

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192491** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.17

(22) Дата подачи заявки
2020.03.24

(51) Int. Cl. *C12N 15/62* (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 35/12 (2015.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/6584 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C07K 14/74 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 5/10 (2006.01)
G01N 33/566 (2006.01)

(54) Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/823,487

(32) 2019.03.25

(33) US

(86) PCT/IB2020/052776

(87) WO 2020/194195 2020.10.01

(71) Заявитель:

**ЮНИВЕРСИТИ ХЕЛС НЕТУОРК
(CA)**

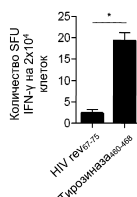
(72) Изобретатель:

**Хирано Наото, Мурата Кенджи, Сасо
Кайоко (CA)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) Изобретение относится к рекомбинантным Т-клеточным рецепторам, способным связывать эпитоп тирозиназы, эпитоп MAGA-A1, эпитоп MART1, эпитоп MAGE-A3 или эпитоп SSX2 и молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие их. В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты дополнительно содержат вторую нуклеотидную последовательность, при этом указанная вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к векторам, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, и к клеткам, содержащим рекомбинантный TCR, молекулу нуклеиновой кислоты или вектор. Дополнительные другие аспекты настоящего изобретения относятся к способам их применения. В некоторых вариантах осуществления способы включают лечение рака у субъекта, который в этом нуждается.



A1

202192491

202192491

A1

Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В этой заявке РСТ испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/823487, поданной 25 марта 2019 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ ЧЕРЕЗ EFS-WEB

Содержимое перечня последовательностей, представленного в электронном виде (Имя: 4285_008PC01_SeqListing_ST25.txt, Размер: 69 638 байт; и Дата создания: 23 марта 2020 г.), полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагаются рекомбинантные Т-клеточные рецепторы («TCR»), которые специфически связываются с целевым белком человека, выбранным из группы, состоящей из тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 и SSX2, а также их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммунотерапия стала важным инструментом в борьбе с множеством заболеваний, включая рак. Т-клеточная терапия находится в авангарде иммунотерапевтических разработок, при этом было продемонстрировано, что адоптивный перенос противоопухолевых Т-клеток вызывает клинические ответы у онкологических пациентов. Хотя многие методы лечения Т-клетками нацелены на мутировавшие опухолевые антигены, подавляющее большинство неоантигенов не являются общими и уникальны для каждого пациента.

Количество потенциальных немутировавших антигенов на несколько порядков превосходит количество мутировавших антигенов. Выявление эпитопов Т-клеток, происходящих из общих антигенов, может способствовать успешной разработке эффективных и безопасных адоптивных методов лечения с применением Т-клеток, которые легко доступны для большей когорты пациентов с раком. Однако огромное количество немутировавших антигенов и высокий полиморфизм генов HLA могли помешать всестороннему анализу специфичности противоопухолевых Т-клеточных ответов на немутировавшие антигены.

В настоящем изобретении предлагаются новые эпитопы немутировавших антигенов тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3, SSX2 и TCR, способных специфически связывать эпитопы. Эти новые эпитопы ассоциированы с определенными аллелями HLA. Применение этих опухолево-реактивных HLA-рестриктированных TCR расширяет возможности генной терапии TCR, особенно в иммуноонкологии.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к молекуле нуклеиновой кислоты, содержащей (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает целевой белок человека; и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, при этом вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR; при этом: (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («антитирозиназный TCR»), при этом антитирозиназный TCR перекрестно конкурирует за связывание с тирозиназой человека с эталонным антитирозинажным TCR, при этом эталонный антитирозинажный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A1 человека с эталонным анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12; (c) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MART1 человека с эталонным анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A3 человека с эталонным анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или (e) целевой белок человека

представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR перекрестно конкурирует за связывание с SSX2 человека с эталонным анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к молекуле нуклеиновой кислоты, содержащей (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает целевой белок человека; и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, при этом вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR; при этом: (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («анти-тирозиназный TCR»), при этом анти-тирозиназный TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп тирозиназы человека, что и эталонный анти-тирозиназный TCR, при этом эталонный анти-тирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A1 человека, что и эталонный анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12; (c) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MART1 человека, что и эталонный анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A3 человека, что и эталонный анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR связывает тот же

эпитоп или перекрывающийся эпитоп SSX2 человека, что и эталонный анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления (a) анти tirozinaзный TCR связывается с эпитопом тирозиназы, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51; (b) анти-MAGE-A1 TCR связывается с эпитопом MAGE-A1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52; (c) анти-MART1 TCR связывается с эпитопом MART1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53; (d) анти-MAGE-A3 TCR связывается с эпитопом MAGE-A3, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54; или (e) анти-SSX2 TCR связывается с эпитопом SSX2, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп образует комплекс с молекулой HLA класса I. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F или HLA-G. В некоторых вариантах осуществления (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02.

В некоторых вариантах осуществления (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*07:02, аллеля HLA-B*07:03, аллеля HLA-B*07:04, аллеля HLA-B*07:05 и аллеля HLA-B*07:06; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекулу HLA класса I

выбирают из аллеля HLA-A*02:01, аллеля HLA-A*02:02, аллеля HLA-A*02:03, аллеля HLA-A*02:04 и аллеля HLA-A*02:05.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05:01; (б) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07:02; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02:01.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит переменную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и при этом бета-цепь содержит переменный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; (б) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10; (б) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-бета содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит переменную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и при этом бета-цепь содержит переменный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, и CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-бета содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 15; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 25; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 19; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 29; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную

последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, и варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, и варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, и варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и варибельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, и варибельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, и варибельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, и варибельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, и варибельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления альфа-цепь дополнительно содержит константную область, при этом константная область отличается от эндогенной константной области альфа-цепи.

В некоторых вариантах осуществления альфа-цепь дополнительно содержит константную область, при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с

константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11; (c) целевой белок

человека представляет собой MART1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления бета-цепь дополнительно содержит константную область, при этом константная область отличается от эндогенных константных областей бета-цепи.

В некоторых вариантах осуществления бета-цепь дополнительно содержит константную область, при этом: (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок

человека представляет собой MAGE-A3, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность представляет собой одну или большее количество киРНК, которые снижают экспрессию эндогенных TCR. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область эндогенных TCR. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК содержат одну или большее количество нуклеотидных последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57-60. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность кодирует Cas9.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой

последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к вектору, содержащему описанную в данном документе молекулу нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления указанный вектор представляет собой вирусный вектор, вектор млекопитающих или бактериальный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой ретровирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор выбирают из группы, состоящей из аденовирусного вектора, лентивирусного вектора, вектора вируса Сендай, бакуловирусного вектора, вектора вируса Эпштейна-Барр, паповавирусного вектора, вектора вируса осповакцины, вектора вируса простого герпеса, гибридного вектора и вектора аденоассоциированного вируса (AAV). В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой лентивирусный вектор.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к Т-клеточному рецептору (TCR) или его антигенсвязывающей части, содержащей варибельный домен альфа-цепи рекомбинантного TCR или его антигенсвязывающую часть, описанную в данном документе, и варибельный домен бета-цепи рекомбинантного TCR или его антигенсвязывающую часть, описанную в данном документе.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к рекомбинантному Т-клеточному рецептору (TCR) или его антигенсвязывающей части («рекомбинантный TCR»), которая специфически связывает целевой белок человека, при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («антитирозиназный TCR»), при этом антитирозиназный TCR перекрестно конкурирует за связывание с тирозиназой человека с эталонным антитирозиназным TCR, при этом эталонный антитирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A1 человека с эталонным анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ. ID NO: 12; (с) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MART1 человека с эталонным анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-

цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A3 человека с эталонным анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR перекрестно конкурирует за связывание с SSX2 человека с эталонным анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к рекомбинантному Т-клеточному рецептору (TCR) или его антигенсвязывающей части («рекомбинантный TCR»), которая специфически связывает целевой белок человека, при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («анти-тирозиназный TCR»), при этом анти-тирозиназный TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп тирозиназы человека, что и эталонный анти-тирозиназный TCR, при этом эталонный анти-тирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A1 человека, что и эталонный анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12; (с) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MART1 человека, что и эталонный анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A3 человека, что и эталонный анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при

этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп SSX2 человека, что и эталонный анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления (а) антитирозиназный TCR связывается с эпитопом тирозиназы, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51; (b) анти-MAGE-A1 TCR связывается с эпитопом MAGE-A1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52; (с) анти-MART1 TCR связывается с эпитопом MART1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53; (d) анти-MAGE-A3 TCR связывается с эпитопом MAGE-A3, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54; или (е) анти-SSX2 TCR связывается с эпитопом SSX2, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления эпитоп образует комплекс с молекулой HLA класса I. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F или HLA-G. В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*07:02, аллеля HLA-B*07:03, аллеля HLA-B*07:04, аллеля HLA-B*07:05 и аллеля HLA-B*07:06; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-

B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-A*02:01, аллеля HLA-A*02:02, аллеля HLA-A*02:03, аллеля HLA-A*02:04 и аллеля HLA-A*02:05.

В некоторых вариантах осуществления (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05:01; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07:02; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02:01.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом: (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30; (d) целевой белок

человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-бета содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, и CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-бета содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, и CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 15; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 25; (d) целевой

белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 19; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 29; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, и переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, и переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, и переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, и переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, и переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, и переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления альфа-цепь дополнительно содержит константную область, при этом: (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность,

имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления бета-цепь дополнительно содержит константную область, при этом: (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2; (b)

целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11; (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31; или (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ

ID NO: 2; (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12; (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22; (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к биспецифическому TCR, содержащему первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит TCR или его антигенсвязывающую часть, описанную в данном документе, или рекомбинантный TCR, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий домен содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент («scFv»). В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессируемым на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен содержит scFv. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны или ассоциированы посредством ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны посредством пептидной связи.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клетке, содержащей описанную в данном документе молекулу нуклеиновой кислоты, описанный в данном документе вектор, описанный в данном документе TCR, описанный в данном документе рекомбинантный TCR или описанный в данном документе биспецифический TCR. В некоторых вариантах осуществления клетка дополнительно экспрессирует CD3. В некоторых вариантах осуществления клетку выбирают из группы, состоящей из Т-клетки, естественной киллерной клетки (NK), естественной киллерной Т-клетки (NKT) или ILC-клетки.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения рака у субъекта, который в этом нуждается, включающему введение указанному субъекту клетки, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, включающей меланому, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичек, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина,

неходжкинскую лимфому (НХЛ), первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (МБКЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДБКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), трансформированную фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль спинного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, другие В-клеточные злокачественные новообразования, а также комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления рак является рецидивирующим или рефрактерным.

В некоторых вариантах осуществления рак является местнораспространенным. В некоторых вариантах осуществления рак является распространенным. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим.

В некоторых вариантах осуществления клетки получают от субъекта. В некоторых вариантах осуществления клетки получены от донора, не являющегося субъектом. В некоторых вариантах осуществления субъекта предварительно подготавливают перед введением клеток. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение субъекту химиотерапии, цитокина, белка, малой молекулы или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение интерлейкина. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение агента для предварительной подготовки, выбранного из группы, состоящей из циклофосфида, флударабина, витамина С, ингибитора АКТ, АТРА, рапамицина или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение циклофосфида, флударабина или обоих агентов.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу конструирования нацеливающейся на антиген клетки, включающему трансдукцию клетки, взятой у субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии, с помощью молекулы нуклеиновой кислоты,

описанной в данном документе, или вектора, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нацеливающаяся на антиген клетка дополнительно экспрессирует CD3. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную клетку (NK).

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к молекуле HLA класса I в комплексе с пептидом, при этом молекула HLA класса I содержит домен $\alpha 1$, домен $\alpha 2$, домен $\alpha 3$ и $\beta 2m$, и при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I представляет собой HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F или HLA-G. В некоторых вариантах осуществления (a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-C; (b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B; (c) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B; (d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B; или (e) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-A.

В некоторых вариантах осуществления (a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-C*05; (b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*07; (c) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18; (d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18; или (e) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-A*02.

В некоторых вариантах осуществления (a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06; (b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*07:02, аллеля HLA-B*07:03, аллеля HLA-B*07:04, аллеля HLA-B*07:05 и аллеля HLA-B*07:06; (c) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а

молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; (d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; или (e) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-A*02:01, аллеля HLA-A*02:02, аллеля HLA-A*02:03, аллеля HLA-A*02:04 и аллеля HLA-A*02:05.

В некоторых вариантах осуществления (a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-C*05:01; (b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*07:02; (c) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18:01; (d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18:01; или (e) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-A*02:01.

В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I является мономером. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I является димером. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I является тримером. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I является тетрамером. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I является пентамером.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к антигенпрезентирующей клетке (APC), содержащей описанную в данном документе молекулу HLA класса I. В некоторых вариантах осуществления указанная молекула HLA класса I экспрессируется на поверхности APC.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека, включающему приведение в контакт Т-клеток с молекулой HLA класса I, описанной в данном документе, или APC, описанной в данном документе, при этом после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток включает большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I до приведения в контакт.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от человека, включающий приведение в контакт Т-клеток

in vitro с пептидом; при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации; при этом после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток включает большее количество Т-клеток, способных нацеливаться на опухолевую клетку, по сравнению с количеством Т-клеток, способных нацеливаться на опухолевую клетку до приведения в контакт. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки, полученные от субъекта-человека, представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL).

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения опухоли у субъекта, который в этом нуждается, включающему введение указанному субъекту обогащенных Т-клеток, описанных в данном документе.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу усиления опосредованного цитотоксическими Т-клетками нацеливания на раковые клетки у субъекта, страдающего раком, при этом указанный способ включает введение субъекту пептида, имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к противораковой вакцине, содержащей пептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу выбора Т-клетки, способной нацеливаться на опухолевую клетку, при этом указанный способ включает приведение в контакт популяции выделенных Т-клеток *in vitro* с пептидом, при этом указанный пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1A-1D представляют собой графические изображения окрашивания TIL меланомы мультимером C*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈. TIL однократно стимулировали с применением C*05:01-искусственных APC, подвергнутых импульсному воздействию пептида тирозины₄₆₀₋₄₆₈. Приведены данные по окрашиванию мультимером C*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ (Фиг. 1A-1B) или контрольным C*05:01/HIV rev₆₇₋₇₅ (Фиг. 1C-1D) перед стимуляцией (день 0; Фиг. 1A и 1C) и через 14 дней после стимуляции (день 14; Фиг. 1B и 1D). Продемонстрирован процент мультимер⁺ клеток в CD8⁺ Т-клетках.

Фиг. 2 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую функциональную оценку для ТП меланомы, положительных по окрашиванию мультимером С*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈. Продукция IFN- γ клетками ТП, положительными по окрашиванию С*05:01, в способ, специфический для HLA-С*05:01-рестриктированного пептида. ТП применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. С*05:01-искусственные APC, обработанные указанными пептидами, применяли в качестве клеток-стимуляторов. Пептид HIV rev₆₇₋₇₅ применяли в качестве контроля. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают стандартное отклонение (CO). * $P < 0,05$.

