTACATTTGGAAGAGGAACCAG CCTTATTGTTTCATCCGTATATCCAGAACCCTGA CCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTAGATCG GG
	TRB	626	AGAGTAGTGATATCACAGCCTAACATCCGATC AGAGATGCAATGCCCAAACCCCAGCTCTCAG AGGACCAGTATCCCTCACAGGGTGACACCTGA CCAGCTCTGTCCACCTGGCCATGGGCTCCAG GTACCTCTGATGGGAAGACCTTTGTCTCTTG GAACAAGTGAATCCTTGGCACAGGCCCAGTGG ATTCTGCTGTGCAGAACAGAGAGCAGTGGACC TCAGGAGGCCTGCAAGGGGAGGACATAGGAC AGTGACATCACAGTATGCCCCTCCCACCAGGA AAAGCAAGGCTGAGAATTTAGCTCTTTCCCAG GAGGACCAAGCCCTGAGCACAGACACAGTGC TGCCTGCCCCCTTTGTGCCATGGGCTCCAGGCT GCTCTGTTGGGTGCTGCTTTGTCTCCTGGGAGC AGGCCCAGTAAAGGCTGGAGTCACTCAAATC CAAGATATCTGATCAAAACGAGAGGACAGCA AGTGACACTGAGCTGCTCCCCTATCTCTGGGC ATAGGAGTGTATCCTGGTACCAACAGACCCCA GGACAGGGCCTTCAGTTCCTCTTTGAATACTTC AGTGAGACACAGAGAAACAAAGGAAACTTCC CTGGTCGATTCTCAGGGCGCCAGTTCTCTAAC TCTCGCTCTGAGATGAATGTGAGCACCTTGGA GCTGGGGGACTCGGCCCTTTATCTTTGCGCCA

			GCAGCTTGGGGAATTCGAACACTGAAGCTTTC TTTGGACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGA GGACCTGAACAAGGTGTTCCCACCCGAGGTCG CTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCC CACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGC CACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGA GCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAG TGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCCTCAAGG AGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGC CTGA
2	TRA	627	GAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAAGGAT GAGGGGAGGGGCTTAGTGGTGAATTAGGGGT GTTAAAAAGAGCATCATTTTTTTGAACTGGTA AAGCAGATTCTTTTTATGATTTTTAAAGTAGA AATATCCATTCCAGGTGCATTTTTTAAGGGTTT AAAATTTGAATCCTCAGTGAACCAGGGCAGAG AAGAATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAG TGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTGG AGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTG GACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTGCC TCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTC CCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGG GAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTCCATATACT CCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTAC AGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTT CTCTGCTCATCAGAGACTCCCAGCCCAGTGAT TCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAGGGAGTC AGGAGGAGGTGCTGACGGACTCACCTTTGGCA AAGGGACTCATCTAATCATCCAGCCCTATATC CAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAG AGACTCTAAATCCAGTGAC
	TRB	628	GACCTGTTAGAGGAGGGAAACAGAGTGGGAA GGAACACGCTGTAGGAAGGAAAGATGAACT TGAGTTTCACTTCTTAGTGCCTTTTCTCAGGGG AGAGGCCATCACTTGAAGATGCTGAGTCTTCT

			GCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTCTGTGTTCAG TGCTGTCATCTCTCAAAAGCCAAGCAGGGATA TCTGTCAACGTGGAACCTCCCTGACGATCCAG TGTCAAGTCGATAGCCAAGTCACCATGATGTT CTGGTACCGTCAGCAACCTGGACAGAGCCTGA CACTGATCGCAACTGCAAATCAGGGCTCTGAG GCCACATATGAGAGTGGATTTGTCATTGACAA GTTTCCCATCAGCCGCCCAAACCTAACATTCT CAACTCTGACTGTGAGCAACATGAGCCCTGAA GACAGCAGCATATATCTCTGCAGCGTTGGGGA ACAGGGTATGACGCAGCCCCAGCATTTTGGTG ATGGGACTCGACTCTCCATCCTAGAGGACCTG AACAAGGTGTTCCCAACCGAGGTCGCTGTGTT TGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCC AAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGC TTCT
3	TRA	629	GAGGAAGCTGCTCTATCTTTAGCTGACGATTT CTGGGGAGCACTCAAATTGAAACCTGCCTGAT GTGGGATGTGCTGTGGCTGCTGCTTTGTTGCTT GGGACCTCCTCTGACCTAGGATCAGACACAGA GTCTGAGTTCTGGGGCCTGGAACCTCAATGTG CACTTGAACAATGAAGTTGGTGACAAGCATT CTGTACTCCTATCTTTGGGTATTATGGGTGATG CTAAGACCACACAGCCAAATTCAATGGAGAGT AACGAAGAAGAGCCTGTTCCTTGCCTTGTA CCACTCCACAATCAGTGGAACCTGATTACATAC ATTGGTATCGACAGCTTCCCTCCCAGGGTCCA GAGTACGTGATTCATGGTCTTACAAGCAATGT GAACAACAGAATGGCCTCTCTGGCAATCGCTG AAGACAGAAAGTCCAGTACCTTGATCCTGCAC CGTGCTACCTTGAGAGATGCTGCTGTGTACTA CTGCATCCTGAGATATCAGGGAGCCCAGAAGC TGGTATTTGGCCAAGGAACCAGGCTGACTATC AACCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGT GTACCAGCTGAGAGACTAGAT

	TRB	630	GATTCATCCTAGCCCAGCAAATTCAAATCTAC CTTCTATCAGAACTTAGAAAAGGATGTAAAGCA GTCAGGAAGAAACATCCCCTGGGTCTGGGGA AACTATCAGGAGCAGTGACATCACAAGAAAA ACCACCAACCAGGGCCAAGGAGACCAGAGCC CAGCACCTCGCCCCAAAGGACCCCAGTCAGAG GCCCCATCTCAGACCCGAGGCTAGCATGGGCT GCAGGCTGCTCTGCTGTGCGGTTCTCTGTCTCC TGGGAGCAGTTCCCATAGACACTGAAGTTACC CAGACACCAAAACACCTGGTCATGGGAATGA CAAATAAGAAGTCTTTGAAATGTGAACAACAT ATGGGGCACAGGGCTATGTATTGGTACAAGCA GAAAGCTAAGAAGCCACCGGAGCTCATGTTTG TCTACAGCTATGAGAACTCTCTATAAATGAA AGTGTGCCAAGTCGCTTCTCACCTGAATGCCC CAACAGCTCTCTCTTAAACCTTCACCTACACG CCCTGCAGCCAGAAGACTCAGCCCTGTATCTC TGCGCCAGCAGCCAAGTAAGGGAGCGCAAGA ACACCGGGGAGCTGTTTTTTGGAGAAGGCTCT AGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCA TCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGG CCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTAC CCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAA TGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACA GACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCT CAATGACTCCAGATACTGCCTGA
4	TRA	631	CATTCCTCAGTCTGGCCACAGGGGAGAGCTGT TTAAAAAGTATTCTAGGTAGATGCATTTAGTT CTCTGCAGTTAAACTGTTGTGATGTGTCTCTGA TTGGTTGCCCCCAAAGTTGCAATATCCTGGAA GCAATTGCAACAGGCCTCATTCTGAGTTCAAA GCAACTCCTGTTAAGGAAGCCCATTCAGAAGC TGACTGGATATTCTGGCAGGCCAAGGATGGAG ACTCTCCTGAAAGTGCTTTCAGGCACCTTGTTG

			TGGCAGTTGACCTGGGTGAGAAGCCAACAACC AGTGCAGAGTCCTCAAGCCGTGATCCTCCGAG AAGGGGAAGATGCTGTCATCAACTGCAGTTCC TCCAAGGCTTTATATTCTGTACACTGGTACAG GCAGAAGCATGGTGAAGCACCCGTCTTCCTGA TGATATTACTGAAGGGTGGAGAACAGAAGGG TCATGAAAAAATATCTGCTTCATTTAATGAAA AAAAGCAGCAAAGCTCCCTGTACCTTACGGCC TCCCAGCTCAGTTACTCAGGAACCTACTTCTG CGGCACTGGGGCTGGGAGTTACCAACTCACTT TCGGGAAGGGGACCAAACCTCTCGGTCATACCA AATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCA GCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTG TCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTC
	TRB	632	GCAGAACTTAGAAAGGATGTAAAGCAGTCAG GAAGAAACATCCCCTGGGTCTGGGGAAACTAT CAGGAGCAGTGACATCACAAGAAAAACCACC AACCAGGGCCAAGGAGACCAGAGCCCAGCAC CTCGCCCAAAGGACCCCAGTCAGAGGCCCCAT CTCAGACCCGAGGCTAGCATGGGCTGCAGGCT GCTCTGCTGTGCGGTTCTCTGTCTCCTGGGAGC AGTTCCCATAGACACTGAAGTTACCCAGACAC CAAAACACCTGGTCATGGGAATGACAAATAA GAAGTCTTTGAAATGTGAACAACATATGGGGC ACAGGGCTATGTATTGGTACAAGCAGAAAGCT AAGAAGCCACCGGAGCTCATGTTTGTCTACAG CTATGAGAACTCTCTATAAATGAAAGTGTGC CAAGTCGCTTCTCACCTGAATGCCCCAACAGC TCTCTCTTAAACCTTCACCTACACGCCCTGCAG CCAGAAGACTCAGCCCTGTATCTCTGCGCCAG CAGCCACCCCGGCTTAAGGGCGGGAGCCTCCT ACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGG CTCACCGTGCTAGAGGACCTGAAAAACGTGTT CCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAG AAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCAC

			ACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCG ACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGG GAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCAC
5	TRA	633	CTATTTCCCTTTTTCTGAGTGTGTGTCTGTGTG CATGTGTGTGTGCACGCACGCGCACACAGGCA GACGCTAGGGGTAGAGTGTGATGGTTCAAAA AGAAAAGGAAACGCTTAAAGGTAGTGAATCA CGTTTTGCCCAGGAAAACACACTTGATAACTG AAGGATGATGAAGTGTCCACAGGCTTTACTAG CTATCTTTTGGCTTCTACTGAGCTGGGTGAGCA GTGAAGACAAGGTGGTACAAAGCCCTCTATCT CTGGTTGTCCACGAGGGAGACACTGTA ACTCT CAATTGCAGTTATGAAGTGA CTAACTTTCGAA GCCTACTATGGTACAAGCAGGAAAAGAAAGC TCCCACATTTCTATTTATGCTAACTTCAAGTGG AATTGAAAAGAAGTCAGGAAGACTAAGTAGC ATATTAGATAAGAAAGAACTTTTCAGCATCCT GAACATCACAGCCACCCAGACCGGAGACTCG GCCGTCTACCTCTGTGCTGTCTTGAACACCGGT AACCAGTTCTATTTTGGGACAGGGACAAGTTT GACGGTCATTCCAAATATCCAGAACCCTGACC CTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCC AGTGACAAGT
	TRB	634	AGAAAGGATGTAAAGCAGTCAGGAAGAAACA TCCCCTGGGTCTGGGGAACTATCAGGAGCAG TGACATCACAAGAAAAACCAACCAAGGGC CAAGGAGACCAGAGCCCAGCACCTCGCCCAA AGGACCCCAGTCAGAGGCCCCATCTCAGACCC GAGGCTAGCATGGGCTGCAGGCTGCTCTGCTG TGCGGTTCTCTGTCTCCTGGGAGCAGTTCCCAT AGACACTGAAGTTACCCAGACACCAAAACAC CTGGTCATGGGAATGACAAATAAGAAGTCTTT GAAATGTGAACAACATATGGGGCACAGGGCT ATGTATTGGTACAAGCAGAAAGCTAAGAAGC CACCGGAGCTCATGTTTGTCTACAGCTATGAG

			AAACTCTCTATAAATGAAAGTGTGCCAAGTCG CTTCTCACCTGAATGCCCCAACAGCTCTCTCTT AAACCTTCACCTACACGCCCTGCAGCCAGAAG ACTCAGCCCTGTATCTCTGCGCCAGCAGTCGG TTTCCGGGCGGGGGCTACAATGAGCAGTTCTT CGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAG GACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTCGC TGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCC ACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCC ACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAG CTGGTGGGTGAATG
6	TRA	635	CGTGTGTGTGTGTGTCTGTGTGTGTGTGTGTGT GCTTGAGAGAGAGAGAAGGAGAGAAAGAGAG AGAATGGGAAGGGCGATAAGAGGAGGGGTTA GTGATATAACCAGGGGTGTGAAAATAACCTCT TTTTTCTAATTGGTAGGACAGATTCTTTTTACG ATTCCTAAAGTGGAAGAAATAAAGTATCTCTG CTATGTTCAATTTCTTTTTGGATTGAAAATTTTA ATCCTCAGTGAACCAGGGCAGAAAAGAATGA TGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGT GGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACGG AAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCTTCA ATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTCGCTTTCAAC TGTACTIONACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTC TTCTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACC TAAGTTGCTGATGTCCGTATACTCCAGTGGTA ATGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAAT AGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAG AGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACC TCTGTGTGGTGAACCTGGTCCGGAAATGAGAAA TTAACCTTTGGGACTGGAACAAGACTCACCAT CATACCCAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCG TGTACCAGCTGAGAGACTTAAAGACAACCCAA ACCAGAGTCTTTTGACAGGATATATTCAGACA GATCTGCGTGGGATGA

	TRB	636	GCATCTTTCTTTAAGACCCAGTACCTTGGGAG GGACAATGACATCACTTCCTGAATCCTCCCAG TTTTCTATTTCCATGCCCTGCTTCCCTCAACAT CCAGAGCTGGAAACACCTCCATCCTGCCTCTT CATGCCATGGCCTCCCTGCTCTTCTTCTGTGGG GCCTTTTATCTCCTGGGAACAGGGTCCATGGA TGCTGATGTTACCCAGACCCCAAGGAATAGGA TCACAAAGACAGGAAAGAGGATTATGCTGGA ATGTTCTCAGACTAAGGGTCATGATAGAATGT ACTGGTATCGACAAGACCCAGGACTGGGCCTA CGGTTGATCTATTACTCCTTTGATGTCAAAGAT ATAAACAAAGGAGAGATCTCTGATGGATACA GTGTCTCTCGACAGGCACAGGCTAAATTCTCC CTGTCCCTAGAGTCTGCCATCCCCAACCAGAC AGCTCTTTACTTCTGTGCCACCAGGGGACAGG GGGTCGGGGAGCTGTTTTTTGGAGAAGGCTCT AGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGAAAAACG TGTTCCCAACCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCA TCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGG CCACACTGGTGTGCCTGGCC
7	TRA	637	ATGTGCACTTGCAAGTGCACACACACACATGA ATAAGAGCAAGACAGAGGGAGAGATGAGGGA GGAGCTTAATGATGGAGCAGAGGTGTTAAAA AGAACATCCTTTTTCTAATTGGTAGGACAGAT TTCTTTTATGATTCCTACAGCAGAAAAATGAG AAACGTTTGTTATTATTTTTTTTTTCGTGTTTAA GGTTTGAATCCTCAGTGAACCAGGGCAGAAAA GAATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTGGTG ATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAG CCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGA CCACTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTGTTTC TCTCAACTGCACTTACAGCAACAGTGCTTTTC AATACTTCATGTGGTACAGACAGTATTCCAGA AAAGGCCCTGAGTTGCTGATGTACACATACTC CAGTGGTAACAAAGAAGATGGAAGGTTTACA

			GCACAGGTCGATAAATCCAGCAAGTATATCTC CTTGTTTCATCAGAGACTCACAGCCCAGTGATT CAGCCACCTACCTCTGTGCAATGAGCGTACAG GCTGCAGGCAACAAGCTAACTTTTGGAGGAGG AACCAGGGTGCTAGTTAAACCAAATATCCAGA ACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TATGATGGACCATG
	TRB	638	AATGATGTCACTGTGGGAAGTCCATGAGAGG ACAGGGACGTCCCTCCTCCTTTGCTGTTGCTCA CAGTGACCCTGATTGGGCAAAGCTCCCATCCT TCCCTGACCCTGCCATGGGCACCAGGCTCCTC TGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGA ACTCACAGAAGCTGGAGTTGCCAGTCTCCCA GATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGT GGCTTTTTTGGTGCAATCCTATATCTGGCCATGC TACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGAC AGGGCCCAAAGCTTCTGATTCACTTCAGAAT AACGGTGTAGTGGATGATTACAGTTGCCTAA GGATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAG TAGACTCCACTCTCAAGATCCAACCTGCAAAG CTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAG CAGCTTAGACAGGAACTATGGCTACACCTTCG GTTTCGGGGACCAGGTTAACCGTTGTAGAGGAC CTGAACAAGGTGTTCCCAACCGAGGTGCTGT GTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACA CCCAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACA GGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTG GTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGG GTCAGCACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGC AGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG A
8	TRA	639	GGGACTGTGATTTCTTCATGTTAAGGATCAA GACCATTATTTGGGTAACACACTAAAGATGAA CTATTCTCCAGGCTTAGTATCTCTGATACTCTT ACTGCTTGGAAGAACCCGTGGAAATTCAGTGA

		CCCAGATGGAAGGGCCAGTGACTCTCTCAGAA GAGGCCTTCCTGACTATAAACTGCACGTACAC AGCCACAGGATACCCTTCCCTTTTCTGGTATGT CCAATATCCTGGAGAAGGTCTACAGCTCCTCC TGAAAGCCACGAAGGCTGATGACAAGGGAAG CAACAAAGGTTTTGAAGCCACATACCGTAAAG AAACCACTTCTTTCCACTTGGAGAAAGGCTCA GTTCAAGTGTCAGACTCAGCGGTGTACTTCTG TGCTCTGAGTGATAACACCAATGCAGGCAAAT CAACCTTTGGGGATGGGACTACGCTCACTGTG AAGCCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGT GTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACA AGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTC AAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGAT GTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACAT GAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTG TGGCCTGG
	TRB	640 GTCATGGGCAAAGATTACCACCAGGGGGCAG ACTAGGGCATCCTTGGGATTCTGTGATCAGTC ATCCCTCCTCGCTGGTGAATGGAGGCAGTGGT CACAACCTCTCCCCAGAGAAGGTGGTGTGAGGC CATCACGGAAGATGCTGCTGCTTCTGCTGCTT CTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGT CTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGA GTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCC CTGGACTTTCAGGCCACAACATATGTTTTGGTAT CGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGAT GGCAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACAT ACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCTC TGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAGC AGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGGACTAGCGG TCAATACGAGCAGTACTTCGGGGCCGGGCACCA GGCTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGT GTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCAT

			CAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGC CACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACC CCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAAT GGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAG ACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTC AATGACTCCAGATACTGCCTGA
9	TRA	641	AACACAAACTCATTTCCTGCTATCACTGTAGG TTTCACTGTGATTTCTTCATGTTAAGGATCAAG ACCATTATTTGGGTAACACACTAAAGATGAAC TATTCTCCAGGCTTAGTATCTCTGATACTCTTA CTGCTTGGAAGAACCCGTGGAGATTCAGTGAC CCAGATGGAAGGGCCAGTGACTCTCTCAGAAG AGGCCTGCCTGACTATAAACTGCACGTACACA GCCACAGGATACCCTTCCCTTTTCTGGTATGTC CAATATCCTGGAGAAGGTCTACAGCTCCTCCT GAAAGCCACGAAGGCTGATGACAAGGGAAGC AACAAAGGTTTTGAAGCCACATACCGTAAGGA AACCCTTCTTTCCACTTGGAGAAAGGCTCAG TTCAAGTGTGAGACTCAGCGGTGTACTTCTGT GCTCTGAGTGATCTGTTGGACTCTGGCAACAC AGGCAACTAATCTTTGGGCAAGGGACAACCTT TACAAGTAAAACCAGATATCCAGAACCCTGAC CCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTAGA
	TRB	642	GTACTGTGTTCAAGTCCTCCTCACCTTTAGCTTC TGGCCTGTGCAAGACAGGAATAGTACATGGA GTAGCAGAACCTGAGGCCTGCCAAAGAGTAC AGTGGGCTGGAGTGGCCTGCAGGGGAAAGTA TGTCAGTGTGGTGACATCACAGGTCAATGCTC CTATCAGGAAGAAGGGAGCTTAGGAACTTCA GAATGCTTACTACAGAGACACCAGCCCCAAGC TAGGAGATCCTGCCATGGGCTTCAGGCTCCTC TGCTGTGTGGCCTTTTGTCTCCTGGGAGCAGG CCCAGTGGATTCTGGAGTCACACAAACCCCAA AGCACCTGATCACAGCAACTGGACAGCGAGT GACGCTGAGATGCTCCCCTAGGTCTGGAGACC

			TCTCTGTGTACTGGTACCAACAGAGCCTGGAC CAGGGCCTCCAGTTCCTCATTAGTATTATAAT GGAGAAGAGAGAGCAAAAGGAAACATTCTTG AACGATTCTCCGCACAACAGTTCCTGACTTG CACTCTGAACTAAACCTGAGCTCTCTGGAGCT GGGGGACTCAGCTTTGTATTTCTGTGCCAGTA GAGGATCCTACAATGAGCAGTTCTTCGGGGCCA GGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGA AAAACGTGTTCCCAACCGAGGTCGCTGTGTTT GAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCA AAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCT TCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGG GTGAATGGGAAG
10	TRA	643	AGTGCTCGTGTGTGTGTGTGTCTGTGTGTGTGT GTGTGTGCTTGAGAGAGAGAGAAGGAGAGAA AGAGAGAGAATGGGAAGGGCGATAAGAGGAG GGGTAGTGATATACCAGGGGTGTGAAAATA ACCTCTTTTTTCTAATTGGTAGGACAGATTCTT TTTACGATTCCTAAAGTGGAAGAAATAAAGTA TCTCTGCTATGTTCAATTTCTTTTGGATTGAAA ATTTTAATCCTCAGTGAACCAGGGCAGAAAAG AATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGA TCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAGC CAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGAC CCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTGCT TTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCA GTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGCAGGA AAGAACCTAAGTTGCTGATGTCCGTATACTCC AGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAGCAC AGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTG CTCATCAGAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGC CACCTACCTCTGTGTGGTGAACACTCCCTCTTC CAAGATAATCTTTGGATCAGGGACCAGACTCA GCATCCGGCCAAATATCCAGAACCCTGACCCT GCCGTGTACCAGCTGAGAGACT

	TRB	644	GAGGGGGCAGACTAGGGCATCCTTGGGATTCT GTGATCAGTCATCCCTCCTCGCTGGTGAATGG AGGCAGTGGTCACAACTCTCCCCAGAGAAGGT GGTGTGAGGCCATCACGGAAGATGCTGCTGCT TCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTG GTGCTGTCGTCTCTCAACATCCGAGCTGGGTT ATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGA GTGCCGTTCCCTGGACTTTCAGGCCACAATA TGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGT CTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCTC CAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAG GACAAGTTTCTCATCAACCATGCAAGCCTGAC CTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATC CTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCT AGATCGGGACAGGGGCAGTTCTTCGGGGCCAG GGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGAA AAACGTGTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTG AGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACCCAA AAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTT CTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGG TGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAG CACAGACCCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCC GCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG
11	TRA	645	GGCTCGTGTGTATGTGTGTGTGTGTGTGTGT GTGTGTGTGTGCTTGAGAGAGAGAGAAGGAG AGAAAGAGAGAGAATGGGAAGGGCGATAAGA GGAGGGGTTAGTGATATAACCAGGGGTTGTGAA AATAACCTTTTTTTTCTAATTGGTAGGACAGAT TCTTTTTATGATTCCTAAAGTGGAAGAAATAA AGTATCTCTGCTATGTTCAATTTCTTTTTGGATT GAAAATTTTAATCCTCAGTGAACCAGGGCAGA AAAGAATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTG GTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTG GAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCT GGACCCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGT

			CGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTT CTCAGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTGC AGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCCGTATA CTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTACAG CACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCC CTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCAGTGATTC AGCCACCTACCTCTGTGTGGTGCCTCCTGGGG GAGGCTTCAAACTATCTTTGGAGCAGGAACA AGACTATTTGTTAAAGCAAATATCCAGAACCC TGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTA AATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACC GATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAG TAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAA CTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAG AGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATC TGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCA
	TRB	646	GGACATTGATTACAAATGTCCTCAGCCTGAGT TGGCTGTGTTGCGTTTGTACACTTCAGCCCTCT GAGCTGAAGTGGGAGTGGTTTCTCTCCTGAAA ATGTTTCTGAGGCCCAAATAGCTGAAGAGGTG GAGACGTTACAGAAACCACCTGGAGCCCCCA GAACTGGCAGACACCTGCCTGATGCTGCCATG GGCCCCCAGCTCCTTGGCTATGTGGTCCTTTGC CTTCTAGGAGCAGGCCCCCTGGAAGCCCAAGT GACCCAGAACCCAAGATACCTCATCACAGTGA CTGGAAAGAAGTTAACAGTGACTTGTTCTCAG AATATGAACCATGAGTATATGTCCTGGTATCG ACAAGACCCAGGGCTGGGCTTAAGGCAGATCT ACTATTCAATGAATGTTGAGGTGACTGATAAG GGAGATGTTCTGAAGGGTACAAAGTCTCTCG AAAAGAGAAGAGGAATTTCCCCCTGATCCTGG AGTCGCCCAGCCCCAACCAGACCTCTCTGTAC TTCTGTGCCAGCAGGACCAGGACAGCCAGTTA TGGCTACACCTTCGGTTCGGGGACCAGGTAA CCGTTGTAGAGGACCTGAACAAGGTGTTCCCA

			CCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGC AGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGG TGTGCCTGGCCACAGGCTTCTTCCCTGACCAC GTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGG AGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCA GCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACT CCAGATACTGCCTGA
12	TRA	647	AACTCCGCCTCCCGGGTTCCCGCCATTCTCCTG CCTCAGCCTCTCGAGTAGCTGGGACTACAGGC GCCCGCCACAGCGCCCAGCTAATTTTTTTGTAT TTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCGTGTTAG CCAGGATGGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGAT CCGCCACCTCGGCCTCCCAAAGCGCTGGGAT TAAAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCTACTT TGTCTTATGTTATTCCCATTTGCCGTCTCTGTT CTTATACATTATGCTTTTTCAACTTTACCAGA ATCACTTGGATTAAAACCCGTGGATTTCTCAG TAGGAAATGTTTCATGTGAAGACACTTCTGTAG TAACAGAACCTACAGCTGCTCCTGTAGAAGGA AGTTGAAAGTCATCCCTTCAAGAAAGGGGCTC CTCCCCTTGTAATTCTACTGGGTTTTGCATCCA GACTGAGTTTCCTTCCCTCACCCACATGAAGT GTCTACCTTCTGCAGACTCCAATGGCTCAGGA ACTGGGAATGCAGTGCCAGGCTCGTGGTATCC TGCAGCAGATGTGGGGAGTTTTCTTCTTTATG TTTCCATGAAGATGGGAGGCACTACAGGACAA AACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGCTAC GGAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGT ACCAGACATCTGGGTTCACGGGCTGTTCTGG TACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATT TCTGTCTTACAATGTTCTGGATGGTTTGGAGG AGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTTCCTTAGTCGGT CTAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAG CTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTACCTCTGT GCTGTCCTGGATAGCAACTATCAGTTAATCTG

			GGGCGCTGGGACCAAGCTAATTATAAAGCCA GATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCA GCTGAGAGACT
	TRB	648	TGGGGGAAGGGGCGTGGCCTCTCCTGACAGG AAGGCTCTGGGGCCCAGGCAGGGAGAATGAA GTCTCAGAATGACCCCCTTGAGAGTACTGTTC CCCTATCACCGATGCACAGACCCAGAAGACCC CTCCATCCTGTAGCACCTGCCATGAGCATCGG GCTCCTGTGCTGTGTGGCCTTTTCTCTCCTGTG GGCAAGTCCAGTGAATGCTGGTGTCACTCAGA CCCCAAAATTCCAGGTCCTGAAGACAGGACAG AGCATGACACTGCAGTGTGCCCAGGATATGAA CCATAACTCCATGTACTGGTATCGACAAGACC CAGGCATGGGACTGAGGCTGATTTATTACTCA GCTTCTGAGGGTACCACTGACAAAGGAGAAGT CCCCAATGGCTACAATGTCTCCAGATTAAACA AACGGGAGTTCTCGCTCAGGCTGGAGTCGGCT GCTCCCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCC AGCAGTGAAGAGGCTAGCGGGTCCTACGAGC AGTACTTCGGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTC ACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCACCCGA GGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGA
13	TRA	649	TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGAGAGAG AGAGAGAGAGAGAGAGGAGGAGGAGGAGGA GGAGGAAGGATGAGGGGAGGGGCTTAGTGGT GAATTAGGGGTGTTAAAAAGAGCATCATTTTT TTGAACTGGTAAAGCAGATTCTTTTTATGATTT TTAAAGTAGAAATATCCATTCCAGGTGCATTT TTTAAGGGTTTAAAATTTGAATCCTCAGTGAA CCAGGGCAGAGAAGAATGATGAAATCCTTGA GAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGA GCTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGA GCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGG GAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGT GACCGAGTTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAG

			ACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAA TGTCCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGAT GGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCA GCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCC AGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCC GTCTCAGGGAACCAGTTCTATTTTGGGACAGG GACAAGTTTGACGGTCATTCCAAATATCCAGA ACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TA
	TRB	650	GGTCCTGTGGGAACTGCTCTGTGGCGACAAG GACGTCCCTCATCCTGTGCTCCTGCTCACAGTG ACCCTGATCTGGTAAAGCTCCCATCCTGCCCT GACCCTGCCATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTG GATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAGATCACG CAGATACTGGAGTCTCCCAGGACCCAGACAC AAGATCACAAAGAGGGGACAGAATGTAACCTT TCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAACCGC CTTTATTGGTACCGACAGACCCTGGGGCAGGG CCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAGAATGAAG CTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGAT CGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTT CTCCACCTTGGAGATCCAGCGCACAGAGCAGG GGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCAGCAGC CCCCTGGGTAGCGGGAGGTACAATGAGCAGTT CTTCCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAG AGGACCTGAAAAACGTGTTCCCAACCCGAGGTC GCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTC CCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGG CCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTG AGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCCCTCAAG GAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTG CCTGA
14	TRA	651	ATGTTTTGATACATCTCAGAAATTAGGAGAAA CACACTAATGAGCTCTCTCTGCTAAACTGGTT

		CTGCACTTGGCCTCCAGAGGGCGATGCTGCAC AACTGGAGCTTTTGTCTTCTGTTGAAGATCAAT CCACTGCTCAGTTTCTTCTTCCTGCAGCTGGTT GAGTTCTTTCCAGACAAAGACAAGTGACAAGA ATTAGAGGTTTAAAAAGCAACCAGATTCATCT CAGCAGCTTTTGTAGTTTTTAAATAAGCAAGGA GTTTCTCCAGCGAAACTTCCTCACACCTCTTGG TCTTGGTCTCTTCAGACACTTTCCTTCCTGTTC TCTGGAGATCTTGCAGAAAAGAGCCTGCAGTG TTCCCTTGTTTCAGCCATGCTCCTGGAGCTTAT CCCACTGCTGGGGATACATTTTGTCTGAGAA CTGCCAGAGCCCAGTCAGTGACCCAGCCTGAC ATCCACATCACTGTCTCTGAAGGAGCCTCACT GGAGTTGAGATGTAAGTATTCCTATGGGGCAA CACCTTATCTCTTCTGGTATGTCCAGTCCCCCG GCCAAGGCCTCCAGCTGCTCCTGAAGTACTTT TCAGGAGACACTCTGGTTCAAGGCATTAAAGG CTTTGAGGCTGAATTTAAGAGGAGTCAATCTT CCTTCAATCTGAGGAAACCCTCTGTGCATTGG AGTGATGCTGCTGAGTACTTCTGTGCTGTGGG TCCCTTTTCTGGGGGTTACCAGAAAGTTACCTT TGGAAGTGGAAACAAAGCTCCAAGTCATCCCAA ATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAG CTGAGAGACTAGATCGGAA
	TRB	652 TCCGTCCATTTCTTATATGGGAGACCTTGCCTG TGGGGCCATGGGAGCTCAAATGCCCCTCCTT TCCTCCACAGGACCAGATGCCTGAGCTAGGAA AGGCCTCATTCCTGCTGTGATCCTGCCATGGA TACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTGTAGTCT CTTGAAAGCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCA CCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATG GGACAGGAAGTGATCTTGCGCTGTGTCCCCAT CTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACA AATCTTGGGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTT CCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCT

			GAAATATTCGATGATCAATTCTCAGTTGAAAG GCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCC GGTCCACAAAGCTGGAGGACTCAGCCATGTAC TTCTGTGCCAGCAGAGAGGTACACTCTGGGGC CAACGTCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGC TGACCGTGCTGGAGGACCTGAAAAACGTGTTC CCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGA AGCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACA CTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGA CCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGG AAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACC CGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAAT GACTCCAGATACTGCCTG
15	TRA	653	GACACTGGAGCTTTTGTTTCTGTTGAAGATCA ATCCACTGCTCAGTTTCTTCTTCCTGCAGCTGG TTGAGTTCTTTCCAGACAAAGACAAGTGACAA GAATTAGAGGTTTAAAAAGCAACCAGATTCAT CTCAGCAGCTTTTGTAGTTTAAATAAGCAAG GAGTTTCTCCAGCGAACTTCCTCACACCTCTT GGTCTTGGTCTCTTCAGACACTTTCCTTCCTGT TCTCTGGAGATCTTGCAGAAAAGAGCCTGCAG TGTTTCCCTTGTTTCAGCCATGCTCCTGGAGCTT ATCCCACTGCTGGGGATACATTTTGTCTGAG AACTGCCAGAGCCCAGTCAGTGACCCAGCCTG ACATCCACATCACTGTCTCTGAAGGAGCCTCA CTGGAGTTGAGATGTAACCTATTCCTATGGGGC AACACCTTATCTCTTCTGGTATGTCCAGTCCCC CGGCCAAGGCCTCCAGCTGCTCCTGAAGTACT TTTCAGGAGACACTCTGGTTCAAGGCATTAAA GGCTTTGAGGCTGAATTTAAGAGGAGTCAATC TTCCTTCAATCTGAGGAAACCCTCTGTGCATTG GAGTGATGCTGCTGAGTACTTCTGTGCTTTTAA TAACCAGGGAGGAAAGCTTATCTTCGGACAGG GAACGGAGTTATCTGTGAAACCCAATATCCAG AACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGA

			CTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATT CACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCAC AAAGTAAGGATTCTGATGTG
	TRB	654	TAAGGGGGGGGCCAGACCTTGCCTGTGGGGCCA TGGGAGCTCAAAATGCCCCTCCTTTCCTCCAC AGGACCAGATGCCTGAGCTAGGAAAGGCCTC ATTCCTGCTGTGATCCTGCCATGGATACCTGG CTCGTATGCTGGGCAATTTTGTAGTCTCTTGAAA GCAGGACTCACAGAACCTGAAGTCACCCAGA CTCCCAGCCATCAGGTACACAGATGGGACAG GAAGTGATCTTGCGCTGTGTCCCATCTCTAAT CACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTG GGGCAGAAAGTCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTAT AATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATT CGATGATCAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATG GATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACA AAGCTGGAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGC CAGCAGGGTCATGAACACTGAAGCTTTCTTTG GACAAGGCACCAGACTCACAGTTGTAGAGGA CCTGAACAAGGTGTTCCACCCGAGGTCGCTG TGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCAC ACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCAC AGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCT GGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGG GGTCAGCACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAG CAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCT G
16	TRA	655	GGCTTTTGTCTTCTGTTGAAGATCAATCCACTGC TCAGTTTCTTCTTCCCTGCAGCTGGTTGAGTTCT TTCCAGACAAAGACAAGTGACAAGAATTAGA GGTTTAAAAAGCAACCAGATTCATCTCAGCAG CTTTTGTAGTTTAAATAAGCAAGGAGTTTCTC CAGCGAAACTTCCTCACACCTCTTGGTCTTGGT CTCTTCAGACACTTTCCTTCCTGTTCTCTGGAG ATCTTGCAGAAAAGAGCCTGCAGTGTTTCCCT

			TGTTTCAGCCATGCTCCTGGAGCTTATCCCCTG CTGGGGATACATTTTGTCTGAGAACTGCCAG AGCCCAGTCAGTGACCCAGCCTGACATCCACA TCACTGTCTCTGAAGGAGCCTCACTGGAGTTG AGATGTAACTATTCCTATGGGGCAACACCTTA TCTCTTCTGGTATGTCCAGTCCCCCGGCCAAG GCCTCCAGCTGCTCCTGAAGTACTTTTCAGGA GACACTCTGGTTCAAGGCATTAAAGGCTTTGA GGCTGAATTTAAGAGGAGTCAATCTTCCTTCA ATCTGAGGAAACCCTCTGTGCATTGGAGTGAT GCTGCTGAGTACTTCTGTGCTGTGGGCTTCTTG GAATATGGAAACAACTGGTCTTTGGCGCAGG AACCATTCTGAGAGTCAAGTCCTATATCCAGA ACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGAC TCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTC ACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACACA AAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACA AACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTC AAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACA AATCTG
	TRB	656	GGATCAGAGATGCAATGCCCAAACCCCAGCT CTCAGAGGACCAGTATCCCTCACAGGGTGACA CCTGACCAGCTCTGTCCCACCTGGCCATGGGC TCCAGGTACCTCTGATGGGAAGACCTTTGTCT CTTGGGAACAAGTGAATCCTTGGCACAGGCCC AGTGGATTCTGCTGTGCAGAACAGAGAGCAGT GGACCTCAGGAGGCCTGCAAGGGGAGGACAT AGGACAGTGACATCACAGTATGCCCCTCCCAC CAGGAAAAGCAAGGCTGAGAATTTAGCTCTTT CCCAGGAGGACCAAGCCCTGAGCACAGACAC AGTGCTGCCTGCCCCTTTGTGCCATGGGCTCC AGGCTGCTCTGTTGGGTGCTGCTTTGTCTCCTG GGAGCAGGCCCAGTAAAGGCTGGAGTCACTC AACTCCAAGATATCTGATCAAAACGAGAGG ACAGCAAGTGACACTGAGCTGCTCCCCTATCT

			CTGGGCATAGGAGTGTATCCTGGTACCAACAG ACCCCAGGACAGGGCCTTCAGTTCCTCTTTGA ATACTTCAGTGAGACACAGAGAAACAAAGGA AACTTCCCTGGTCGATTCTCAGGGCGCCAGTT CTCTAACTCTCGCTCTGAGATGAATGTGAGCA CCTTGGAGCTGGGGGACTCGGCCCTTTATCTTT GCGCCAGCAGCTCCCTAGCGGGAGCCAATGA GCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCG TGCTAGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCC GAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGA GATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGT GCCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTG GAGCTGAG
17	TRA	657	ATATGGGGAGTGTAAAAAAAAGAGAAGAT GTTGAATACACAAGTCAACTTCTGGGAGCAGA TCTCTGCAGAATAAAAATGAAAAAGCATCTGA CGACCTTCTTGGTGATTTTGTGGCTTTATTTTT ATAGGGGGAATGGCAAAAACCAAGTGGAGCA GAGTCCTCAGTCCCTGATCATCCTGGAGGGAA AGAACTGCACTCTTCAATGCAATTATACAGTG AGCCCCTTCAGCAACTTAAGGTGGTATAAGCA AGATACTGGGAGAGGTCCTGTTTCCCTGACAA TCATGACTTTCAGTGAGAACACAAAGTCGAAC AGAAGATATACAGCAACTCTGGATGCAGACA CAAAGCAAAGCTCTCTGCACATCACAGCCTCC CAGCTCAGCGATTACGCCTCCTACATCTGTGT GGTGAGCGCGGGATATGGAGGAAGCCAAGGA AATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTC TGTTAAACCAAATATCCAGAACCCTGACCCTG CCGTGTACCAGCTGAGAGACT
	TRB	658	TGGGGTCACTGTGGGAACTGCTCTGTGGCGAC AAGGACGTCCCTCATCCTCTGCTCCTGCTCAC AGTGACCCTGATCTGGTAAAGCTCCCATCCTG CCCTGACCCTGCCATGGGCACCAGCCTCCTCT GCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGGCAGAT

			CACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGGACCCCAG ACACAAGATCACAAAGAGGGGACAGAATGTA ACTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAACACAA CCGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCTGGGGC AGGGCCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAGAAT GAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCA GTGATCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGA TCTTTCTCCACCTTGGAGATCCAGCGCACAGA GCAGGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTGCCA GCACCCCTGGGGGGCTCCTCCCGCGAGCAGTAC TTCGGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGA GGACCTGAAAAACGTGTTCCACCCGAGGTCG CTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCC CACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGC CACAGGCTTCT
18	TRA	659	GGGGGACTTCCTGTAAAAGGCAGAAGCCTCAC ACAGCCCAGTAACTTTGCTAGTACCTCTTGAG TGCAAGGTGGAGAATTAAGATCTGGATTTGAG ACGGAGCACGGAACATTTCACTCAGGGGAAG AGCTATGAACATGCTGACTGCCAGCCTGTTGA GGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGTATCC AGCATGGCTCAGAAGGTAAGTCAAGCGCAGA CTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTG ACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATAC TACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACC AAGTGGAGAATTGGTTTTCTTATTCTCGTCGGA ACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGT CGGTATTCTTGGAAGTCCAGAAATCCACCAG TTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCTCACAAGT CGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGA GTACCCATGGAAACAACTGGTCTTTGGCGCA GGAACCATTCTGAGAGTCAAGTCCTATATCCA GAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAG ACT
	TRB	660	ATGGGGGATGTCAGTGTGGGAAGTCTCTGTG

			GCGACAAGGACGTCCCTCATCCTGTGCTCCTG CTCACAGTGACCCTGATCTGGTAAAGCTCCCA TCCTGCCCTGACCCTGCCATGGGCACCAGCCT CCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTGGGGG CAGATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGGAC CCCAGACACAAGATCACAAAGAGGGGACAGA ATGTAACCTTTCAGGTGTGATCCAATTTCTGAA CACAACCGCCTTTATTGGTACCGACAGACCCT GGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGACTTACTTCC AGAATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCT GCTCAGTGATCGGTTCTCTGCAGAGAGGCCTA AGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGATCCAGCGC ACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTG TGCCAGCAGCTTAGACAGGGAAAATGAGCAG TTCTTCGGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCT AGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCACCCGAG GTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGAT CTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCC TGG
19	TRA	661	GTCACTGACACAAAGAAAAAAATGCAAAACA GGTAGTCTTAAATAAGCATTCTGGTGAGACCA ACTGCATTTTGGCCATGGCTTTGCAGAGCACT CTGGGGGCGGTGTGGCTAGGGCTTCTCCTCAA CTCTCTCTGGAAGGTTGCAGAAAGCAAGGACC AAGTGTTTCAGCCTTCCACAGTGGCATCTTCA GAGGGAGCTGTGGTGGAAATCTTCTGTAATCA CTCTGTGTCCAATGCTTACAACCTTCTTCTGGTA CCTTCACTTCCCGGGATGTGCACCAAGACTCC TTGTTAAAGGCTCAAAGCCTTCTCAGCAGGGA CGATACAACATGACCTATGAACGGTTCTCTTC ATCGCTGCTCATCCTCCAGGTGCGGGAGGCAG ATGCTGCTGTTTACTACTGTGCTGTGGAGGAT AGGGATAACAATGCCAGACTCATGTTTGGAGA TGGAACCTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCC AGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGA

			GACTC
	TRB	662	TATGGGGACTGAGAACCTAAGTTCTATTTCCC CAGGCAGGGCTGGGAGAGATGAGATCCTGGC CTGGACCTGAAATGGGCACAAGGTTGTTCTTC TATGTGGCCCTTTGTCTCCTGTGGACAGGACA CATGGATGCTGGAATCACCCAGAGCCCAAGAC ACAAGGTCACAGAGACAGGAACACCAGTGAC TCTGAGATGTCATCAGACTGAGAACCACCGCT ATATGTACTGGTATCGACAAGACCCGGGGCAT GGGCTGAGGCTGATCCATTACTCATATGGTGT TAAAGATACTGACAAAGGAGAAGTCTCAGAT GGCTATAGTGTCTCTAGATCAAAGACAGAGGA TTTCCTCCTCACTCTGGAGTCCGCTACCAGCTC CCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCATCAGTG AACGGCCGGTCGGGGAGCAAGAGACCCAGTA CTTCGGGCCAGGCACGCGGCTCCTGGTGCTCG AGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAGGTC GCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTC CCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGG CCACAGGCTTCT
20	TRA	663	CCTTATTTGGGGGCATTTGATTGGTTGAGCAG CCAACAGAAAGGCTCTTTCCTGCATTACAGAA TATGAACTAAGATACAGAAGTGGCGCCTCTGA GAAAAGAAGGTTGGAATTATCGTAATTTGTTT CTAGGCTGAGATACCAGCATGGAGAAAATGTT GGAGTGTGCATTTCATAGTCTTGTGGCTTCAGC TTGGCTGGTTGAGTGGAGAAGACCAGGTGACG CAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGG GAGAGAGTAGCAGTCTCAACTGCAGTTACACA GTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAG GCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCT TCACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAG AAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAACAAAGA AGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAA CCTGAAGACTCAGCCACTTATCTCTGTGCTGT

			GCAGATCGGAGGGTATGGAAACAAACTGGTC TTTGGCGCAGGAACCATTTCTGAGAGTCAAGTC CTATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACC AGCTGAGAGACTAGA
	TRB	664	GGTCACAAAATTCATTTCTTTGCTCATGTTTCAC AGAGGGCCTGGTCTGGAATATTCCACATCTGC TCTCACTCTGCCATGGACTCCTGGACCCTCTGC TGTGTGTCCCTTTGCATCCTGGTAGCAAAGCA CACAGATGCTGGAGTTATCCAGTCACCCCGGC ACGAGGTGACAGAGATGGGACAAGAAGTGAC TCTGAGATGTAAACCAATTTTCAGGACACGACT ACCTTTTCTGGTACAGACAGACCATGATGCGG GGACTGGAGTTGCTCATTTACTTTAACAACAA CGTTCCGATAGATGATTCAGGGATGCCCGAGG ATCGATTCTCAGCTAAGATGCCTAATGCATCA TTCTCCACTCTGAAGATCCAGCCCTCAGAACC CAGGGACTCAGCTGTGTACTTCTGTGCCAGCA GCCCCCGGCCGAGTGAAAACTGTTTTTTGGC AGTGGAACCCAGCTCTCTGTCTTGGAGGACCT GAACAAGGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGT TTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCACACC CAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGG CTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGT GGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGT CAGCACAGACCCGCAGCCCCCTCAAGGAGCAG CCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGA

Примеры

Пример 1

Картирование эпитопов

Для идентификации производных пептидов Sm, которые связываются с HLA-DR15, авторами настоящего изобретения был проведен анализ на связывание МНС-пептида REVEAL компании ProImmune. Вкратце, было синтезировано 149 пептидов (15-меров, перекрывающихся 12 аминокислотами), составляющих три известных иммуногенных белка Sm (SmB/B', SmD1 и SmD3 (Migliorini, 2005, Autoimmunity, 38:47-54)). Относительную аффинность каждого пептида к комплексу HLA-DR15 (HLA-DRA1*01:01+HLA-DRB1*15:01) оценивали относительно известного позитивного

контроля. Пептиды, которые связываются с высокой аффинностью, испускают сильный сигнал с образованием третичного комплекса, который может быть детектирован с использованием антитела.

HLA-типирование

Цельная донорская кровь здорового человека была HLA-типирована с высоким разрешением сотрудниками Викторианской службы трансплантологии и иммуногенетики Красного Креста в Мельбурне. Типирование распространенных и хорошо задокументированных аллелей (CWD) осуществляли с использованием справочной базы данных IMGT/HLA и с применением методов SSO/SSP или путем типирования на основе последовательностей (SBT) посредством секвенирования следующего поколения (NGS). (Mack, et al., 2013, Tissue Antigens, 81: 194-203).

Выделение первичных клеток человека

Свежую цельную кровь человека, полностью типированную по HLA, собирали и выделяли МКПК с использованием среды в градиенте плотности Lymphoprep в пробирках Sepmate-50 в соответствии с инструкциями производителя (Stemcell). Моноциты очищали от МКПК с использованием магнита EasySep и набора для выделения человеческих моноцитов в соответствии с инструкциями производителя (Stemcell). Моноциты дифференцировали в течение 7 дней в зрелые дендритные клетки с использованием набора для культивирования дендритных клеток ImmunoCult (Stemcell).

CD4⁺-клетки очищали непосредственно из цельной крови с помощью коктейля для обогащения человеческих CD4⁺-Т-клеток RosetteSep, в соответствии с инструкциями производителя (Stemcell).

«Необученные» регуляторные Т-клетки очищали сначала путем обогащения CD4⁺-клеток с помощью коктейля для обогащения человеческих CD4⁺-Т-клеток RosetteSep, а затем сортировки CD4⁺-клеток, клеток с высоким содержанием CD25, клеток с низким содержанием CD127, CD45RA⁺-клеток, PI-клеток на проточном цитометре FACS Aria Fusion (BD) с использованием следующих антител: антитела против человеческого CD4, конъюгированного с Pacific Blue (Biolegend), APC-конъюгированного антитела против человеческого CD25 (Biolegend), PE-конъюгированного антитела против человеческого CD127 (Biolegend), PE Cy7-конъюгированного антитела против человеческого CD45RA (BD).

Совместное культивирование in vitro

200000 свежее выделенных клеток, обогащенных CD4, окрашивали 5 мкМ фиолетового красителя для окрашивания клеток на их пролиферацию (CTV) (Invitrogen) и совместно культивировали со 100000 зрелых HLA-совместимых дендритных клеток в присутствии 100 мкг/мл любого пептида SmD1₇₈₋₉₂ (HLA-DRB1:0301), SmB/B'₇₋₂₁ (HLA-DRB1:0301), SmB/B'₁₋₁₅ (HLA-DRB1:1501) или SmB/B'₅₈₋₇₂ (HLA-DRB1:1501) (Mimotopes) в одной лунке 96-луночного плоскодонного планшета для тканевых культур (Corning) в среде RPMI 1640 (Gibco) с добавлением 10% человеческой сыворотки АВ, 2 mM L-глутамин (Gibco) и 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco). Для определения

эффективности Treg, трансдуцированных Sm-TCR, 10^5 МКПК культивировали либо с 10^3 Treg, трансдуцированных Sm-TCR, либо с 10^4 контрольных поликлональных Treg. Лунки с дубликатами высевали и совместно культивировали в течение 5 дней в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C.

Проточная цитометрия

Через 5 дней после совместного культивирования, клетки собирали и окрашивали с помощью специального декстримера-PE dCODE в соответствии с инструкциями производителя (Immudex). Клетки дополнительно окрашивали APC-конъюгированным антителом против человеческого CD4 (eBioscience), антителом против человеческого CD8, конъюгированным с Alexa Fluor 488 (Biolegend) и иодидом пропидия (PI) (Sigma). CD8⁺-клетки, PI⁺-клетки, CD4⁺-клетки и клетки с низким содержанием CTV сортировали с использованием проточного цитометра (BD) FACS Aria Fusion, подсчитывали путем окрашивания трипановым синим на гемоцитометре и сразу отправляли на 10-кратное секвенирование.

10-кратное секвенирование

Для создания библиотек кДНК в целях секвенирования полного транскриптома отдельных клеток с V(D)J и обогащением декстримером, отсортированные с помощью FACS клетки ресуспендировали в концентрации 700-1200 клеток/мкл и загружали в устройство Chromium Controller (10x Genomics) в соответствии с протоколом производителя с использованием набора реагентов Chromium Single Cell, набора Chromium V(D)J для обогащения человеческих Т-клеток и набора библиотек штрих-кодов Chromium Single Cell Feature (все от 10x Genomics). Целевое выделение клеток было установлено на 10000 клеток. Библиотеки кДНК одиночных клеток секвенировали с использованием спаренных по концу (библиотека V(D)J) 150 п.о.-ридов или 150 п.о.-ридов с одиночными концами (транскриптом) на секвенаторе Illumina NextSeq Sequencer. Полные данные транскриптомы вместе с парными ридами V(D)J обрабатывали с использованием компьютерной программы Cell Ranger версии 3.1 (10x Genomics) и пакета программ Seurat R Package. После обработки данных, эти данные были визуализированы в браузерах Loupe Cell Browser и Loupe VDJ Browser (10x Genomics), и для дальнейшего анализа были выбраны клонально размноженные последовательности TCR.

Конструирование плазмиды

Были использованы остов лентивирусной плазмиды (Creative Biolabs), содержащий промотор EF1alpha у 5'-конца сайта рестрикции EcoRI и посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE) у 3'-конца сайта рестрикции XbaI. Эти элементы были фланкированы 5'- и 3'-последовательностями длинных концевых повторов (LTR), соответственно. Последовательности трансгена TCR были сконструированы в SnapGene (GSL Biotech LLC) так, чтобы они содержали 5'-сайт рестрикции EcoRI, за которым следует бета-цепь TCR, разделенная последовательностью вырезания рибосомы P2A, за которой следует альфа-цепь TCR, разделенная последовательностью вырезания рибосомы T2A, за которой следует последовательность

активированного белка, флуоресцирующего в зеленом диапазоне спектра (eGFP) и, наконец, 3'-сайт рестрикции XbaI. Цепи альфа и бета TCR подвергались минимальной мураинизации (Sommermeier, J. Immunol, 2010) и цистеинилированию (Cohen, Cancer Res, 2007), а также оптимизации кодонов и генов для Homo sapiens с использованием пакета программ GeneOptimiser (Invitrogen). Трансгенный кластер TCR был синтезирован компанией GeneArt (Invitrogen) и лигирован в остов лентивируса в сайтах рестрикции EcoRI и XbaI.