Фиг. 3А-3І представляют собой графические изображения положительного окрашивания клеток Jurkat 76/CD8, трансдуцированных генами С*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR, родственным мультимером. Клетки Jurkat 76/CD8, трансдуцированные С*05:01/тирозиной₄₆₀₋₄₆₈ TCR (Фиг. 3В, 3Е и 3Н), окрашивали мультимером С*05:01/тирозиной₄₆₀₋₄₆₈ (Фиг. 3В). Мультимер С*05:01/HIV rev₆₇₋₇₅ (Фиг. 3D, 3Е и 3F), С*05:01/неизмененный мультимер (Фиг. 3G, 3Н и 3І), и С*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR (клон CL2; Фиг. 3С, 3F и 3І) применяли в качестве контроля, также как и клетки Jurkat 76/CD8, нетрансдуцированные TCR (Фиг. 3А, 3D и 3G). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ Т-клеток.

Фиг. 4А-4D представляют собой графические изображения положительного окрашивания первичных Т-клеток человека, трансдуцированных генами С*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR (Фиг. 4В и 4D), родственным мультимером. Первичные Т-клетки, трансдуцированные С*05:01/тирозиной₄₆₀₋₄₆₈ TCR, окрашивали мультимером С*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ (Фиг. 4В) или контрольным мультимером С*05:01/HIV rev₆₇₋₇₅ (Фиг. 4D). Нетрансдуцированные первичные Т-клетки применяли в качестве отрицательного контроля (Фиг. 4А и 4С). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ Т-клеток.

Фиг. 5 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что первичные Т-клетки человека, трансдуцированные генами С*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR, сильно реагируют с родственным пептидом, представленным молекулой-мишенью класса I. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами С*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки (ось x), применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Получали HLA-С*05:01-трансдуцированные клетки Т2 (Т2-С*05:01). В качестве клеток-стимуляторов применяли клетки Т2 или Т2-С05:01, обработанные тирозиной₄₆₀₋₄₆₈ или пептидом HIV rev₆₇₋₇₅ (контроль). Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают стандартное отклонение (CO). *** $P < 0,001$.

Фиг. 6А представляет собой графическое изображение, иллюстрирующее, что первичные Т-клетки, трансдуцированные генами C*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR, распознают опухолевые клетки. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами C*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки, применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Клетки Malme-3M, Me275 и MCF7, которые были либо нетрансдуцированы, либо трансдуцированы HLA-C*05:01 или тирозиной, как указано, применяли в качестве клеток-стимуляторов после обработки 100 нг/мл IFN γ в течение 48 часов. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают СО. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Фиг. 7А-7D представляют собой графические изображения экспрессии эндогенного или трансдуцированного гена тирозины. Экспрессию эндогенного или трансдуцированного гена тирозины в клетках-мишенях анализировали с помощью внутриклеточной проточной цитометрии после окрашивания mAb против тирозины (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая).

Фиг. 8А-8D представляют собой графические изображения экспрессии Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-C*05:01, меченным Δ NGFR (Фиг. 8В и 8D). Поверхностную экспрессию Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-C*05:01, меченным Δ NGFR, анализировали с помощью проточной цитометрии после окрашивания mAb против NGFR (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая). Δ NGFR, взятый отдельно, применяли в качестве контроля (Фиг. 8А и 8С).

Фиг. 9А-9В представляют собой графические изображения окрашивания ТИЛ меланомы мультимером В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇. Фиг. 9А демонстрирует окрашивание ТИЛ мультимером В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇. Мультимер В*07:02/EBV EBNA3A₃₇₉₋₃₈₇ (Фиг. 9В) применяли в качестве отрицательного контроля. Продемонстрирован процент мультимер⁺ клеток в CD8⁺ Т-клетках.

Фиг. 10 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую функциональную оценку для ТИЛ меланомы, положительных по окрашиванию мультимером В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇. Продукция IFN- γ клетками ТИЛ в способ, специфический для В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇. ТИЛ применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. В*07:02-искусственные APC, обработанные указанными пептидами, применяли в качестве клеток-стимуляторов. Пептид HIV nef₁₂₈₋₁₃₇ применяли в качестве контроля. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают стандартное отклонение (СО). * $P < 0,05$.

Фиг. 11А-11I представляют собой графические изображения положительного окрашивания клеток Jurkat 76/CD8, трансдуцированных генами В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR,

родственным мультимером. Клетки Jurkat 76/CD8, трансдуцированные B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR (Фиг. 11B, 11E и 11H), окрашивали мультимером B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ (Фиг. 11B). Мультимер B*07:02/NY-ESO-1₆₀₋₇₂ (Фиг. 11D, 11E и 11F), B*07:02/неизмененный мультимер (Фиг. 11G, 11H и 11I), и B*07:02/NY-ESO-1₆₀₋₇₂ TCR (Фиг. 11C, 11F и 11I) применяли в качестве контроля, также как и клетки Jurkat 76/CD8, нетрансдуцированные TCR (Фиг. 11A, 11D и 11G). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ клеток.

Фиг. 12A-12D представляют собой графические изображения положительного окрашивания первичных Т-клеток человека, трансдуцированных генами B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR (Фиг. 12B и 12D), родственным мультимером. Первичные Т-клетки, трансдуцированные B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR, окрашивали мультимером B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ (Фиг. 12B) или контрольным мультимером B*07:02/HIV nef₁₂₈₋₁₃₇ (Фиг. 12D). Нетрансдуцированные первичные Т-клетки применяли в качестве отрицательного контроля (Фиг. 12A и 12C). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ Т-клеток.

Фиг. 13 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что первичные Т-клетки человека, трансдуцированные генами B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR, сильно реагируют с родственным пептидом, представленным молекулой-мишенью класса I. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки (ось x), применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Получали HLA-B*07:02-трансдуцированные клетки T2 (T2-B*07:02). В качестве клеток-стимуляторов применяли клетки T2 или T2-B*07:02, обработанные MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ или пептидом HIV nef₁₂₈₋₁₃₇ (контроль). Эксперименты проводили в трех повторениях; «усы» отображают стандартное отклонение (CO). ** $P < 0,01$.

Фиг. 14A представляет собой графическое изображение, иллюстрирующее, что первичные Т-клетки, трансдуцированные генами B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR, распознают опухолевые клетки. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки, применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Клетки Me275, SL-MEL-37 и SK-MEL-21, которые были либо нетрансдуцированы, либо трансдуцированы HLA-B*07:02 или MAGE-A1, как указано (Фиг. 14B), применяли в качестве клеток-стимуляторов. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают CO. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

Фиг. 15A-15D представляют собой графические изображения экспрессии MAGE-A1, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена. Экспрессию

MAGE-A1, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена в клетках-мишенях, анализировали с помощью внутриклеточной проточной цитометрии после окрашивания анти-MAGE-A1 mAb (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая).

Фиг. 16A-16D представляют собой графические изображения экспрессии Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-B*07:02, меченным Δ NGFR (Фиг. 16B и 16D). Поверхностную экспрессию Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-B*07:02, меченным Δ NGFR, анализировали с помощью проточной цитометрии после окрашивания mAb против NGFR (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая). Δ NGFR, взятый отдельно, применяли в качестве контроля (Фиг. 16A и 16C).

Фиг. 17 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую количество B*18:01/MART1 Т-клеток в TIL меланомы. TIL применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. B*18:01-искусственные APC, обработанные перекрывающимися пептидами, чтобы покрыть весь белок MART1, применяли в качестве клеток-стимуляторов. При стимуляционной обработке B*18:01-искусственных APC перекрывающимися пептидами, производными от MART1, TIL продемонстрировали положительные ответы на два соседних пептида с общей последовательностью $_{21}$ YTTAEEAAGIGILTV $_{35}$ (см. также Таблицу 5). Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают CO. * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$.

Фиг. 18A-18C представляют собой графические изображения окрашивания TIL меланомы мультимером B*18:01/MART1 $_{25-33}$. Фиг. 18B демонстрирует окрашивание TIL мультимером B*18:01/MART1 $_{25-33}$. Мультимер B*18:01/HIV gag $_{161-170}$ (Фиг. 18C) и B*18:01/неизменный мультимер (Фиг. 18A) применяли в качестве отрицательного контроля. Продемонстрирован процент мультимер $^{+}$ клеток в CD8 $^{+}$ Т-клетках.

Фиг. 19 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую функциональную оценку для TIL меланомы, положительных по окрашиванию мультимером B*18:01/MART1 $_{25-33}$. Продукция IFN- γ клетками TIL в способ, специфический для B*18:01/MART1 $_{25-33}$. TIL применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. B*18:01-искусственные APC, обработанные указанными пептидами, применяли в качестве клеток-стимуляторов. Пептид HIV gag $_{161-170}$ применяли в качестве контроля. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают стандартное отклонение (CO). *** $P < 0,001$.

Фиг. 20A-20I представляют собой графические изображения положительного окрашивания клеток Jurkat 76/CD8, трансдуцированных генами B*18:01/MART1 $_{25-33}$ TCR, родственным

мультимером. Клетки Jurkat 76/CD8, трансдуцированные B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR (Фиг. 20B, 20E и 20H), окрашивали мультимером B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ (Фиг. 20B). Мультимер B*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (Фиг. 20D, 20E и 20F), B*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR (Фиг. 20C, 20F и 20I), и B*18:01/неизмененный мультимер (Фиг. 20G, 20H и 20I) применяли в качестве контроля, также как и клетки Jurkat 76/CD8, нетрансдуцированные TCR (Фиг. 20A, 20D и 20G). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ клеток.

Фиг. 21A-21D представляют собой графические изображения положительного окрашивания первичных Т-клеток человека, трансдуцированных генами B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR (Фиг. 21B и 21D), родственным мультимером. Первичные Т-клетки, трансдуцированные B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR, окрашивали мультимером B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ (Фиг. 21B) или контрольным мультимером B*18:01/HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (Фиг. 21D). Нетрансдуцированные первичные Т-клетки применяли в качестве отрицательного контроля (Фиг. 21A и 21C). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ Т-клеток.

Фиг. 22 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что первичные Т-клетки человека, трансдуцированные генами B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR, сильно реагируют с родственным пептидом, представленным молекулой-мишенью класса I. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки (ось x), применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Получали HLA-B*18:01-трансдуцированные клетки T2 (T2-B*18:01). В качестве клеток-стимуляторов применяли клетки T2 или T2-B*18:01, обработанные MART1₂₅₋₃₃ или пептидом HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (контроль). Эксперименты проводили в трех повторениях; «усы» отображают стандартное отклонение (CO). $**P < 0,01$.

Фиг. 23A представляет собой графическое изображение, иллюстрирующее, что первичные Т-клетки, трансдуцированные генами B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR, распознают опухолевые клетки. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами B*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки, применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Клетки Malme-3M, SL-MEL-28 и A375, которые были либо нетрансдуцированы, либо трансдуцированы HLA-B*18:01 или MART1, как указано (Фиг. 23B), применяли в качестве клеток-стимуляторов. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают CO. $*P < 0,05$, $**P < 0,01$.

Фиг. 24A-24E представляют собой графические изображения экспрессии MART1, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена. Экспрессию MART1, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена в клетках-мишенях, анализировали с помощью внутриклеточной проточной цитометрии

после окрашивания анти-MART1 mAb (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая).

Фиг. 25А-25F представляют собой графические изображения экспрессии Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-B*18:01, меченным Δ NGFR (Фиг. 25В, 25D и 25F). Поверхностную экспрессию Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-B*18:01, меченным Δ NGFR, анализировали с помощью проточной цитометрии после окрашивания mAb против NGFR (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая). Δ NGFR, взятый отдельно, применяли в качестве контроля (Фиг. 25А, 25С и 25Е).

Фиг. 26А-26С представляют собой графические изображения окрашивания ТП меланомы мультимером В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆. ТП однократно стимулировали с применением В*18:01-искусственных APC, подвергнутых импульсному воздействию пептида MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆. Приведены данные по окрашиванию мультимером В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (Фиг. 26А-26В) или контрольным В18:01/HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (Фиг. 26С) перед стимуляцией (день 0; Фиг. 26А) и через 14 дней после стимуляции (день 14; Фиг. 26В-26С). Продемонстрирован процент мультимер⁺ клеток в CD8⁺ Т-клетках.

Фиг. 27 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую функциональную оценку для ТП меланомы, положительных по окрашиванию мультимером В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆. Продукция IFN- γ клетками ТП, положительными по окрашиванию В*18:01, в способ, специфический для HLA-B*18:01-рестриктированного пептида. ТП, стимулированные посредством В*18:01-искусственными APC, обработанными пептидом MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆, применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Получали HLA-B*18:01-трансдуцированные клетки Т2 (Т2-В*18:01). Клетки Т2 или Т2-В*18:01, обработанные указанным пептидом, применяли в качестве клеток-стимуляторов. Пептид HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ применяли в качестве контроля. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают стандартное отклонение (СО). ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Фиг. 28А-28I представляют собой графические изображения положительного окрашивания клеток Jurkat 76/CD8, трансдуцированных генами В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR, родственным мультимером. Клетки Jurkat 76/CD8, трансдуцированные В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR (Фиг. 28В, 28Е и 28Н), окрашивали мультимером В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (Фиг. 28В). Мультимер В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ (Фиг. 28D, 28Е и 28F), В*18:01/неизмененный мультимер (Фиг. 28G, 28Н и 28I), и В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR (Фиг. 28С, 28F и 28I) применяли в качестве контроля, также как и клетки Jurkat 76/CD8, нетрансдуцированные TCR (Фиг. 28А, 28D и 28G). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ клеток.

Фиг. 29А-29D представляют собой графические изображения положительного окрашивания первичных Т-клеток человека, трансдуцированных генами В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR (Фиг. 29В и 29D), родственным мультимером. Первичные Т-клетки, трансдуцированные В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR, окрашивали мультимером В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (Фиг. 29В) или контрольным мультимером В18:01/HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (Фиг. 29D). Нетрансдуцированные первичные Т-клетки применяли в качестве отрицательного контроля (Фиг. 29А и 29С). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ Т-клеток.

Фиг. 30 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что первичные Т-клетки человека, трансдуцированные генами В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR, сильно реагируют с родственным пептидом, представленным молекулой-мишенью класса I. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки (ось x), применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. В качестве клеток-стимуляторов применяли клетки T2, обработанные MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ или пептидом HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (контроль). Эксперименты проводили в трех повторениях; «усы» отображают стандартное отклонение (CO). ** $P < 0,01$.

Фиг. 31А представляет собой графическое изображение, иллюстрирующее, что первичные Т-клетки, трансдуцированные генами В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR, распознают опухолевые клетки. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки, применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Клетки SK-MEL-28 и HEK293T, которые были либо нетрансдуцированы, либо трансдуцированы HLA-B*07:02 или MAGE-A1, как указано (Фиг. 31В), применяли в качестве клеток-стимуляторов. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают CO. * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$.

Фиг. 32 представляет собой графические изображения экспрессии MAGE-A3, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена. Экспрессию MAGE-A3, полученного из эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена в клетках-мишенях, оценивали с помощью вестерн-блоттинга с анти-MAGE-A3 pAb. Экспрессию β -актина использовали в качестве положительного контроля.