Продуцирование вируса

Лентивирусные частицы, кодирующие TCR, получали путем временной трансфекции клеток НЕК 293Т с использованием реагента Липофектамина 3000 в соответствии с инструкциями производителя (Life Technologies). Лентивирусный вектор pLenti-TCR, содержащий вставки альфа-бета TCR и eGFP, и плазмиды для упаковки вируса LentiArt pHep1, pHep2 и pHep3 (Creative Biolabs) смешивали в соотношении 3:1:1:1 (pLenti-TCR:pHep1:pHep2:pHep3) и трансфицировали в количестве 25,9 мкг на чашку Петри с площадью 55 см². Через 24 часа и 52 часов после трансфекции, супернатанты собирали, пропускали через фильтр 0,45 мкм PVDF Millex-HV и концентрировали с помощью реагента Lenti-X Concentrator в соответствии с инструкциями производителя (Clontech). Вирусные частицы ресуспендировали в PBS и аликвоты замораживали при -80°C до их использования. Концентрацию антигена p24 Gag ВИЧ-1 оценивали с помощью набора для ELISA-анализа на антиген ВИЧ-1 p24 (Abcam).

Инфицирование вирусом

Для инфицирования первичных человеческих регуляторных Т-клеток (Treg), отсортированные Treg помещали в RPMI-1640 (Gibco) с добавлением 10% человеческой сыворотки АВ, 2 mM L-глутамина (Gibco), 50 мкМ 2-меркаптоэтанола и инкубировали с Т-клеточными активаторами, а именно, с микросферами aCD2, aCD3, aCD28 (Miltenyi Biotech) при соотношении сфер к клеткам 1:2 и 300 МЕ/мл IL-2 (Stemcell) в течение 48 часов. Лентивирусные частицы (400 нг Gag p24 ВИЧ-1/клетку) подвергали инокулированию в центрифужной колбе в течение 2 часов при 32°C и 1500×g на 24-луночных планшетах, покрытых 5 мкг/см² RetroNectin (Takara Bio). Затем добавляли активированные Treg (0,25×10⁶ клеток/лунку) и подвергали инокулированию в центрифужной колбе в течение 2 часов при 32°C и 1500×g, а затем помещали в инкубатор с 5% CO₂ при 37°C на 48 часов.

Размножение трансдуцированных Treg и фенотипический анализ

Через 48 часов после трансдукции и через каждые последующие 48 часов, 50% среды для культивирования клеток отсасывали и заменяли свежей средой RPMI-1640 с добавлением 10% человеческой сыворотки АВ, 2 mM L-глутамина, 50 мкМ 2-меркаптоэтанола, 1% пенициллина/стрептомицина и 300 МЕ/мл IL-2. Культуру клеток размножали до ≥80% конфлюэнтности. После двухнедельного размножения для оценки фенотипической стабильности, клетки Treg анализировали на проточном цитометре LSR Fortessa X20 (BD) после окрашивания красителем для оценки живых/мертвых клеток,

излучающим на ближнем ИК (Invitrogen), CD4-BUV496 (BD), CD25-BUV395. (BD), CD127-PE CF594 (BD), TCRV β x-PE (где x представляет собой антитело, специфичное для конкретного клона TCR), FoxP3-BV421 (Biolegend); пептидом, ассоциированным с латентностью (LAP)-APC (eBioscience), GARP-BV786 (BD), Helios-PE Cy7 (Biolegend), IL10-BV650 (BD), IFN γ -BB700 (BD), IL17A-APCR700 (BD) и IL2-BV711 (BD).

Пример 2. Идентификация производных пептидов Sm, которые связываются с HLA-DR15

Идентификация пептидов, происходящих от Sm, которые связываются с HLA-DR15, показана на фигуре 1. В частности, на фигуре 1A представлен анализ на МНС класса II REVEAL компании ProImmune, проводимый для идентификации пептидов, происходящих от Sm (15-меров, перекрывающихся 12 аминокислотами), которые связываются с HLA-DR15. Результаты этого анализа представлены как процент связывания относительно позитивного контроля через 0 часов (синие столбцы) и через 24 часа (красные столбцы). На основании этих оценок был получен индекс стабильности (красные столбцы) для каждого пептида. Оценки позитивного контроля составляют 100% через 0 часов, 6,4% через 24 часа, а индекс стабильности составляет 6,0. На фигуре 1 B-D показаны оценки связывания и индексы стабильности пептидов, происходящих от SmB/B', SmD1 и SmD3.

Пример 3. Реактивность человеческих Т-клеток с тремя основными HLA-DR15-рестриктивными Sm-пептидами

Реактивность Т-клеток человека с тремя основными HLA-DR15-рестриктивными Sm-пептидами показана на фигуре 2. В частности, как показано на фигуре 2A, для того, чтобы определить, могут ли HLA-DR15-рестриктивные Sm-пептиды индуцировать реактивность Т-клеток, три связывающих реагента с высоким уровнем связывания: SmB/B':1-15, SmB/B':58-72 или SmD3:43-57 культивировали, соответственно, с человеческими CD4⁺-Т-клетками. Реактивность Т-клеток определяли по пролиферации клеток с помощью анализов, проводимых с использованием фиолетового красителя для окрашивания клеток (CTV).

На фигуре 2B показаны репрезентативные графики FACS, иллюстрирующие проценты CD4⁺-Т-клеток с низким содержанием CTV. Сильные пролиферативные ответы наблюдались в CD4⁺-Т-клетках, культивируемых с SmB/B':1-15 и SmB/B':58-72, но не в клетках, которые не содержали пептид и содержали SmD3:43-57.

Пример 4. Реактивность человеческих Т-клеток с HLA-DR3-рестриктивными Sm-пептидами.

Реактивность Т-клеток человека с HLA-DR3-рестриктивными Sm-пептидами показана на Фигуре 3. В частности, как показано на Фигуре 3A, для того, чтобы определить, может ли быть оценена способность человеческих Т-клеток реагировать с HLA-DR3-рестриктивными Sm-пептидами, авторы настоящего изобретения протестировали пептид SmD1:78-92, ранее идентифицированный Deshmukh US et al., 2011, и основной *in silico* (IEDB) предсказанный связывающий пептид SmB/B', SmB/B':7-

21. Эти пептиды культивировали по отдельности с CD4⁺-Т-клетками в анализах на пролиферацию клеток при совместном культивировании, а реактивность оценивали путем разведения фиолетовым красителем для окрашивания клеток (CTV).

На фигуре 3В показаны репрезентативные графики FACS, иллюстрирующие проценты CTVlo-CD4⁺-Т-клеток. Сильные пролиферативные ответы наблюдались только в CD4⁺-Т-клетках, культивируемых с SmD1:78-92.

Пример 5 - Модифицированная лентивирусная конструкция

Карта модифицированной лентивирусной конструкции, используемой для трансдукции TCR в регуляторные Т-клетки человека, показана на фигуре 4. Показаны относительные положения альфа- и бета-цепей, P2A, T2A, а также введенных мураинизированных мутаций и цистеинилирования.

Пример 6. Перенос TCR на человеческие Treg

Перенос TCR на человеческие Treg показан на фигуре 5. В частности, на фигуре 5А показано время проведения протокола трансдукции TCR. Человеческие Treg (CD4⁺ CD25^{hi} CD127^{lo}) сначала подвергали сортировке с помощью проточной цитометрии, а затем стимулировали сферами, содержащими анти-CD3 и анти-CD28 антитела с последующим переносом на 2-й день лентивирусной TCR- конструкции. После двух раундов повторной стимуляции (на 9-й и 16-й дни), Treg собирали и анализировали на экспрессию TCR и стабильность фенотипа Treg.

На фигуре 5В показан анализ на экспрессию TCR в человеческих Treg на 20-й день, и этот анализ проиллюстрировал, что более, чем 90% трансдуцированных Treg экспрессируют метку GFP.

Окрашивание на внутриклеточный провоспалительный цитокин IFN- γ проиллюстрировано на фигуре 5С и показало, что трансдуцированные Treg не переключаются на провоспалительные клетки (окрашивание на IL-17A также было негативным).

Результаты, представленные на фигуре 5D, показали, что трансдуцированные TCR являются функциональными. Для того, чтобы определить, приводит ли этот протокол к образованию функциональных TCR, авторами настоящего изобретения была трансдуцирована линия Т-клеток Jurkat, и эти Т-клетки Jurkat, трансдуцированные антиген-презентирующей клеточной линией (HLA-DR15+ B-LCL), были стимулированы путем импульсной обработки родственным пептидом TCR. В данном случае, авторы настоящего изобретения продемонстрировали активацию маркера ранней активации CD69 после стимуляции, что указывало на то, что TCR, трансдуцированные в соответствии с этим протоколом, становятся функциональными на поверхности Т-клеток.

Пример 7. Трансдуцированные Sm-TCR являются более мощными супрессорами реактивности Sm-специфических T-conp-клеток.

Был проведен анализ на пролиферацию Т-клеток *in vitro*, в котором HLA-DR15⁺-МКПК стимулировали доминантным пептидом Sm SmB/B':58-72 и совместно культивировали либо с поликлональными Treg, либо с Sm-TCR-трансдуцированными Treg

(где Treg трансдуцировали лентивирусным вектором, как показано на фигуре 4, и где TCR соответствует TCR #1 HLA-DR15, имеющему CDR3 α CALSSYG NKLVF (SEQ ID NO: 8) и последовательность CDR3 β CASSSLSGSSYE QYF (SEQ ID NO: 11). Пролиферацию провоспалительных обычных Т-клеток (Tconv) оценивали путем разведения фиолетовым красителем для окрашивания клеток (CTV). Treg, трансдуцированные Sm-TCR, более эффективно ингибировали пролиферацию клеток Tconv, 12,1% против 22,4%.

Подсчет пролиферирующих клеток показал, что в поликлональной группе было больше Sm-специфических клеток Tconv по сравнению с группой Sm-TCR Treg (8659 против 2053).

Средняя интенсивность флуоресценции (MFI) Sm-реактивных клеток Tconv указывает на число клеточных делений. Чем ниже MFI, тем большему количеству клеточных делений подвергаются клетки Tconv. MFI Sm-реактивных клеток Tconv в группе, получавшей поликлональные Treg, была ниже, чем в группе Sm-TCR Treg (89,1 против 271). Данные показаны на фигуре 6. Величины ошибок представлены как ср. кв. ош. *** $P < 0,001$ в соответствии с t-критерием.

Эти данные продемонстрировали, что Treg, трансдуцированные Sm-специфическим TCR, более эффективно подавляют аутореактивные провоспалительные ответы на антиген Sm. Авторы настоящего изобретения считают, что эти данные подтверждают концепцию, что Tregs, трансдуцированные Sm-специфическими TCR, лучше подавляют аутореактивные Т-клеточные ответы на аутоантиген Sm, и что для осуществления антиген-специфической супрессии потребуется меньшее количество Treg. Кроме того, возможность использования меньшего количества Treg снижает риск развития побочных эффектов у пациентов, которым вводили Treg.

Пример 8. Стимуляция либо пептидом SmB/B':1-15, либо пептидом SmB/B':58-72 вызывает размножение регуляторных Т-клеток

CD4⁺-Т-клетки от гомозиготного донора DR15 совместно культивировали с аутологичными дендритными клетками, полученными из моноцитов, путем обработки импульсами пептида SmB/B':1-15 или пептида SmB/B':58-72 или без пептида (контроль). Через восемь дней, CD4⁺-клетки секвенировали по отдельности с использованием наборов для оценки пролиферации отдельных клеток и на человеческий иммунный репертуар 10 $\times$ Genomics. Кластеры клеток с высокой экспрессией Foxp3 и TIGIT, а также кластеры с высокой экспрессией CD52 и LTB были помечены как Treg.

Результаты, представленные на фигуре 7, показали, что стимуляция либо пептидом SmB/B':1-15, либо пептидом SmB/B':58-72 приводит к селективному размножению регуляторных Т-клеток, о чем свидетельствует значительное увеличение доли регуляторных Т-клеток после стимуляции пептидом. Показанные данные представляют собой среднее $\pm$ стандартное отклонение для двух независимых экспериментов. *** $P < 0,001$ оценивали с помощью однофакторного ANOVA с апостериорным критерием Тьюки по сравнению с группой без пептидов.

Пример 9. Доминантный HLA-DR15-рестриктированный Sm-TCR

связывается с высокой аффинностью с декстрамерами HLA-DR15, презентующими SmB/B':58-72.

Для определения аффинности связывания доминантного Sm-специфического TCR, авторами настоящего изобретения были проведены анализы на связывание с декстрамером с помощью проточной цитометрии. Декстрамеры содержат 10 комплексов пептид-МНС, связанных друг с другом на декстрановой основе. Эти меченные флуорохромом декстрамеры позволяют обнаруживать Sm-специфические Т-клетки и могут быть использованы для определения относительной аффинности Sm-специфических TCR.

Сначала, с использованием уже имеющихся лентивирусных векторов, авторы настоящего изобретения клонировали 3 наилучших TCR, полученных как описано в Примере 8, в Т-клеточную линию Jurkat. Эти TCR обозначены как TCR 1-3 в Таблице 1.

Затем, авторами настоящего изобретения была оценена средняя интенсивность флуоресценции (MFI) с помощью проточной цитометрии и были представлены данные с использованием графиков Скэтчарда. Результаты показаны на фигуре 8. Чем ниже концентрация, при которой MFI выходит на плато, тем ниже константа диссоциации (K_d), что указывает на повышение аффинности. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что наилучшие Sm TCR связываются с наивысшей аффинностью по сравнению со вторым и третьим по величине аффинности Sm-специфическим TCR. Этот результат имеет важное значение, поскольку он подтверждает эффективность этого нового способа применения крупномасштабного секвенирования отдельных клеток на TCR для идентификации высокоаффинных TCR на возможность их применения для лечения заболеваний.

Пример 10. Sm-TCR-Treg подавляют специфические провоспалительные реакции против Sm и восстанавливают толерантность.

Для того, чтобы определить эффективность Sm-Treg в подавлении специфических провоспалительных реакций против Sm, авторами настоящего изобретения были получены Sm-Treg с использованием Treg, взятых у пациентов с СКВ, и протестированы в совместных культурах *in vitro*. Авторами настоящего изобретения было проведено сравнение ответов на Sm у пациентов, которым Treg не вводили, либо вводили поликлональные Treg (pTreg).

Сначала, авторами настоящего изобретения было оценено влияние Sm-Treg на размножение провоспалительных Sm-специфических стандартных Т-клеток (Tconv) с помощью анализа на пролиферацию. Результаты (фигура 9А) показали, что в присутствии Sm-Treg, количество Treg по сравнению с Sm-специфическими клетками Tconv, заметно увеличивается. Этот результат означает, что Sm-Treg сильно подавляют размножение Sm-специфических клеток Tconv. Кроме того, отношение аутоантиген-специфических Treg к Tconv >10 аналогично другим данным, полученным авторами изобретения, что указывает на то, что у здоровых людей в 10 раз больше аутоантиген-специфических Treg по сравнению с Tconv.

Затем, авторами настоящего изобретения был определен уровень продуцирования цитокинов и было обнаружено, что в присутствии Sm-Treg доминировала противовоспалительная реакция, то есть, наблюдался высокий уровень IL-10, низкий уровень IFN- γ и IL-17A (как у здоровых людей), тогда как в отсутствии Treg или при использовании только pTreg преобладала провоспалительная реакция, то есть, наблюдался низкий уровень IL-10, высокий уровень IFN- γ и IL-17A (как это ожидается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями). Эти данные (показаны на фигурах 9 B-D) продемонстрировали, что Sm-Treg обладают способностью сбрасывать аномальный иммунный ответ и восстанавливать толерантность к целевому аутоэпиту. Результаты выражены как среднее $\pm$ ср.кв.ош. для образцов, взятых у четырех пациентов с СКВ, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ по сравнению с группой в отсутствии Tregs и с группой в присутствии pTreg.

Пример 11. HLA-DR15-рестриктированные Sm-Treg прекращают прогрессирование нефрита.

Для того, чтобы продемонстрировать эффективность Sm-Treg в прекращении прогрессирования заболевания, авторы настоящего изобретения разработали новую гуманизованную модель волчаночного нефрита.

В этой модели, адоптивный перенос МКПК от пациентов с волчаночным нефритом мышам NSGMHSCnull с ослабленным иммунитетом приводит к развитию функционального повреждения почек (оцениваемого по увеличению уровня белка в моче) и сегментарного гломерулярного некроза (оцениваемого по гистологическому окрашиванию срезов почек). В начале функционального повреждения почек, на 3 неделе, мышам не вводили Treg, вводили поликлональные Treg (pTreg) или Sm-Treg. На фигуре 10A представлена схема экспериментального протокола.

У мышей, которым не вводили Treg или вводили pTreg, развивался тяжелый нефрит (то есть, высокий уровень протеинурии и $>50\%$ клубочков с некрозом), однако, у мышей с нефритом, обработанных Sm-Treg, дальнейшего прогрессирования заболевания не наблюдалось (см. фигуры 10B-C). Результаты выражены как среднее $\pm$ ср.кв.ош. для образцов, взятых у пяти пациентов с СКВ, *** $P < 0,001$ по сравнению с группами без Tregs и с группами, имеющими pTreg.

Пример 12. HLA-DR3-рестрицированные Sm-Treg прекращают прогрессирование нефрита.

Аналогично подходу, описанному в Примере 11, авторы настоящего изобретения определили, обладают ли HLA-DR3-рестрицированные Sm-Treg терапевтической эффективностью.

Как показано на Фигуре 11, HLA-DR3-рестриктированные Sm-Treg подавляют ответы провоспалительных цитокинов против Sm и останавливают прогрессирование волчаночного нефрита. Вкратце, МКПК, взятые у пациентов с HLA-DR3 и с антителами против Sm с СКВ, а именно, с волчаночным нефритом, культивировали вместе с доминантным HLA-DR3-рестриктированным Т-клеточным эпителиом (SmD1:78-92) и либо

без Treg, либо с поликлональными Treg (pTreg), либо с Treg, трансдуцированными HLA-DR3-рестриктивным TCR (HLA-DR3 TCR 1, как указано в Таблице 2) (Sm-Treg). Цитокиновые ответы оценивали на 8-й день.