Фиг. 33А-33D представляют собой графические изображения экспрессии Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-B*18:01, меченным Δ NGFR (Фиг. 33В и 33D). Поверхностную экспрессию Δ NGFR в клетках-мишенях, трансдуцированных полноразмерным геном HLA-B*18:01, меченным Δ NGFR, анализировали с помощью проточной цитометрии после окрашивания mAb против NGFR

(незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая). ΔNGFR, взятый отдельно, применяли в качестве контроля (Фиг. 33А и 33С).

Фиг. 34А-34В представляют собой графические изображения окрашивания ТП меланомы мультимером А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉. Фиг. 34А демонстрирует окрашивание ТП мультимером А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉. Мультимер А*02:01/HTLV-1 tax₁₁₋₁₉ (Фиг. 34В) применяли в качестве отрицательного контроля. Продемонстрирован процент мультимер⁺ клеток в CD8⁺ Т-клетках.

Фиг. 35 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую функциональную оценку для ТП меланомы, положительных по окрашиванию мультимером А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉. Продукция IFN-γ клетками ТП в способ, специфический для А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉. ТП применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN-γ ELISPOT. Клетки Т2, обработанные указанным пептидом, применяли в качестве клеток-стимуляторов. Пептид HTLV-1 tax₁₁₋₁₉ применяли в качестве контроля. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают стандартное отклонение (СО). ***P* < 0,01.

Фиг. 36А-36I представляют собой графические изображения положительного окрашивания клеток Jurkat 76/CD8, трансдуцированных генами А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR, родственным мультимером. Клетки Jurkat 76/CD8, трансдуцированные А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR (Фиг. 36В, 36Е и 36Н), окрашивали мультимером А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ (Фиг. 36В). Мультимер А*02:01/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ (Фиг. 36D, 36Е и 36F), А*02:01/неизмененный мультимер (Фиг. 36G, 36Н и 36I), и А*02:01/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ TCR (клон 1G4LY; Фиг. 36С, 36F и 36I) применяли в качестве контроля, также как и клетки Jurkat 76/CD8, нетрансдуцированные TCR (Фиг. 36А, 36D и 36G). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ клеток.

Фиг. 37А-37D представляют собой графические изображения положительного окрашивания первичных Т-клеток человека, трансдуцированных генами А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR, родственным мультимером. Первичные Т-клетки, трансдуцированные А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR (Фиг. 37В и 37D), окрашивали А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ (Фиг. 37В) или контрольным мультимером А*02:01/HTLV-1 tax₁₁₋₁₉ (Фиг. 37D). Нетрансдуцированные первичные Т-клетки применяли в качестве отрицательного контроля (Фиг. 37А и 37С). Продемонстрирован процент мультимер⁺ CD8⁺ Т-клеток.

Фиг. 38 представляет собой гистограмму, иллюстрирующую, что первичные Т-клетки человека, трансдуцированные генами А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR, сильно реагируют с родственным пептидом, представленным молекулой-мишенью класса I. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки (ось х), применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN-γ ELISPOT. В качестве клеток-стимуляторов применяли клетки Т2, обработанные SSX2₄₁₋₄₉

или пептидом HTLV-1 tax₁₁₋₁₉ (контроль). Эксперименты проводили в трех повторениях; «усы» отображают стандартное отклонение (CO). $**P < 0,01$.

Фиг. 39А представляет собой графическое изображение, иллюстрирующее, что первичные Т-клетки, трансдуцированные генами A*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR, распознают опухолевые клетки. Первичные Т-клетки, трансдуцированные генами A*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR, или нетрансдуцированные первичные Т-клетки, применяли в качестве клеток-респондеров в анализе IFN- γ ELISPOT. Клетки SK-MEL-21, SL-MEL-37 и SK-MEL-28, которые были либо нетрансдуцированы, либо трансдуцированы HLA-A*02:01 и/или SSX2, как указано (Фиг. 39В), применяли в качестве клеток-стимуляторов. Эксперименты проводили в трех повторениях; "усы" отображают CO. $**P < 0,01$, $***P < 0,001$.

Фиг. 40 представляет собой графические изображения экспрессии SSX2, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена. Экспрессию SSX2, полученного из эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена в клетках-мишенях, оценивали с помощью вестерн-блоттинга с анти-SSX2 pAb. Экспрессию β -актина использовали в качестве положительного контроля.

Фиг. 41А-41D представляют собой графические изображения экспрессии HLA-A2, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена HLA-A*02:01 в клетках-мишенях. Поверхностную экспрессию HLA-A2, полученного от эндогенного или трансдуцированного полноразмерного гена HLA-A*02:01 в клетках-мишенях, анализировали с помощью проточной цитометрии после окрашивания анти-HLA-A2 mAb (незакрашенная кривая) и изотипическим контролем (закрашенная кривая).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к TCR или их антигенсвязывающим частям, которые специфически связываются с эпитопом на целевом белке человека, выбранном из группы, состоящей из тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 и SSX2, молекул нуклеиновых кислот, которые кодируют то же самое, а также относится к клеткам, которые содержат TCR или молекулу нуклеиновой кислоты. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу лечения рака у субъекта, который в этом нуждается, включающему введение указанному субъекту клетки, описанной в данном документе. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к молекулам HLA класса I, образующим комплекс с пептидом, содержащим тирозиназу, эпитоп MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 или SSX2.

I. Термины

Для того, чтобы данное описание было более понятным, сначала определены некоторые термины. Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в данном документе, имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения приведены в тексте заявки.

Следует отметить, что термины в форме единственного числа включают ссылки на одно или более; например, «нуклеотидная последовательность» означает одну или более нуклеотидных последовательностей. Следовательно, термины в форме единственного числа, а также выражения «один или более» и «по меньшей мере один» могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо.

Кроме того, в данном контексте «и/или» следует рассматривать как конкретное описание каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В», предназначен для включения «А и В», «А или В»; «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

В контексте данного документа термин «около» применяется для обозначения приблизительно, примерно, около или в области. Если около термин «около» применяется в сочетании с числовым диапазоном, то он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже указанных числовых значений. В целом, в данном контексте термин «около» может изменить числовое значение выше и ниже указанного значения с отклонением 10 процентов, вверх или вниз (выше или ниже).

Следует понимать, что в тех случаях, когда аспекты описаны в данном документе с формулировкой «содержащий», в противном случае также предложены аналогичные аспекты, описанные в терминах «состоящий из» и/или «состоящий в основном из».

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем многих терминов, используемых в данном описании.

Единицы, префиксы и символы обозначаются в их общепринятой форме Международной системы единиц измерения (СИ). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, нуклеиновые кислоты записываются слева направо в

ориентации от 5'- до 3'-конца. Аминокислотные последовательности записываются слева направо в ориентации от амино до карбокси. Заголовки, представленные в данном документе, не являются ограничениями различных аспектов изобретения, которые могут быть осуществлены со ссылкой на спецификацию в целом. Соответственно, термины, определенные ниже, определены в более полном объеме со ссылкой на это описание в целом.

Термин «введение» относится к физическому введению средства субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Примеры путей введения составов, раскрытых в данном документе, включают внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. В контексте данного документа выражение «парентеральное введение» означает режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления состав вводят непарентеральным путем, *например*, перорально. Другие непарентеральные пути включают местный, эпидермальный путь или путь введения через слизистые оболочки, например интраназально, вагинально, ректально, сублингвально или местно. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или большего количества продолжительных периодов.