Мышам с нокаутом NSGМНС вводили МКПК, взятые у пациента с СКВ с волчаночным нефритом, у которого также наблюдалось присутствие антител против Sm и HLA-DR3. В начале функционального повреждения почек (оцениваемого по увеличению протеинурии) на неделе 3, мышам не вводили Treg, вводили поликлональные Treg (pTreg) или вводили HLA-DR3-рестриктивные Sm-Treg (трансдуцированные HLA-DR3 TCR 1).

Выводы

Таким образом, полученные здесь результаты продемонстрировали, что авторами настоящего изобретения были идентифицированы высокореактивные Т-клеточные рецепторы, специфичные к антигену Смита (Sm), то есть, к ключевому аутоантигену-мишени при волчанке. Было также показано, что эти Т-клеточные рецепторы могут быть перенесены на человеческие Treg, которые могут быть использованы для специфического подавления аутоиммунитета на антиген Sm.

Авторы изобретения продемонстрировали, что HLA-DR15- и HLA-DR3-рестриктивные Sm-TCR являются терапевтически эффективными и могут быть использованы для прекращения прогрессирования аутоиммунного заболевания.

С клинической точки зрения, настоящее изобретение позволяет проводить лечение нового типа на основе антиген-специфических регуляторных клеток, при котором аутологичные регуляторные Т-клетки, специфичные к Sm-антигену, адоптивно переносят пациенту с волчанкой для подавления основной причины заболевания и прекращения прогрессирования заболевания.

Современные методы лечения волчанки являются неспецифическими и дают токсические побочные эффекты. Современным стандартным лечением волчанки является использование кортикостероидов, которые сами по себе вызывают серьезные побочные эффекты, включая диабет и остеопороз, а также использование неспецифических иммунодепрессантов, которые дают опасные побочные эффекты и имеют низкую эффективность. Единственным одобренным новым дополнительным средством лечения волчанки за последние 50 лет является лечение с использованием антитела против BAFF, то есть, белиумаба. Однако, на сегодняшний день его клиническая эффективность ограничена, и его противопоказания включают острый нефрит и заболевания центральной нервной системы. Таким образом, при существующих методах лечения, нарастание необратимых повреждений органов с течением времени является обычным результатом, что приводит к стандартизированным показателям смертности приблизительно в 2-3 раза выше, чем у здоровых людей. Таким образом, по-прежнему существует явная и неудовлетворенная потребность в разработке более эффективных методов лечения волчанки.

Ожидается, что лечение, описанное в настоящей заявке, то есть, применение Sm-

специфических Treg и пептидов, раскрытых в настоящей заявке, будет усиливать эффективность Treg и вызывать повышенную иммуносупрессию с меньшим подавляющим действием на протективный иммунитет. Ожидается, что использование Sm-специфических Treg (и пептидов для активации/размножения таких Treg) может индуцировать иммунологическую толерантность к аутоантигенам помимо белка Смита, поскольку иммуносупрессорные клетки, рекрутированные в результате терапии Sm-специфическими Treg (например, Treg и супрессорными клетками миелоидного происхождения), проявляют дополнительную не специфичную к антигену иммуносупрессорную активность, создавая тем самым толерантную среду для множества аутоантигенов.

Следует отметить, что изобретение, раскрытое и определенное в настоящем описании, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более отдельных признаков, упомянутых или очевидных из описания или чертежей. Все эти различные комбинации составляют различные альтернативные аспекты изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Связывающий белок, содержащий вариабельный ($V\alpha$ или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета), где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15 или HLA-DR3.

2. Связывающий белок по п. 1, где молекула HLA-DR15 представляет собой молекулу HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*15:01.

3. Связывающий белок по п. 1 или 2, где связывающий белок связывается с пептидом, состоящим из 4, 5, 7, 8, 9, 10 или более смежных аминокислотных остатков последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3 или 4.

4. Связывающий белок по любому из пп. 1-3, где фрагмент белка Смита, способный образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков или эквивалентных им остатков 6-14 или 62-70 белка SmB/B'.

5. Связывающий белок по п. 4, где фрагмент белка Смита содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 или 4.

6. Связывающий белок по любому из пп. 1-3, где фрагмент белка Смита, способный образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков или эквивалентных им остатков 1-15 белка SmB/B'.

7. Связывающий белок по п. 6, где фрагмент белка SmB/B' содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

8. Связывающий белок по любому из пп. 1-3, где фрагмент белка Смита, способный образовывать комплекс с молекулой HLA-DR15, содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков или эквивалентных им остатков 58-72 белка SmB/B'.

9. Связывающий белок по п. 8, где фрагмент белка SmB/B' содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

9. Связывающий белок по п. 4, 6 или 8, где белок SmB' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

10. Связывающий белок по п. 1, где молекула HLA-DR3 представляет собой молекулу HLA-DRA*01:01 и HLA-DRB1*03:01.

11. Связывающий белок по п. 1 или 10, где связывающий белок связывается с пептидом, состоящим из 4, 5, 7, 8, 9, 10 или более смежных аминокислотных остатков последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 258 или 259.

12. Связывающий белок по любому из пп. 1 или 10, где фрагмент белка Смита, способный образовывать комплекс с молекулой HLA-DR3, содержит аминокислотную

последовательность или состоит из аминокислотной последовательности остатков или эквивалентных им остатков 7-21 белка SmB/B' или остатков 78-92 белка SmD1.

13. Связывающий белок по п. 12, где белок SmD содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

14. Связывающий белок, содержащий переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 и 248; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 и 251;

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

15. Связывающий белок, содержащий переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 и 248; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 и 251,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

16. Связывающий белок, содержащий переменный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V α или V-альфа) и переменный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где переменный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) содержит:

(i) комплементарность-определяющую область (CDR) 1, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 105, 120, 132, 144, 156, 168, 180, 192, 195, 210, 222, 234 или 246; CDR2, содержащую последовательность,

которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 106, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 196, 211, 223, 235 или 247; и CDR3, содержащую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 или 248; или

(ii) VH, содержащий CDR1, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 105, 120, 132, 144, 156, 168, 180, 192, 195, 210, 222, 234 или 246; CDR2, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 106, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 196, 211, 223, 235 или 247, и CDR3, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 или 248; и

где переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) содержит:

(i) CDR1, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 108, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 198, 213, 225, 237 или 249; CDR2, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 10, 22, 34, 46, 58, 70, 82, 94, 109, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 199, 214, 226, 238 или 250; и CDR3, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 или 251; или

(ii) CDR1, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 108, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 198, 213, 225, 237 или 249; CDR2, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 10, 22, 34, 46, 58, 70, 82, 94, 109, 124, 136, 148, 160, 172., 184, 199, 214, 226, 238 или 250, и CDR3, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 или 251.

17. Связывающий белок, содержащий переменный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа) и переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета),

где домен V α содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 105, 120, 132, 144, 156, 168, 180, 192, 195, 210, 222, 234 и 246; CDR2, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 106, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 196, 211, 223, 235 и 247; CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, 92, 104, 107, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 197, 212, 224, 236 и 248; и/или

где домен V β содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 108, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 198, 213, 225, 237 и 249; CDR2, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 10, 22, 34, 46, 58, 70, 82, 94, 109, 124, 136, 148, 160., 172, 184, 199, 214, 226, 238 и 250; CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, 95, 110, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 200, 215, 227, 239 и 251,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

18. Связывающий белок, содержащий вариабельный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V α или V-альфа) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8; и/или

где домен V β содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

19. Связывающий белок, содержащий вариабельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20; и/или

где домен V β содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

20. Связывающий белок, содержащий вариабельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32; и/или

где домен V β содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 34; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15.

21. Связывающий белок, содержащий вариабельный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V α или V-альфа) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична аминокислотной последовательности любой из SEQ ID NO: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494;

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3.

22. Связывающий белок, содержащий вариабельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и/или

где домен V β содержит CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494;

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3.

23. Связывающий белок, содержащий вариабельный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) (V α или V-альфа) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где вариабельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) содержит:

(i) комплементарность-определяющую область (CDR) 1, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 261, 273, 285, 297, 309, 321, 333, 345, 357, 369,

381, 393, 405, 417, 429, 441, 453, 465, 477 или 489; CDR2, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 262, 274, 286, 298, 310, 322, 334, 346, 358, 370, 382, 394, 406, 418, 430, 442, 454, 466, 478 или 490; и CDR3, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любом из SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; или

(ii) CDR 1, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 261, 273, 285, 297, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, 393, 405, 417, 429, 441, 453, 465, 477 или 489; CDR2, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 262, 274, 286, 298, 310, 322, 334, 346, 358, 370, 382, 394, 406, 418, 430, 442, 454, 466, 478 или 490; и CDR3, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и

где переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) содержит:

(i) CDR1, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 264, 276, 288, 300, 312, 324, 336, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 420, 432, 444, 456, 468, 480 или 492; CDR2, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 265, 277, 289, 301, 313, 325, 337, 349, 361, 373, 385, 397, 409, 421, 433, 445, 457, 469, 481 или 493, и CDR3, включающую последовательность, которая по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 99% идентична последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494; или

(ii) CDR1, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 264, 276, 288, 300, 312, 324, 336, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 420, 432, 444, 456, 468, 480 или 492; CDR2, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 265, 277, 289, 301, 313, 325, 337, 349, 361, 373, 385, 397, 409, 421, 433, 445, 457, 469, 481 или 493, и CDR3, включающую последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446,

458, 470, 482 и 494.

24. Связывающий белок, содержащий вариабельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 261, 273, 285, 297, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381, 393, 405, 417, 429, 441, 453, 465, 477 или 489; CDR2, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 262, 274, 286, 298, 310, 322, 334, 346, 358, 370, 382, 394, 406., 418, 430, 442, 454, 466, 478 или 490; CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 263, 275, 287, 299, 311, 323, 335, 347, 359, 371, 383, 395, 407, 419, 431, 443, 455, 467, 479 и 491; и/или

где домен V β содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 264, 276, 288, 300, 312, 324, 336, 348, 360, 372, 384, 396, 408, 420, 432, 444, 456, 468, 480 или 492; CDR2, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 265, 277, 289, 301, 313, 325, 337, 349, 361, 373, 385, 397, 409, 421, 433, 445, 457, 469, 481 или 493; CDR3, включающую аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 266, 278, 290, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374, 386, 398, 410, 422, 434, 446, 458, 470, 482 и 494,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3.

25. Связывающий белок, содержащий вариабельный (V α или V-альфа) домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) и вариабельный домен β -цепи TCR (V β или V-бета),

где домен V α содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 261; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 262; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263; и/или

где домен V β содержит CDR1, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 264; CDR2, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265; CDR3, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 266,

где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR3.

26. Связывающий белок по любому из пп. 14-20, где цепь TCR α содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 533, 535, 537, 539 и 541; и/или цепь TCR β , которая содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 534, 536, 538, 540 и 542 или в любой их комбинации.

27. Связывающий белок по любому из пп. 21-25, где цепь TCR α содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 585, 587, 589, 591, 593, 595,

597, 599, 601, 603, 605, 607, 609, 611, 613, 615, 617, 619, 621 и 623; и/или цепь TCR β , которая содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, представленной в любой из SEQ ID NO: 586, 588, 590, 592, 594, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622 и 624 или любой их комбинации.

28. Связывающий белок по любому из пп. 14-27, где цепь TCR α и цепь TCR β модифицируют для включения цистеинового остатка, который обеспечивает образование дополнительной межцепочечной дисульфидной связи.

29. Связывающий белок по п. 28, где остаток Thr48 или его эквивалент в α -цепи TCR и остаток в Ser57 или его эквивалент в β -цепи TCR заменены цистеинами для облегчения образования дополнительной дисульфидной связи между константными областями TCR.

30. Пептид, содержащий аминокислотную последовательность, состоящий по существу или состоящий из аминокислотной последовательности или последовательности, эквивалентной остаткам 1-15 или 58-72 белка SmB/B'.

31. Пептид, содержащий аминокислотную последовательность, состоящий по существу или состоящий из аминокислотной последовательности или последовательности, эквивалентной остаткам 7-21 белка SmB/B'.

32. Пептид по п. 30 или 31, где белок SmB' содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

33. Пептид по п. 30, где аминокислотная последовательность пептида представлена в любой из SEQ ID NO: 1, 2, 3 и 4.

34. Пептид по п. 31, где аминокислотная последовательность пептида представлена в SEQ ID NO: 259.

35. Пептид, содержащий аминокислотную последовательность, состоящий по существу или состоящий из аминокислотной последовательности или последовательности, эквивалентной остаткам 78-92 белка SmD1.

36. Пептид по п. 35, где белок SmD1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 260.

37. Пептид по п. 35 или 36, где указанный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 258.

38. Нуклеиновая кислота, содержащая нуклеотидную последовательность, по существу состоящая или состоящая из нуклеотидной последовательности, кодирующей связывающий белок по любому из пп. 1-29 или пептид по любому из пп. 30-37.

39. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 38.

40. Вектор по п. 39, где вектор обеспечивает экспрессию нуклеотидной последовательности в клетке, что приводит к презентации связывающего белка на поверхности клетки.

41. Вектор по п. 40, где клетка представляет собой регуляторную Т-клетку.

42. Вектор по любому из пп. 39-41, где вектор представляет собой ретровирусный

вектор.

43. Вектор по п.42, где ретровирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор.

44. Вектор по п.41, где регуляторная Т-клетка представляет собой Т-клетку с CD4 и с высоким содержанием CD25.

45. Вектор по любому из пп. 39-44, где вектор содержит любой из нескольких или все из следующих элементов:

промотор EF1 α (альфа);

последовательность вырезания рибосомы 2A;

посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE);

элемент для трансляции вариабельного домена β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) перед вариабельным доменом α -цепи (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа); или

элемент для трансляции вариабельной цепи β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета) перед вариабельной цепью α -цепи (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа).

46. Вектор по любому из пп. 39-45, где вектор имеет любой один или более или все признаки, представленные на фигуре 4.

47. Клетка, содержащая вектор по любому из пп. 39-45 или нуклеиновую кислоту по п. 38.

48. Способ лечения или профилактики СКВ у индивидуума, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение пептида по любому из пп. 30-37 или нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид по любому из пп. 30-37.

49. Способ получения популяции регуляторных Т-клеток для применения в целях лечения системной красной волчанки (СКВ), где указанный способ включает:

- получение популяции регуляторных Т-клеток,

- введение нуклеиновой кислоты по п. 38 или вектора по любому из пп. 39-45 в популяцию регуляторных Т-клеток,

- создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности регуляторных Т-клеток,

и тем самым получение популяции регуляторных Т-клеток для использования при лечении СКВ.

50. Способ получения популяции регуляторных Т-клеток для применения в целях лечения системной красной волчанки (СКВ), где указанный способ включает:

- получение смешанной популяции Т-клеток или популяции Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством обычной Т-клетки,

- введение нуклеиновой кислоты по п. 38 или вектора по любому из пп. 39-45 в популяцию Т-клеток,

- создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности Т-клеток,

- выделение регуляторных Т-клеток из смешанной популяции Т-клеток или, альтернативно, культивирование клеток в условиях, способствующих превращению

клеток популяции в регуляторные Т-клетки,

- необязательную стабилизацию преобразованных регуляторных Т-клеток и тем самым, получение популяции регуляторных Т-клеток для их использования при лечении СКВ.

51. Способ получения популяции регуляторных Т-клеток для их применения в целях лечения системной красной волчанки (СКВ), где указанный способ включает:

- культивирование популяции Т-клеток в присутствии пептида по любому из пп. 30-37 в условиях и в течение времени, достаточных для обеспечения размножения субпопуляции клеток, которые активируются пептидом,
- необязательно, в том случае, если популяция Т-клеток содержит смешанную популяцию клеток, или содержит стандартные Т-клетки, выделение регуляторных Т-клеток из смешанной популяции или превращение Т-клеток в регуляторные Т-клетки, и тем самым получение популяции регуляторных Т-клеток для их использования в целях лечения СКВ.

52. Способ лечения СКВ у индивидуума, включающий:

- введение индивидууму эффективного количества регуляторных Т-клеток, которые экспрессируют на своей поверхности связывающий белок, содержащий переменный домен α -цепи Т-клеточного рецептора (TCR) ($V\alpha$ или V-альфа) и переменный домен β -цепи TCR ($V\beta$ или V-бета), где связывающий белок способен связываться с комплексом фрагмента белка Смита и молекулы HLA-DR15 или HLA-DR3, и тем самым лечение СКВ у индивидуума.

53. Способ по п. 48, где связывающий белок представляет собой связывающий белок по любому из пп. 1-29.

54. Способ получения *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита и обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток, где указанный способ включает:

- получение популяции Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток,
- введение нуклеиновой кислоты по п. 38 или вектора по любому из пп. 39-45 в популяцию Т-клеток,
- создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности Т-клеток, и тем самым получение *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита и обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторных Т-клеток.

55. Способ получения *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита, где указанный способ включает:

- получение популяции Т-клеток,
- культивирование популяции Т-клеток в присутствии пептида по любому из пп. 30-37 в условиях и в течение времени, достаточных для обеспечения размножения субпопуляции клеток, которые активируются пептидом,

и тем самым получение *ex vivo* популяции Т-клеток, специфичных к белку Смита.

56. Способ по п. 55, где Т-клетки представляют собой регуляторные Т-клетки, и полученные регуляторные Т-клетки предназначены для лечения СКВ.

57. Способ по п. 55, где Т-клетки представляют собой смешанную популяцию Т-клеток или содержат обычные Т-клетки, и где способ дополнительно включает превращение клеток в клетки, обладающие по меньшей мере одним признаком регуляторной Т-клетки.

58. Способ по любому из пп. 49-57, где Т-клетки получают из биологического образца, взятого у индивидуума, страдающего СКВ, или у аллогенного донора, который не имеет СКВ.