В контексте данного документа термин «Т-клеточный рецептор» (TCR) относится к гетеромерному рецептору клеточной поверхности, способному специфически взаимодействовать с целевым антигеном. В контексте данного документа термин «TCR» включает, помимо прочего, встречающиеся в природе и не встречающиеся в природе TCR; полноразмерные TCR и их антигенсвязывающие части; химерные TCR; слитые конструкции TCR; а также синтетические TCR. У человека TCR экспрессируются на поверхности Т-клеток, и они отвечают за распознавание Т-клеток и нацеливание на антигенпрезентирующие клетки. Антигенпрезентирующие клетки (APC) отображают фрагменты чужеродных белков (антигенов), образующие комплекс с основным комплексом гистосовместимости (МНС; также называемый в данном документе как комплекс с молекулой HLA, *например*, молекулой HLA класса I). TCR распознает и

связывается с комплексом «антиген:HLA» и рекрутирует CD3 (экспрессируемый Т-клетками), активируя TCR. Активированный TCR инициирует последующую передачу сигналов и иммунный ответ, включая разрушение ЕРС.

Как правило, TCR может содержать две цепи, альфа-цепь и бета-цепь (или, реже, гамма-цепь и дельта-цепь), связанных дисульфидными связями. Каждая цепь содержит переменный домен (переменный домен альфа-цепи и переменный домен бета-цепи) и константную область (константную область альфа-цепи и константную область бета-цепи). Переменный домен расположен дистальнее клеточной мембраны, и при этом переменный домен взаимодействует с антигеном. Константная область расположена проксимальнее клеточной мембраны. TCR может дополнительно содержать трансмембранную область и короткий цитоплазматический хвост. В контексте данного документа термин «константная область» охватывает трансмембранную область и цитоплазматический хвост, если он присутствует, а также традиционную «константную область».

Переменные домены могут быть дополнительно поделены на области гипервариативности, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждый переменный домен альфа-цепи и переменный домен бета-цепи содержат три CDR и четыре FR: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Каждый переменный домен содержит связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Хотя все три CDR на каждой цепи участвуют в связывании антигена, считается, что CDR3 является первичной областью связывания антигена. CDR1 также взаимодействует с антигеном, в то время как CD2, как полагают, в первую очередь распознает комплекс HLA.

Если не указано иное, и если контекст не указывает иное, термин «TCR» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого TCR, описанного в данном документе, и включает моновалентный и двухвалентный фрагмент или часть, а также одноцепочечный TCR. Термин «TCR» не ограничивается встречающимися в природе TCR, связанными с поверхностью Т-клетки. В контексте данного документа термин «TCR» дополнительно относится к описанному в данном документе TCR, который экспрессируется на поверхности клетки, отличной от Т-клетки (*например*, клетки, которая экспрессируется естественным образом или которая модифицирована для экспрессии CD3, как описано в данном документе). или относится к описанному в данном документе TCR, свободному от клеточной мембраны (*например*, выделенный TCR или растворимый TCR).

Термины «антигенсвязывающая молекула», «часть TCR» или «фрагмент TCR» относятся к любой части TCR, меньшей целого. Антигенсвязывающая молекула может включать области, определяющие антигенную комплементарность (CDR).

Термин «антиген» относится к любой молекуле, *например*, пептиду, которая вызывает иммунный ответ или способна связываться с TCR. В контексте данного документа термин «эпитоп» относится к части полипептида, которая вызывает иммунный ответ или способна связываться с TCR. Такой иммунный ответ может предполагать или продукцию антител, или активацию специфических иммунологически компетентных клеток, либо и то, и другое. Специалисту в данной области техники будет четко понятно, что любая макромолекула, включая практически все белки или пептиды, может служить в качестве антигена. Антиген и/или эпитоп могут экспрессироваться эндогенно, *т.е.* экспрессироваться геномной ДНК, или могут быть экспрессированы рекомбинантно. Антиген и/или эпитоп могут быть специфичными для определенной ткани, такой как раковая клетка, или могут экспрессироваться во многих тканях. Кроме того, фрагменты более крупных молекул могут действовать как антигены. В одном варианте осуществления антигены представляют собой опухолевые антигены. Эпитоп может присутствовать в более длинном полипептиде (*например*, в белке), или эпитоп может присутствовать в виде фрагмента более длинного полипептида. В некоторых вариантах осуществления эпитоп образует комплекс с основным комплексом гистосовместимости (МНС; также упоминается в данном документе как комплекс с молекулой HLA, *например*, с молекулой HLA класса 1). «Тирозиназа» или «TYR» (UniProtKB - P14679) в контексте данного описания относится к медьсодержащей оксидазе, которая участвует в образовании пигментов, таких как меланины и другие полифенольные соединения. Тирозиназа катализирует начальную стадию и стадию ограничения скорости в каскаде реакций, ведущих к продукции меланина из тирозина. В дополнение к гидроксилированию тирозина до DOPA (3,4-дигидроксифенилаланин), тирозиназа также катализирует окисление DOPA до DOPA-хинона и, возможно, окисление DHI (5,6-дигидроксииндола) до индол-5,6-хинона. Тирозиназа экспрессируется в сетчатке, коже, сердце, аорте, рту и различных других органах человеческого тела. Аминокислотная последовательность канонической тирозиназы (SEQ ID NO: 89) представлена в Таблице 1.

«Ассоциированный с меланомой антиген 1» или «MAGE-A1» (UniProtKB - P43355) в контексте данного описания относится к опухолевому антигену, экспрессирующемуся при многих типах рака, включая меланому, плоскоклеточную карциному головы и шеи, карциному легких и карциному головного мозга. MAGE-A1 не экспрессируется в нормальных тканях, кроме ткани яичек. Считается, что MAGE-A1 участвует в регуляции

транскрипции посредством взаимодействия с SNW1 и рекрутирования гистон-деацетилазы HDAC1. Считается, что MAGE-A1 также ингибирует трансактивацию внутриклеточного домена notch (NICD) и потенциально играет роль в эмбриональном развитии и трансформации опухоли или процессах прогрессирования опухоли. Аминокислотная последовательность MAGE-A1 (SEQ ID NO: 90) представлена в Таблице 1.

«MART1», «MART-1» или «антиген меланомы, распознаваемый Т-клетками 1» (UniProtKB - Q16655) в контексте данного описания относится к антигену, участвующему в биогенезе меланосом, обеспечивая стабильность GPR143. MART1 играет жизненно важную роль в экспрессии, стабильности, транспортировке и процессинге белка меланоцитов PMEL, который имеет решающее значение для образования меланосом стадии II. MART1 экспрессируется в клетках меланомы, меланоцитах и сетчатке. Аминокислотная последовательность MART1 (SEQ ID NO: 91) представлена в Таблице 1.

«MAGE-A3» или «ассоциированный с меланомой антиген 3» (UniProtKB - P43357) в контексте данного описания относится к антигену, который, как предполагается, усиливает активность убиквитинлигазы убиквитин-протеиновых лигаз E3, содержащих цинковые пальцы RING-типа. MAGE-A3 может также действовать, усиливая активность убиквитинлигазы TRIM28 и стимулируя убиквитинирование p53/TP53 с помощью TRIM28. Также полагают, что MAGE-A3 действует посредством рекрутирования и/или стабилизации Ubl-конъюгированного фермента (E2) в комплексе «E3:субстрат». MAGE-A3 может также играть роль в эмбриональном развитии и трансформации опухоли или аспектах прогрессирования опухоли. Экспрессия *in vitro* способствует жизнеспособности клеток в клеточных линиях меланомы. MAGE-A3 экспрессируется при многих типах рака, включая меланому, плоскоклеточный рак головы и шеи, карциному легких и карциному головного мозга. MAGE-A3 не экспрессируется в нормальных тканях, кроме ткани яичек и плаценты. Аминокислотная последовательность MAGE-A3 (SEQ ID NO: 92) представлена в Таблице 1.

«SSX2» или «белок SSX2» (UniProtKB - Q16385) в контексте данного описания представляет собой антиген, который экспрессируется в клеточных линиях рабдомиосаркомы и фибросаркомы. SSX2 также экспрессируется на высоком уровне в яичках и на низком уровне в щитовидной железе. Функция SSX2 не ясна, хотя предполагается, что SSX2 может действовать как модулятор транскрипции. Аминокислотная последовательность SSX2 (SEQ ID NO: 93) представлена в Таблице 1.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности целевого белка

Целевой белок	Аминокислотная последовательность
------------------	-----------------------------------

Тирозина за	MLLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKECCPPWSGDRSPCGQ LSGRGSCQNILLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFMG FNCGNCKFGFWGPNCTERRLLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISS DYVIPIGTYGQMKNGSTPMFNDINIYDLFVWMHYVVSMDALLGGSEIW RDIDFAHEAPAFPLPWHRLFLLRWEQEIQKLTGDENFTIPYWDWRDAEKC DICTDEYMGGQHPTNPNNLLSPASFFSSWQIVCSRLEEYNHQSLCNGTPE GPLRRNPGNHDKSRTPLRPSSADVEFCLSLTQYESGSMDKAANFSFRNT LEGFASPLTGIADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLLHHAF VDSIFEQWLRRHRPLQEVPYPEANAPIGHNRESYMVPFIPLYRNGDFFISS KDLGYDYSYLQDSDPDSFQDYIKSYLEQASRIWSWLLGAAMVGAVLTA LLAGLVSLLCRHKRKQLPEEKQPLLMEKEDYHSLYQSHL (SEQ ID NO: 89)
MAGE- A1	MSLEQRS LHCKPEEAL EAQQEALGLVCVQAATSSSSPLVLGTLEEVPTA GSTDPPQSPQGASAFPTTINFTRQRQPSEGSSSREEEGPSTSCILES LFRAVI TKKVADLVGFLLLKYRAREPVTKAEMLESVIK NYKHCFPEIFGKASESL QLVFGIDVKEADPTGHSYVLVTCLGLSYDGLLGD NQIMPKTGFLIIVLV MIAMEGGHAPEEEIWEELSVMEVYDGREHSA YGEPRKLLTQDLVQEKY LEYRQVPDSDPARYEF LWGPRALAETSYVKVLEYVIKVSARVRFFFPSL REAALREEEEGV (SEQ ID NO: 90)
MART1	MPREDAHFYGYPPKKGHGHSYTTAE EAAGIGILTVILGVLLLIGCWYCR RRNGYRALMDKSLHVGTQCALTRRC PQEGFDHRDSKVSLQEKNCEPVV PNAPPAYEKL SAEQSPPPYSP (SEQ ID NO: 91)
MAGE- A3	MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSSTLVEVT LGEVPAAESPDPQSPQGASSLPTTMNYPLWSQSYEDSSNQEEEGPSTFP DLESEFQAALSRKVAELVHFLLLKYRAREPVTKAEMLG SVVGNWQYFF PVIFSKASSSLQLVFGIELMEVDPIGHL YIFATCLGLSYDGLLGD NQIMPK AGLLIIVLAI IAREGDCAPEEKIWEELSVLEVFE GREDSILGDPKLLTQH FVQENYLEYRQVP GSDPACYEFLWGPRALVETSYVKVLH HMVKISGGP HISYPPLHEWVLREGEE (SEQ ID NO: 92)
SSX2	MNGDDAFARRPTVGAQIPEKIQKAFDDIAKYFSKEEWEKMKASEKIFYV YMKRKYEAMTKLGFKATLPPFMCNKRAEDFQGN DLDNDPNRGNQVER PQM TFGRLQGISP KIMPKKPAEEGNDSEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPT TSEKIHERSGPKRGEHAWTHRLRERKQLVIYEEISDPEEDDE (SEQ ID NO: 93)

В контексте данного документа термин «HLA» относится к человеческому лейкоцитарному антигену. Гены HLA кодируют белки главного комплекса гистосовместимости (МНС) у людей. Белки МНС экспрессируются на поверхности клеток и участвуют в активации иммунного ответа. Гены HLA класса I кодируют молекулы МНС класса I, которые экспрессируются на поверхности клеток в комплексе с пептидными фрагментами (антигенами) собственных или чужеродных белков. Т-клетки, экспрессирующие TCR и CD3, распознают комплекс «антиген:МНС класса I» и инициируют иммунный ответ, направленный на нацеливание и уничтожение антигенпрезентирующих клеток, отображающих чужеродные белки.

В контексте данного документа термин «молекула HLA класса I» или «молекула HLA класса I» относится к белковому продукту дикого типа или варианта гена HLA класса I, кодирующего молекулу МНС класса I. Соответственно, термины «молекула HLA класса I» и «молекула МНС класса I» используются в данном документе взаимозаменяемо.

Молекула МНС класса I содержит две белковые цепи: альфа-цепь и цепь β 2-микроглобулина (β 2m). β 2m человека кодируется геном B2M. Аминокислотная последовательность β 2m указана в SEQ ID NO: 56 (Таблица 2). Альфа-цепь молекулы МНС класса I кодируется генным комплексом HLA. Комплекс HLA расположен в области bр21.3 на коротком плече хромосомы 6 человека и содержит более 220 генов различных функций. Ген HLA очень вариантен, с более чем 20000 аллелей HLA и связанных аллелей, включая более 15000 аллелей HLA класса I, известных в данной области техники, кодирующих тысячи белков HLA, включая более 10000 белков HLA класса I (см., например, hla.alleles.org, последнее посещение - 27 февраля 2019 г.). В комплексе HLA есть по меньшей мере три гена, которые кодируют белок альфа-цепи МНС класса I: HLA-A, HLA-B и HLA-C. Кроме того, HLA-E, HLA-F и HLA-G кодируют белки, которые ассоциированы с молекулой МНС класса I.

Таблица 2. Аминокислотная последовательность β 2m человека

SEQ ID NO:	Последовательность
56	MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYA CRVNHVTLSQPKIVKWDRDM

Термин «аутологичный» относится к любому материалу, полученному от того же индивидуума, для которого он позже будет повторно применен. Например, терапия

аутологичными Т-клетками включает введение субъекту Т-клетки, выделенной от того же субъекта. Термин «аллогенный» относится к любому материалу, полученному от одного индивидуума, который затем вводят другому индивидууму того же вида. Например, трансплантация аллогенных Т-клеток включает введение субъекту Т-клетки, полученной от донора, отличного от субъекта.

Термин «рак» относится к широкой группе разных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом патологических клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей или клеток, которые проникают в соседние ткани и также могут метастазировать в отдаленные части тела по лимфатической системе или кровотоку «Рак» или «раковая ткань» может включать опухоль. Примеры рака, который можно лечить посредством способов по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, рак иммунной системы, включая лимфому, лейкоз и другие злокачественные лейкоцитарные заболевания. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению можно применять для уменьшения размера опухоли, которая происходит, например, от следующих новообразований: рак кости, рак почек, рак предстательной железы, рак груди, рак толстой кишки, рак легких, кожная или внутриглазная злокачественная меланома, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожная или внутриглазная злокачественная меланома, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичек, рак матки, карцинома маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карцинома влагалища, карцинома вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (МБКЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), фолликулярная лимфома (ФЛ), трансформированная фолликулярная лимфома, лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркома мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), солидные опухоли у детей, лимфоцитарная лимфома, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карцинома почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичная лимфома ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль спинного мозга, глиома ствола головного мозга, аденома гипофиза, саркома Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточная лимфома, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, другие В-клеточные злокачественные новообразования, а также комбинации

указанных видов рака. Конкретный рак может отвечать на химио- или лучевую терапию, или рак может быть рефрактерным. Рефрактерный рак относится к раку, который не поддается хирургическому вмешательству, и рак либо изначально не отвечает на химио- или лучевую терапию, либо рак перестает отвечать со временем.