59. Способ по любому из пп. 49-57, где Т-клетки получают от индивидуума, нуждающегося в лечении СКВ.

60. Способ по любому из пп. 49-57, где Т-клетки получают из стволовых клеток, где стволовые клетки необязательно представляют собой индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) или эмбриональные стволовые клетки.

61. Способ адоптивной клеточной иммунотерапии, включающий стадии:

- выделения смешанной популяции Т-клеток у индивидуума, у которого диагностировано состояние, связанное с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита,

- выделения из указанной популяции субпопуляции, содержащей CD4⁺CD25⁺-Т-клетки (Трег-клетки), путем негативного и позитивного иммунологического отбора и клеточного сортирования,

- размножения Трег-клеток субпопуляции путем контактирования субпопуляции с эффективными количествами пептида по пп. 30-37, и

- введения индивидууму клеток Трег, размноженных *ex vivo*.

62. Способ адоптивной клеточной иммунотерапии, включающий стадии:

- выделения смешанной популяции Т-клеток у индивидуума,

- выделения из указанной популяции субпопуляции, содержащей CD4⁺CD25⁺-Т-клетки (Трег-клетки), путем негативного и позитивного иммунологического отбора и клеточного сортирования,

- размножения Трег-клеток субпопуляции путем контактирования субпопуляции с эффективными количествами пептида по пп. 30-37, и

- введения индивидууму, нуждающемуся в лечении СКВ, клеток Трег, размноженных *ex vivo*.

63. Способ по п. 62, где смешанную популяцию Т-клеток получают у индивидуума, у которого отсутствует СКВ, и Трег вводят аллогенному реципиенту.

64. Способ по п. 52, где смешанную популяцию Т-клеток получают у индивидуума, у которого было диагностировано состояние, связанное с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, и где клетки Трег вводят аллогенному реципиенту.

65. Композиция регуляторных Т-клеток, в которой более 20% клеток экспрессируют связывающий белок по любому из пп. 1-29.

66. Композиция по п. 65, где указанная композиция включает более 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% клеток, которые экспрессируют связывающий белок по любому из пп. 1-29.

67. Композиция, содержащая связывающий белок по любому из пп. 1-29, пептид по любому из пп. 30-37, клетку по п. 47, нуклеиновую кислоту по п. 38, вектор по пп. 39-45 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

68. Способ лечения или профилактики состояния у индивидуума, где указанное состояние ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, и где указанный способ включает:

- получение популяции Т-клеток, обладающих по меньшей мере одним свойством регуляторной Т-клетки,
- введение нуклеиновой кислоты по п. 38 или вектора по любому из пп. 39-45 в популяцию Т-клеток,
- создание условий, обеспечивающих экспрессию связывающего белка на поверхности Т-клеток,
- введение Т-клеток, экспрессирующих связывающий белок на своей поверхности, и тем самым, лечение или профилактику указанного состояния у индивидуума.

69. Применение связывающего белка по любому из пп. 1-29, пептида по любому из пп. 30-37, клетки по п. 47, нуклеиновой кислоты по п. 38, вектора по п. 39-45 в приготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики состояния у индивидуума, где указанное состояние ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита.

70. Связывающий белок по любому из пп. 1-29, пептид по любому из пп. 30-37, клетка по п. 47, нуклеиновая кислота по п. 38, вектор по пп. 39-45 для применения в лечении или профилактике состояния у индивидуума, где указанное состояние ассоциируется с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита.

71. Способ по п. 68, применение по п. 69 или связывающий белок, пептид, клетка, нуклеиновая кислота или вектор для применения по п. 70, где состояние, ассоциированное с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, представляет собой системную красную волчанку (СКВ).

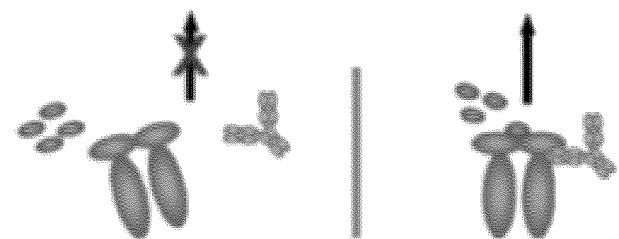
72. Способ по п. 68, применение по п. 69 или связывающий белок, пептид, клетка, нуклеиновая кислота или вектор для применения по п. 70, где состояние, ассоциированное с аберрантным, нежелательным или каким-либо другим неадекватным иммунным ответом на белок Смита, представляет собой волчаночный нефрит (ВН).

По доверенности

ФИГ.1(А)

Анализ на МНС класса II Proimmune REVEAL

Отсутствие сигнала



Связывание
на 0 часов
(левая ось Y)

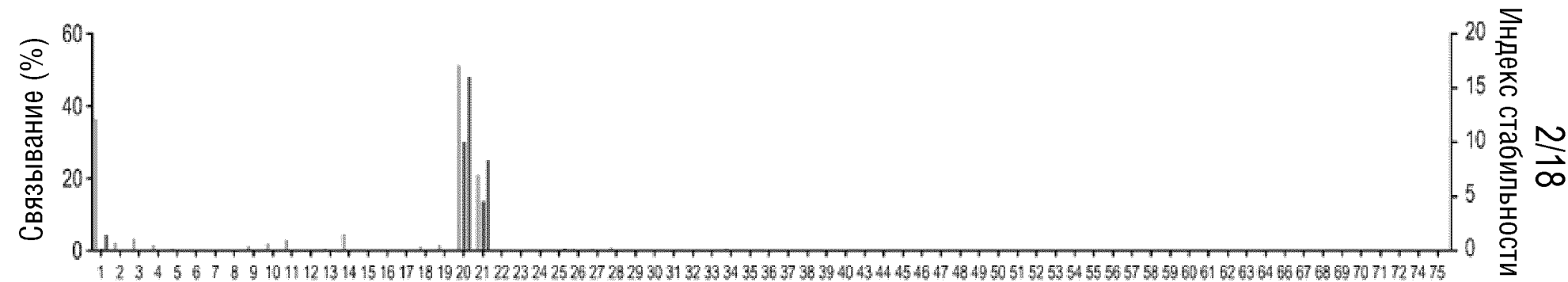
Связывание
через 24 часа
(левая ось Y)

Индекс
стабильности
(правая ось Y)

1/18

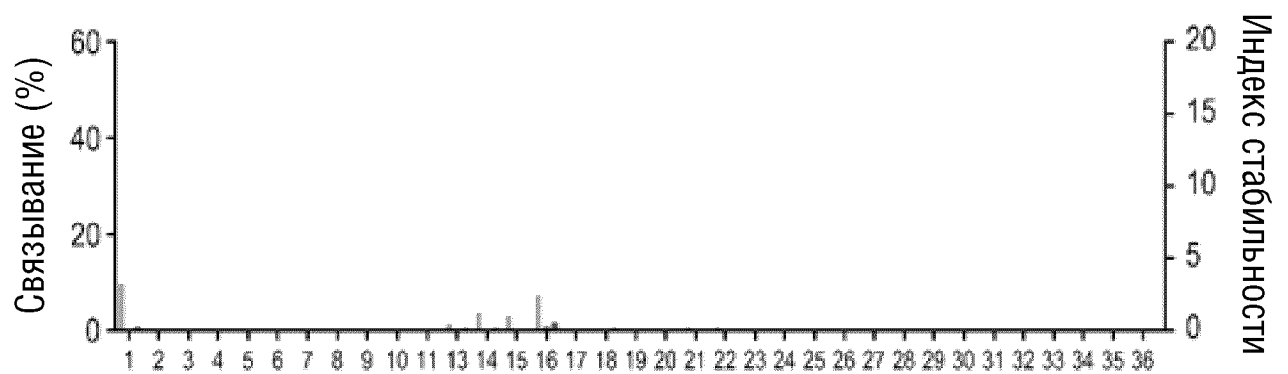
ФИГ.1(В)

Пептид, происходящий от SmB/V'

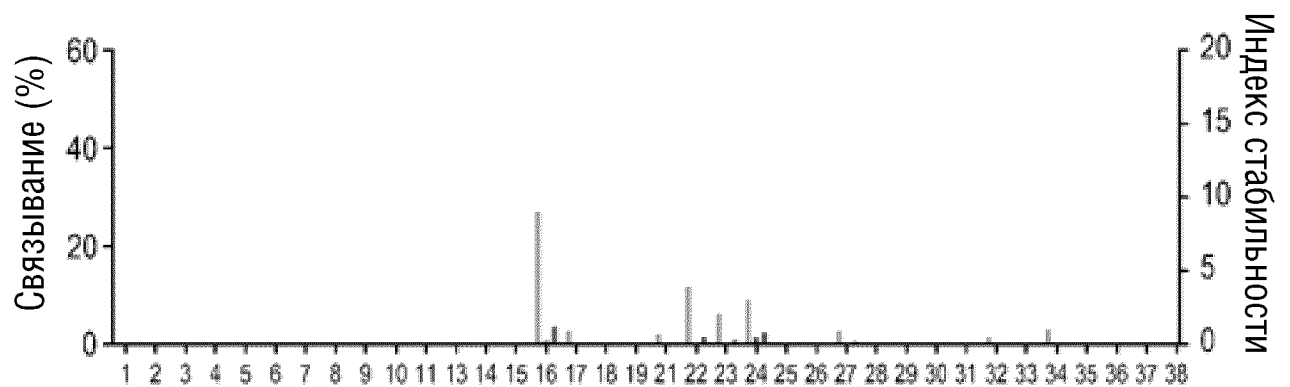


ФИГ.1(С) И (D)

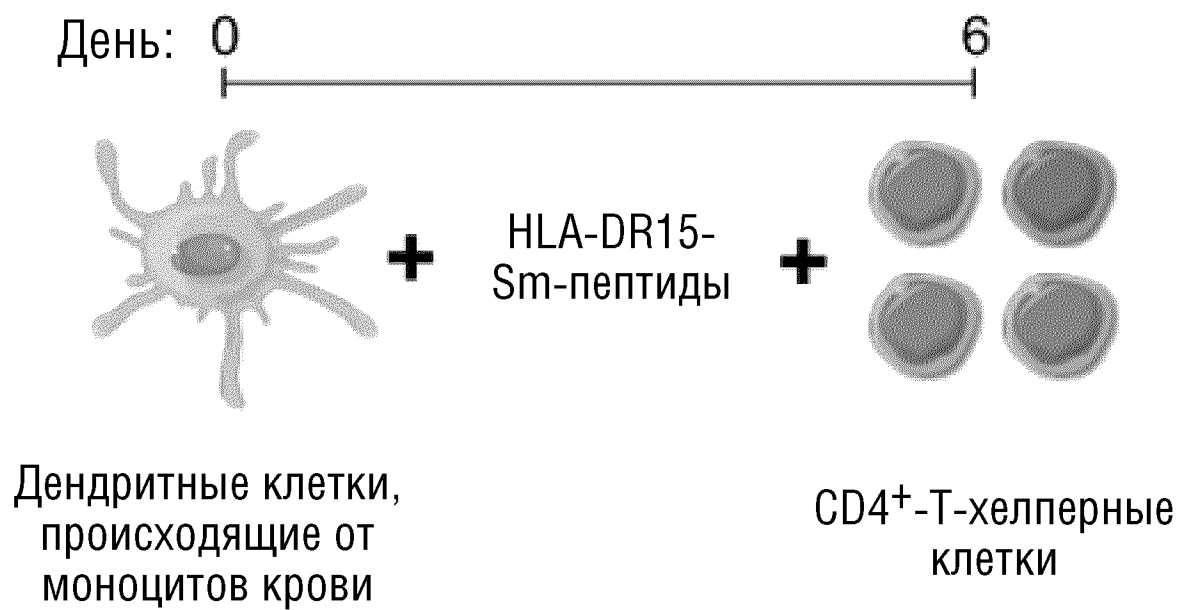
Пептид, происходящий от SmD1



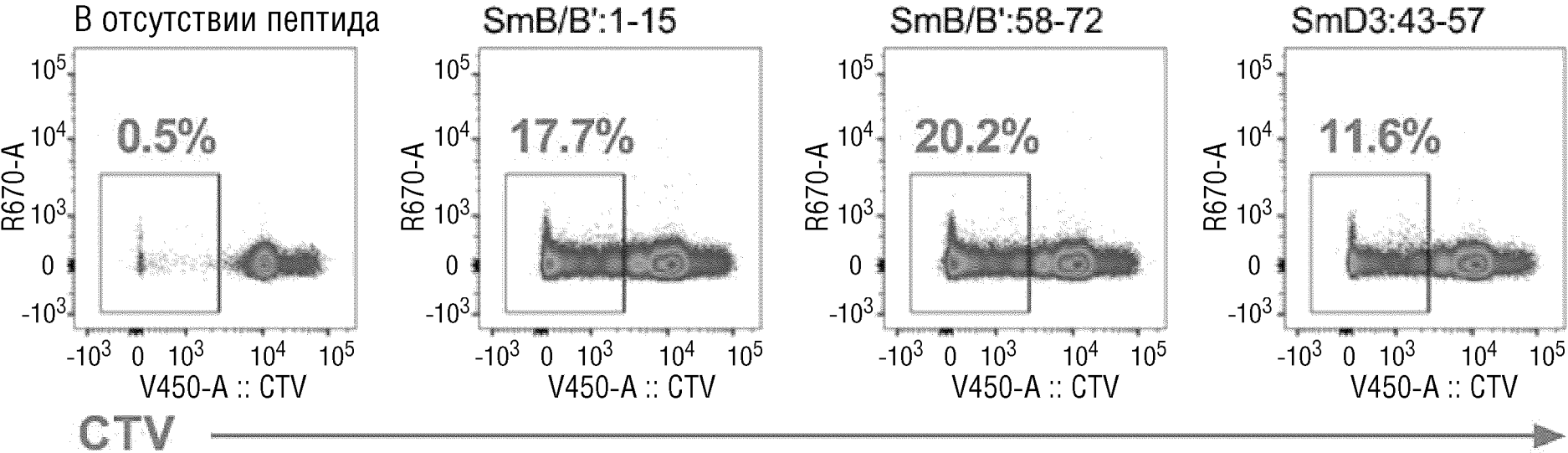
Пептид, происходящий от SmD3



ФИГ.2(А)

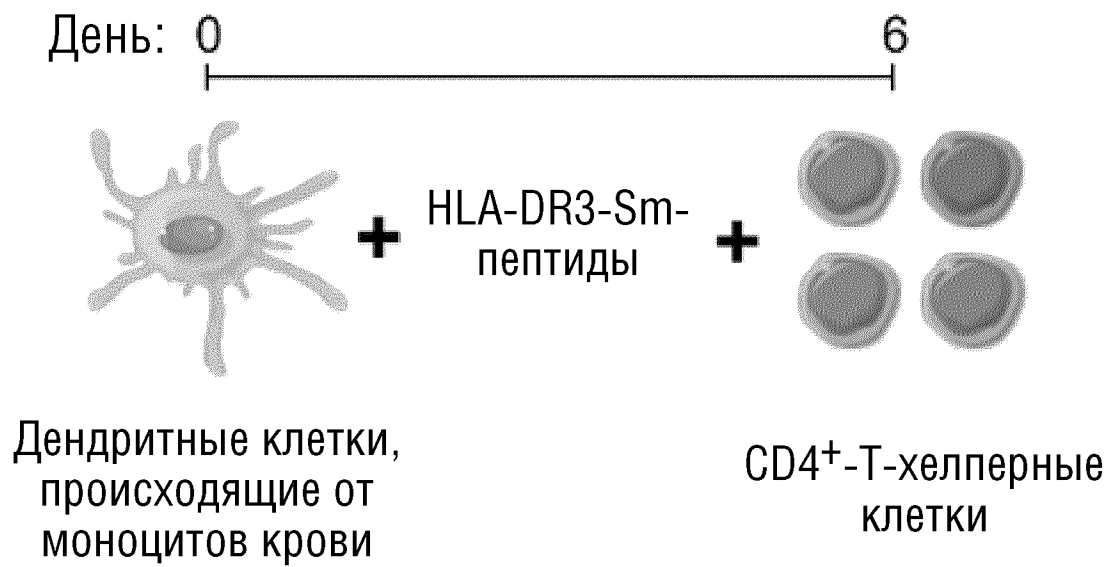


ФИГ.2(В)

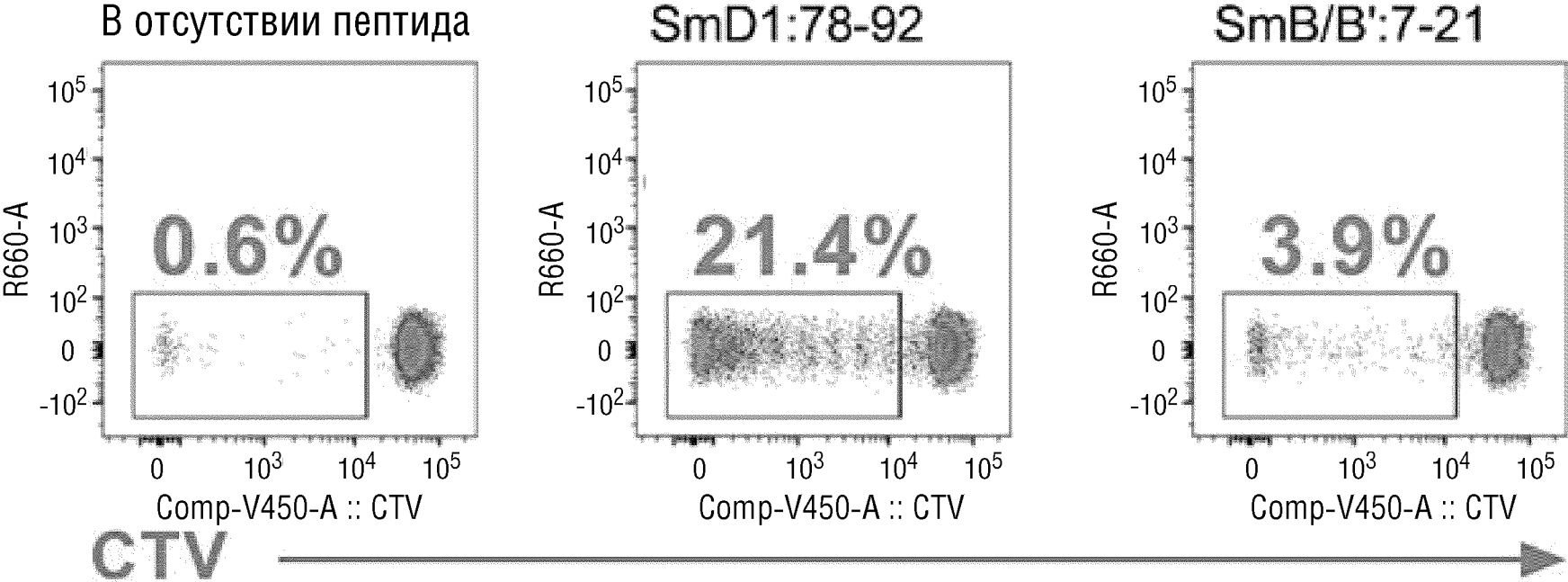


ФИГ.3(А)

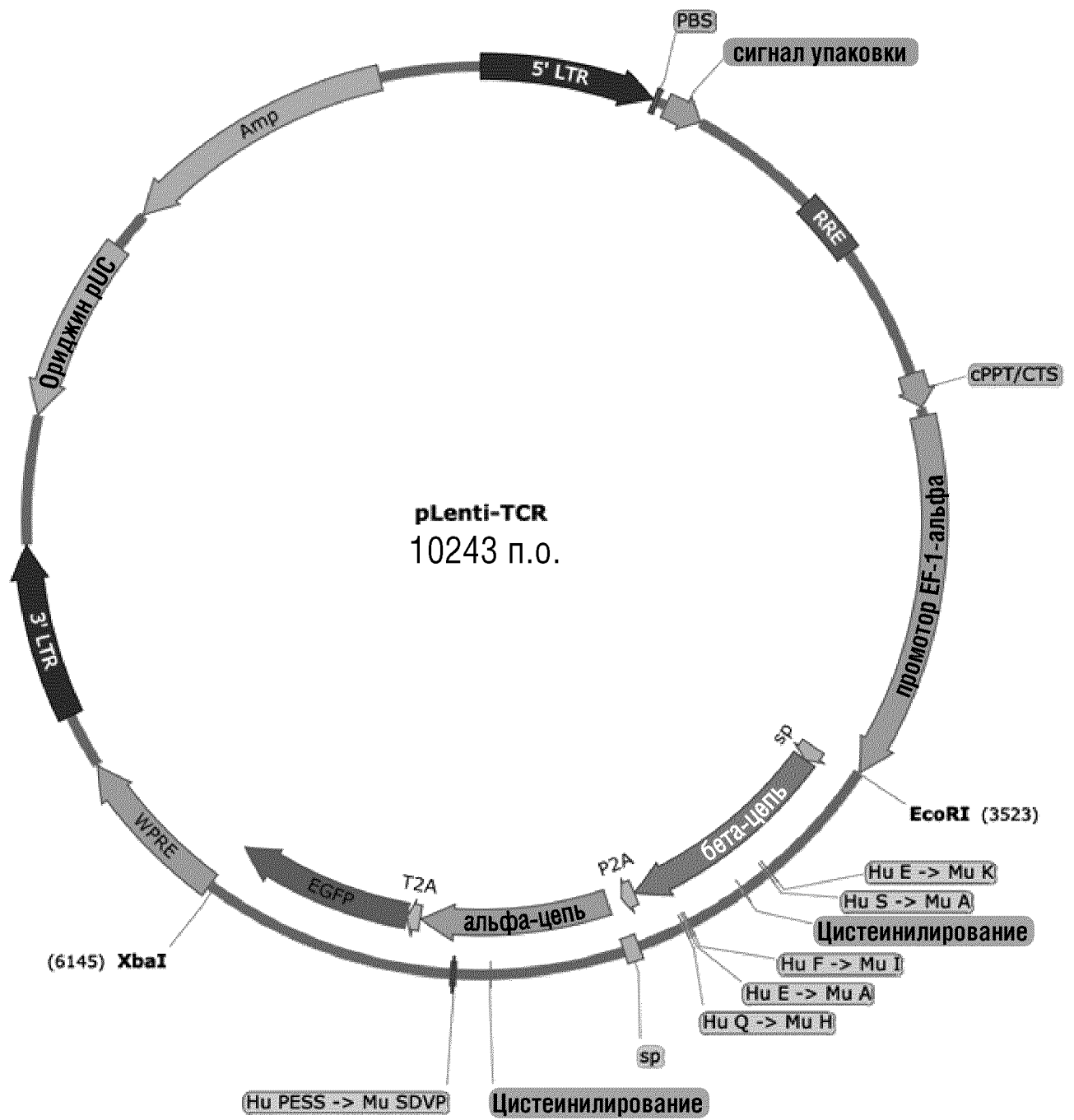
(А)



ФИГ.3(В)

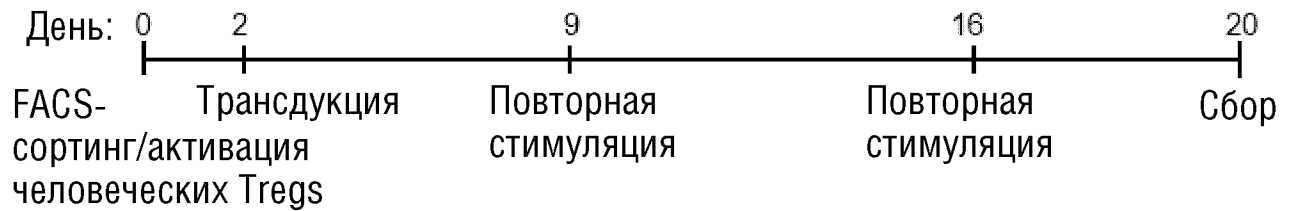


ФИГ.4

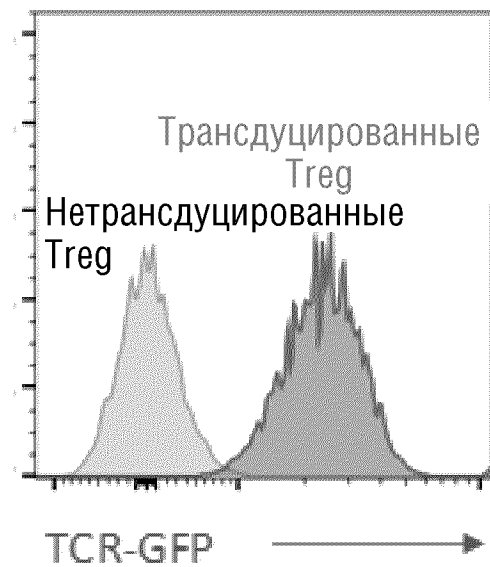


ФИГ.5

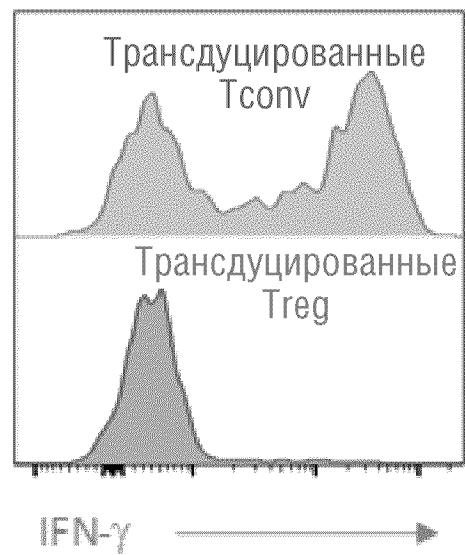
(A)



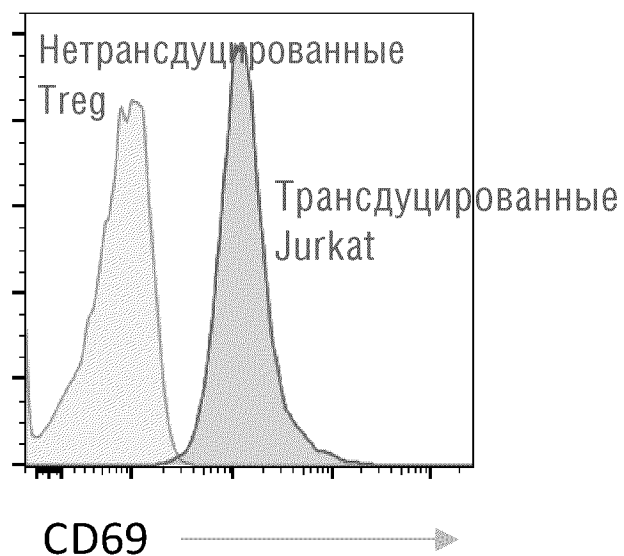
(B)



(C)

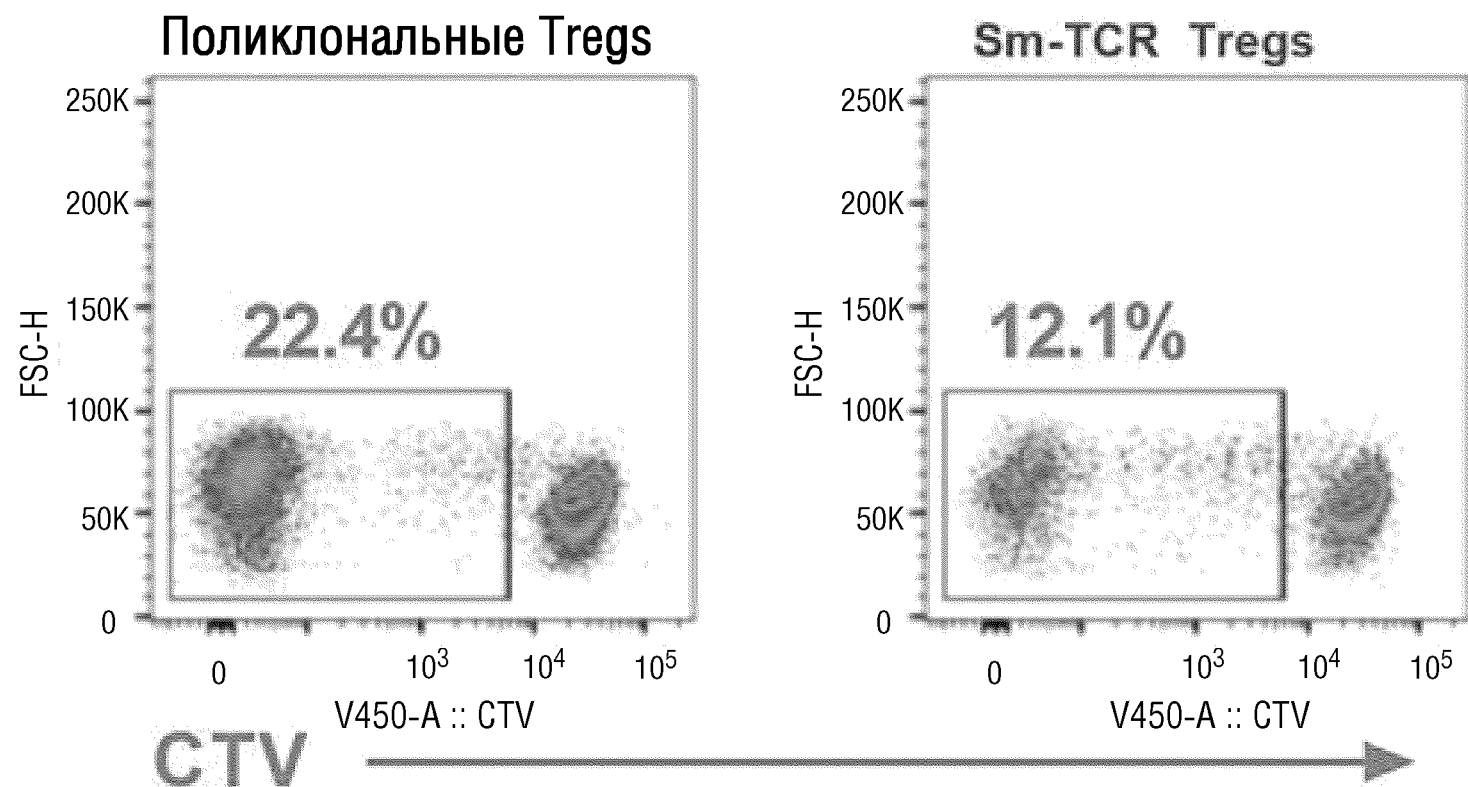


(D)

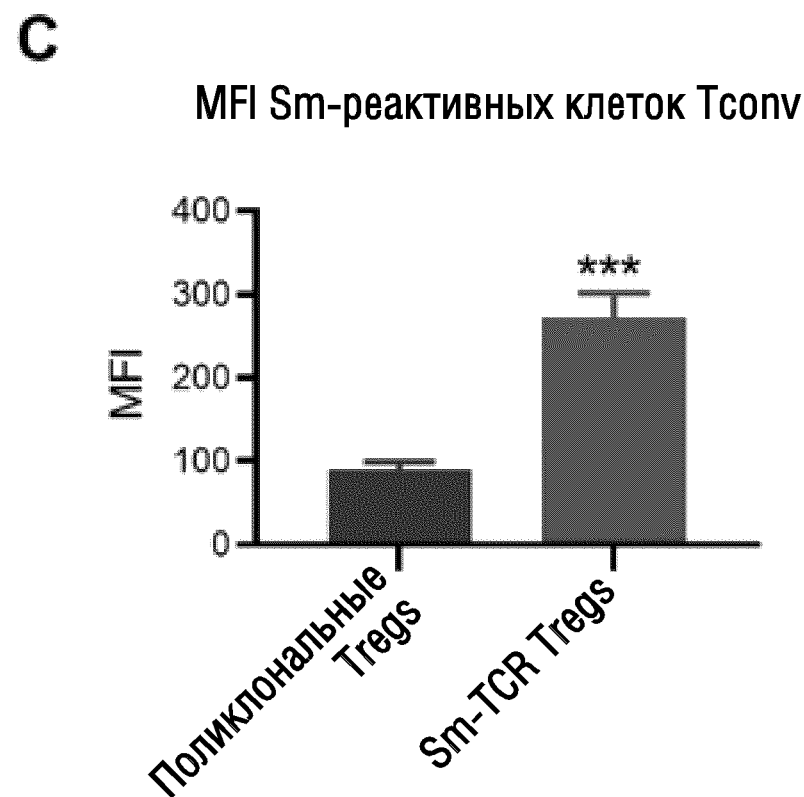
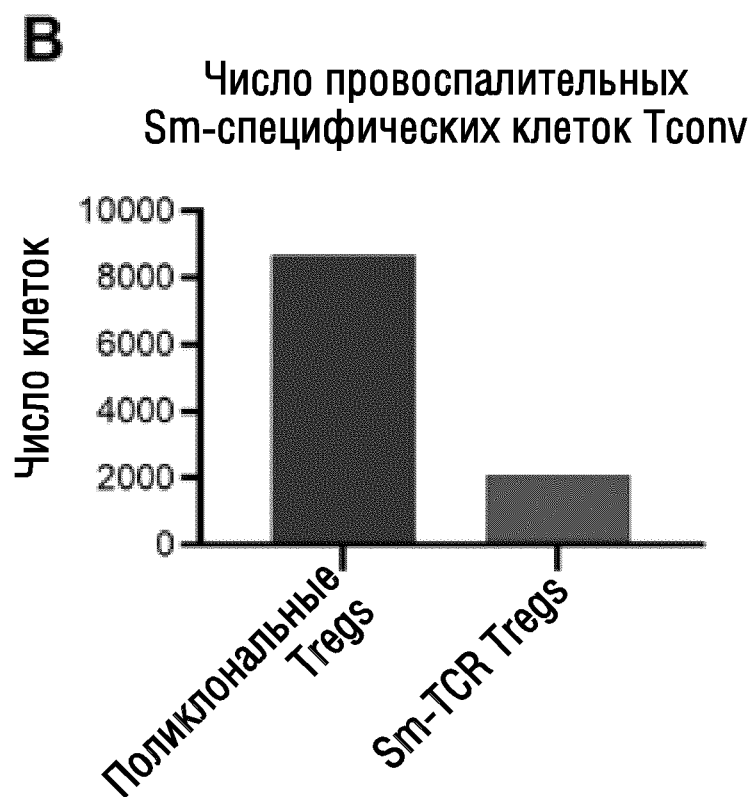


ФИГ.6(А)

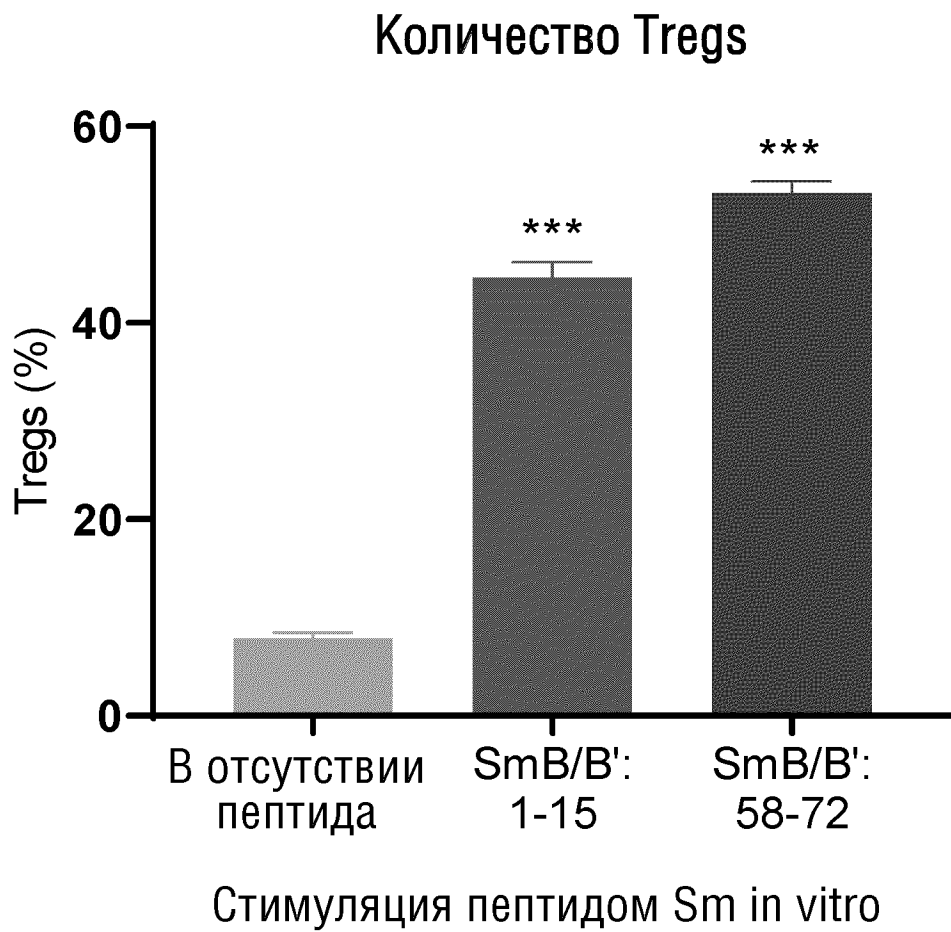
Пролиферация Sm-специфических клеток Tconv



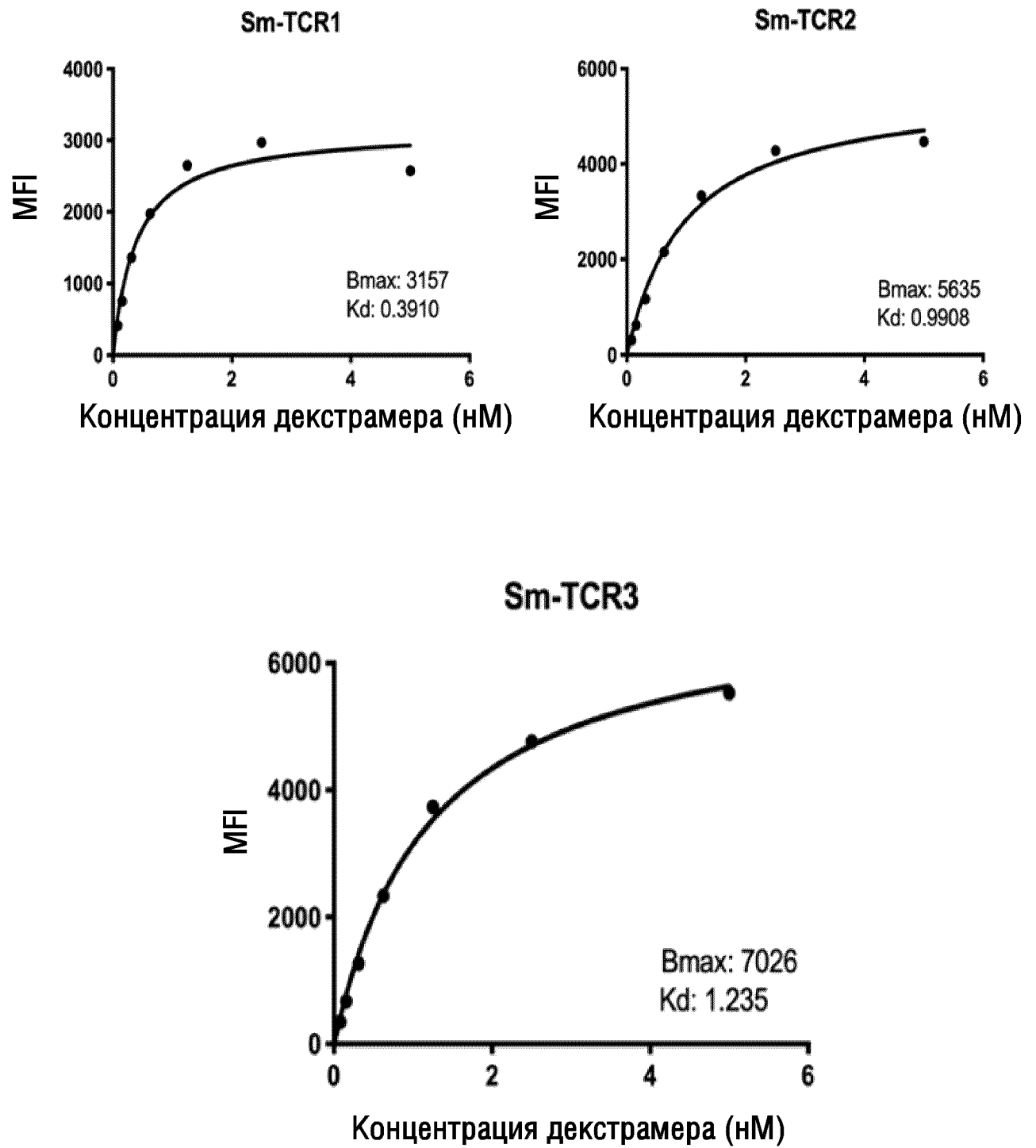
ФИГ.6(В) И (С)



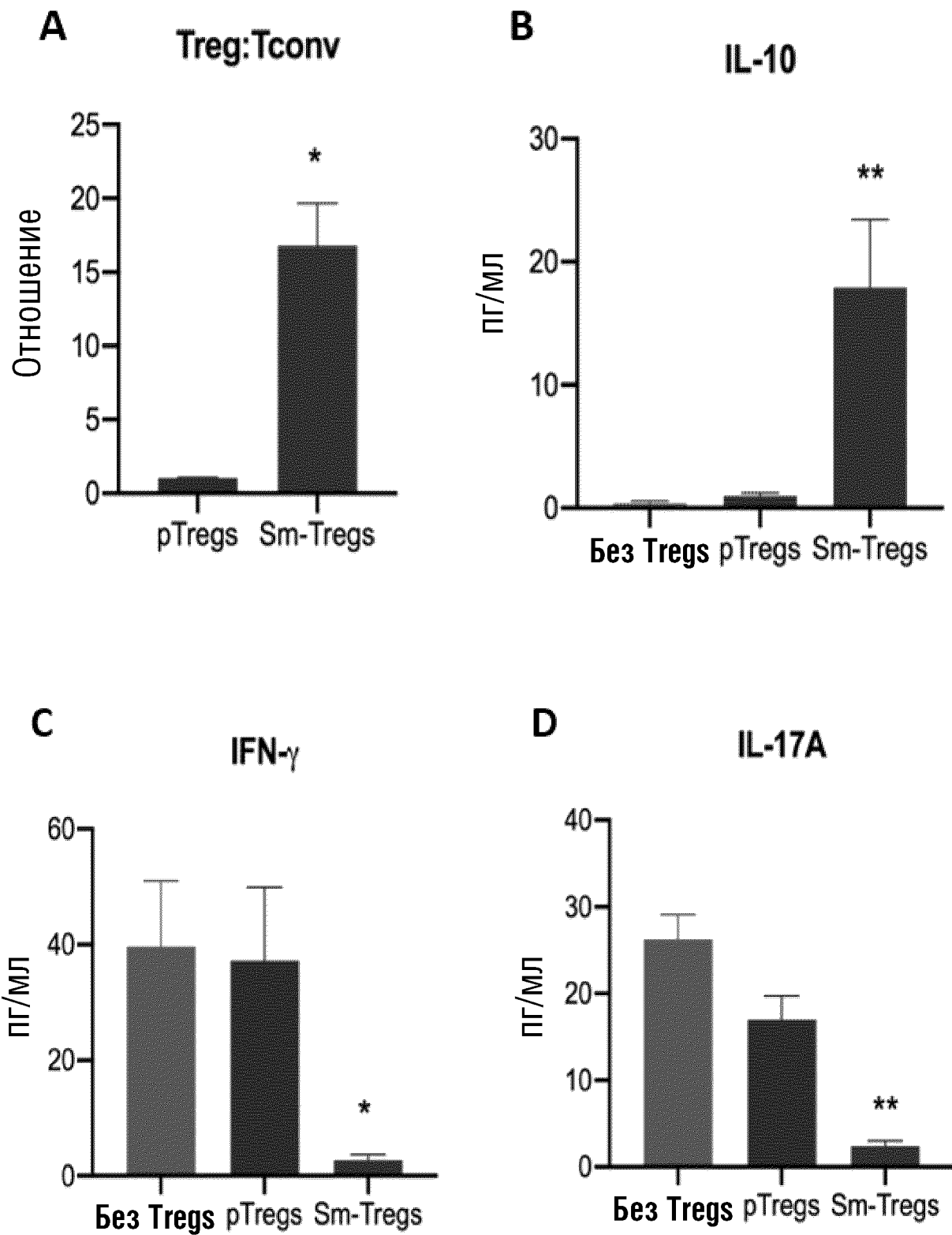
ФИГ.7



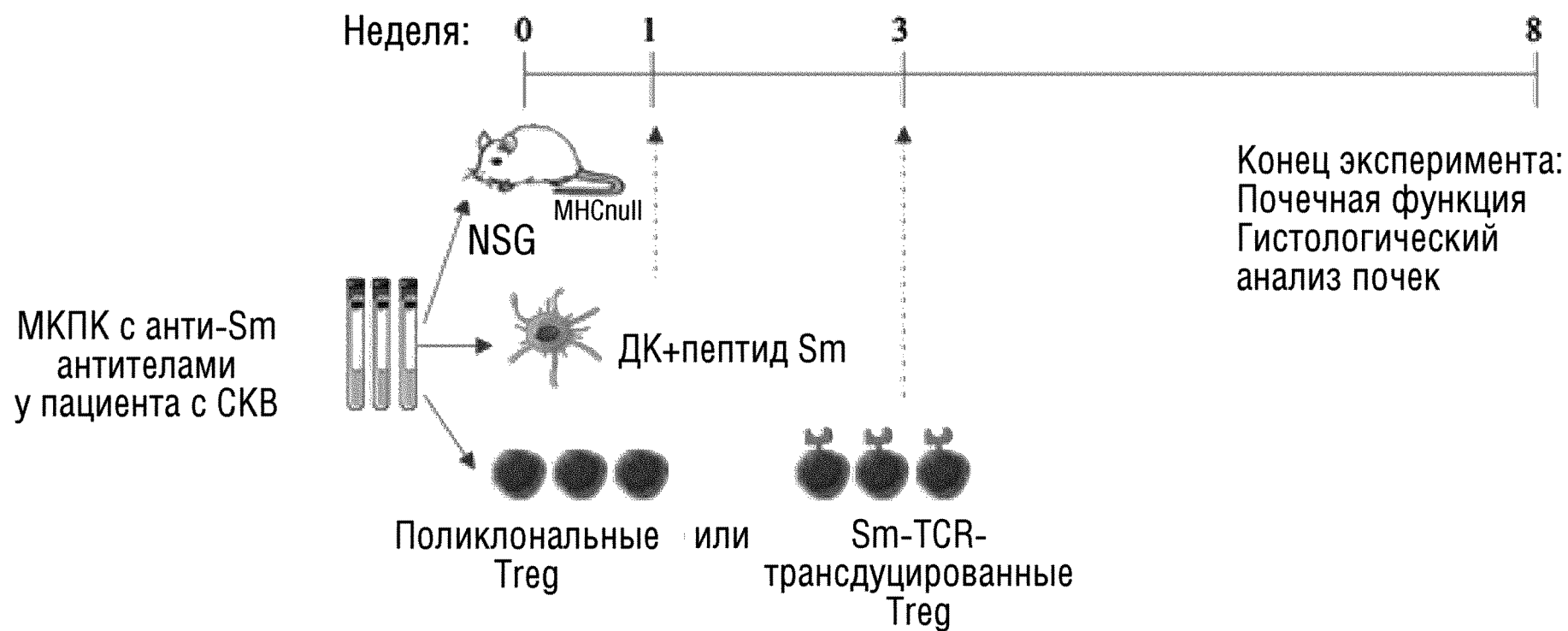
ФИГ.8



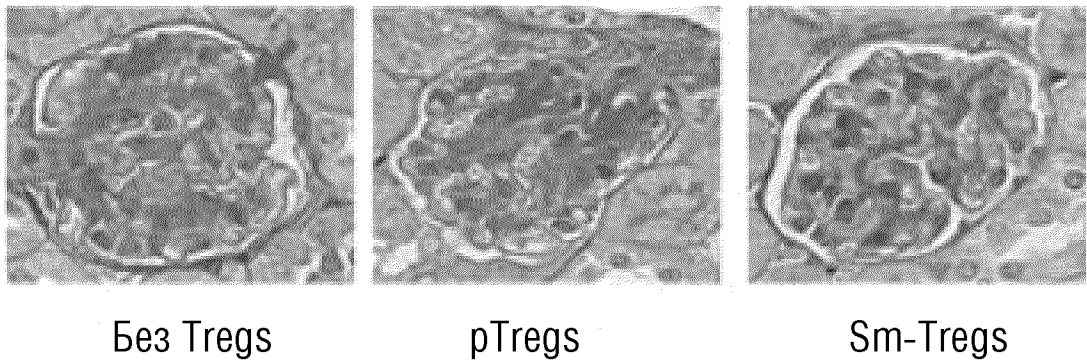
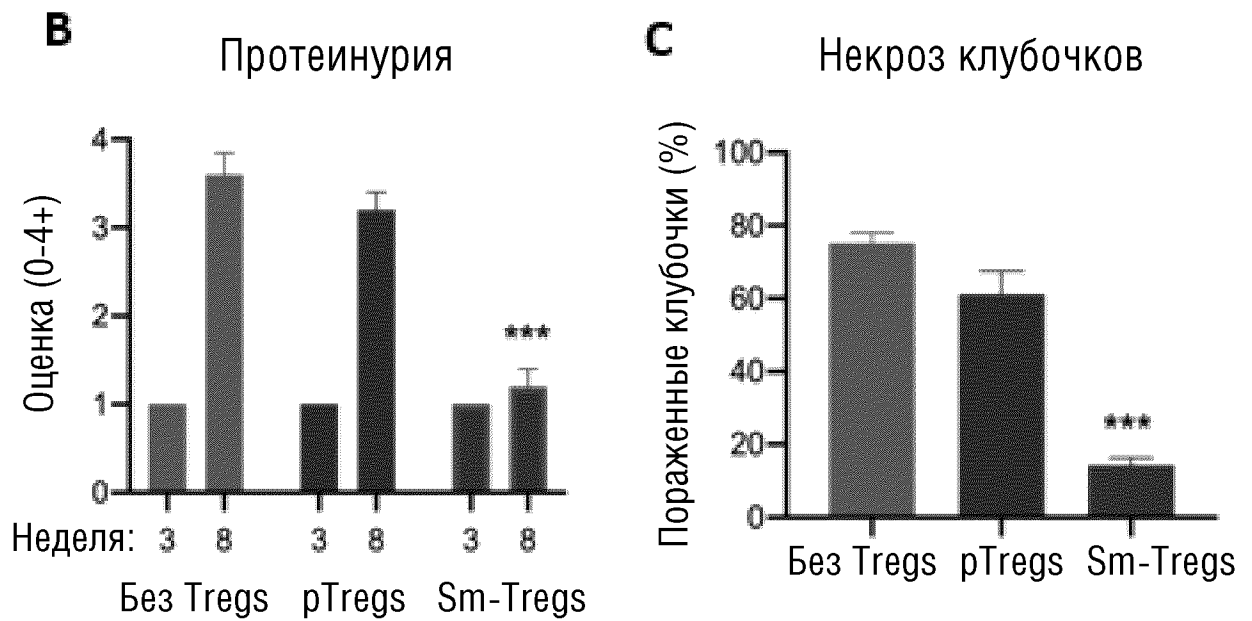
ФИГ.9



ФИГ.10(А)



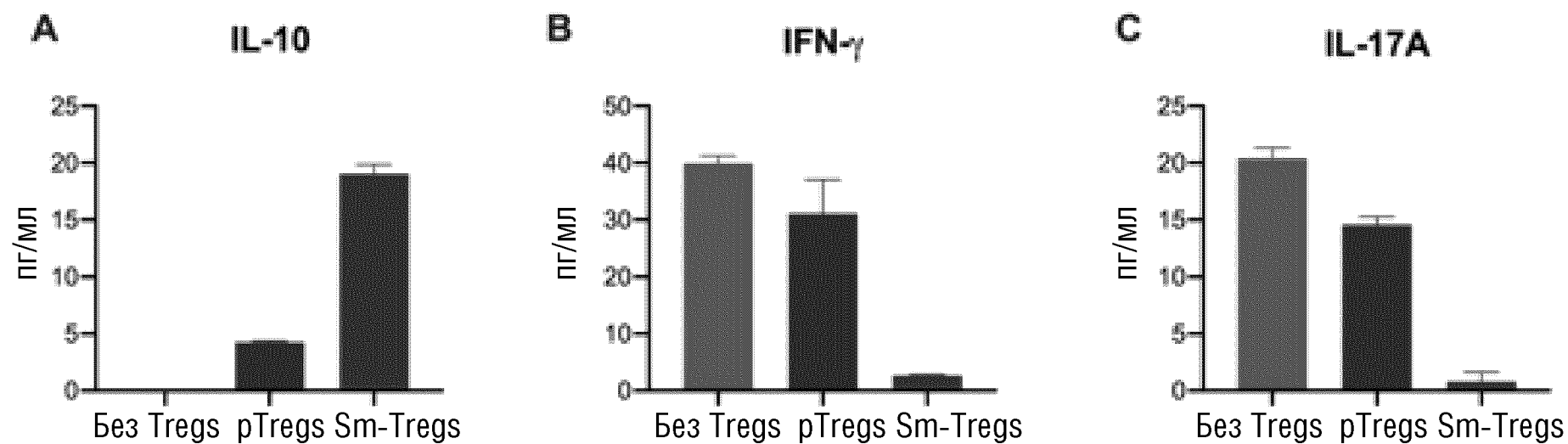
ФИГ.10(В) И (С)



Стрелками показаны участки сегментарного некроза клубочков

ФИГ.11(A)-(C)

In vitro супрессия провоспалительных цитокиновых ответов, специфичных к Sm



ФИГ.11(D) И (E)

In vitro супрессия экспериментального волчаночного нефрита