В контексте данного документа термин «противоопухолевый эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться в виде уменьшения объема опухоли, уменьшения количества опухолевых клеток, уменьшения пролиферации опухолевых клеток, уменьшения количества метастазов, увеличение общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования, увеличение продолжительности жизни или ослабление различных физиологических симптомов, ассоциированных с опухолью. Противоопухолевый эффект также может относиться к предотвращению возникновения опухоли, *например*, вакцина.

Термин «выживаемость без прогрессирования», который может быть сокращен как PFS, в контексте данного документа относится к времени от даты лечения до даты прогрессирования заболевания в соответствии с пересмотренными критериями ответа IWG для злокачественной лимфомы или до даты смерти по любой причине.

Термин «прогрессирование заболевания» или «прогрессирующее заболевание», который в данном контексте может быть сокращен как PD, относится к ухудшению одного или большего количества симптомов, ассоциированных с конкретным заболеванием. Например, прогрессирование заболевания у субъекта, страдающего раком, может включать увеличение количества или размера одного или большего количества злокачественных поражений, метастазирование опухоли и смерть.

Термин «продолжительность ответа», который может быть сокращен как DOR, в контексте данного описания относится к периоду времени между первым объективным ответом субъекта и датой подтвержденного прогрессирования заболевания в соответствии с пересмотренными критериями ответа IWG для злокачественной лимфомы, или смертью.

Термин «общая выживаемость», который может быть сокращен как OS, определяется как время от даты лечения до даты смерти.

Термин «цитокин» в контексте данного описания относится к белку, не являющемуся антителом, который высвобождается одной клеткой в ответ на контакт со специфическим антигеном, при этом цитокин взаимодействует со второй клеткой, опосредуя ответ во второй клетке. Цитокин может эндогенно экспрессироваться клеткой или вводиться субъекту. Цитокины могут высвобождаться иммунными клетками, включая макрофаги, В-клетки, Т-клетки и тучные клетки, для распространения иммунного ответа. Цитокины могут вызывать различные ответы в клетке-реципиенте. Цитокины могут включать

гомеостатические цитокины, хемокины, провоспалительные цитокины, эффекторы и белки острой фазы. Например, гомеостатические цитокины, включая интерлейкин (IL) 7 и IL-15, способствуют выживанию и пролиферации иммунных клеток, а провоспалительные цитокины могут способствовать воспалительной реакции. Примеры гомеостатических цитокинов включают, помимо прочего, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15 и интерферон (IFN) гамма. Примеры провоспалительных цитокинов включают, помимо прочего, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17a, фактор некроза опухоли (TNF)-альфа, TNF-бета, фактор роста фибробластов (FGF) 2, гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), растворимая молекула межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), растворимая молекула сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты (PLGF). Примеры эффекторов включают, помимо прочего, гранзим А, гранзим В, растворимый лиганд Fas (sFasL) и перфорин. Примеры белков острой фазы включают, помимо прочего, С-реактивный белок (CRP) и сывороточный амилоид А (SAA).

«Хемокины» представляют собой тип цитокинов, которые опосредуют хемотаксис клеток или направленное движение. Примеры хемокинов включают, но не ограничиваются ими, IL-8, IL-16, эотаксин, эотаксин-3, хемокин, полученный из макрофагов (MDC или CCL22), хемотаксический белок моноцитов 1 (MCP-1 или CCL2), MCP-4, воспалительный белок макрофагов 1 α (MIP-1 α , MIP-1a), MIP-1 β (MIP-1b), гамма-индуцированный белок 10 (IP-10) и хемокин, регулируемый тимусом и активацией (TARC или CCL17).

Другие примеры аналитов и цитокинов по данному изобретению включают, помимо прочего, хемокиновый (мотив CC) лиганд (CCL) 1, CCL5, моноцит-специфический хемокин 3 (MCP3 или CCL7), хемоаттрактантный белок моноцитов 2 (MCP-2 или CCL8), CCL13, IL-1, IL-3, IL-9, IL-11, IL-12, IL-14, IL-17, IL-20, IL-21, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), фактор ингибирования лейкоза (LIF), онкостатин М (OSM), CD154, лимфотоксин (LT) бета, лиганд 4-1BB (4-1BBL), лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), CD70, CD153, CD178, глюкокортикоид-индуцированный TNFR-связанный лиганд (GITRL), представитель суперсемейства факторов некроза опухоли 14 (TNFSF14), OX40L, TNF- и ApoL-связанный лейкоцит-экспрессируемый лиганд 1 (TALL-1) или TNF-связанный индуцирующий апоптоз лиганд (TRAIL).

«Терапевтически эффективное количество», «эффективная доза», «эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного препарата или терапевтического агента представляет собой любое количество лекарственного препарата, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим агентом защищает субъекта от возникновения заболевания или способствует регрессии

заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предотвращению нарушений или инвалидности из-за заболевания. Способность терапевтического агента способствовать регрессии заболевания может быть оценена с помощью множества способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, у субъектов-людей во время клинических исследований, в системах животных моделей, прогнозирующих эффективность применения у людей или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

В контексте данного документа термин «лимфоцит» включает естественные киллерные клетки (NK), Т-клетки или В-клетки. NK-клетки представляют собой тип цитотоксических (токсичных для клеток) лимфоцитов, которые являются основным компонентом врожденной иммунной системы. NK-клетки отвергают опухоли и клетки, инфицированные вирусами. Это осуществляется через процесс апоптоза или запрограммированной гибели клеток. Эти клетки называли «естественными киллерами», потому что они не требуют активации для уничтожения клеток. Т-клетки играют важную роль в клеточном иммунитете (без участия антител). Рецепторы Т-клеток (TCR) дифференцируют Т-клетки от других типов лимфоцитов. Тимус, специализированный орган иммунной системы, в первую очередь отвечает за созревание Т-клеток. Существует шесть типов Т-клеток, а именно: Т-хелперы (*например*, CD4⁺ клетки), цитотоксические Т-клетки (также известные как ТС, цитотоксические Т-лимфоциты, CTL, Т-клетки-киллеры, цитолитические Т-клетки, CD8⁺ Т-лимфоциты или клетки Т-киллеры), Т-клетки памяти ((i) стволовые T_{SCM}-клетки памяти, как и наивные клетки, представляют собой CD45RO⁻, CCR7⁺, CD45RA⁺, CD62L⁺ (L-селектин), CD27⁺, CD28⁺ и IL-7Rα⁺, но они также экспрессируют большие количества CD95, IL-2Rβ, CXCR3 и LFA-1, и демонстрируют многочисленные функциональные признаки, характерные для клеток памяти);(ii) центральные T_{SCM}-клетки памяти экспрессируют L-селектин и CCR7; они секретируют IL-2, но не IFNγ или IL-4, и (iii) эффекторные T_{EM} клетки памяти хотя и не экспрессируют L-селектин или CCR7, но продуцируют эффекторные цитокины, такие как IFNγ и IL-4), регуляторные Т-клетки (Treg, супрессорные Т-клетки или CD4⁺ CD25⁺ регуляторные Т-клетки), естественные киллерные Т-клетки (NKT) и гамма-дельта-Т-клетки. В-клетки, с другой стороны, играют основную роль в гуморальном иммунитете (с участием антител). В-клетки вырабатывают антитела и антигены, выполняют роль антигенпрезентирующих клеток (APC) и превращаются в В-клетки памяти после активации в результате взаимодействия антигенов. У млекопитающих незрелые В-клетки образуются в костном мозге, откуда и произошло их название.

Термин «генно-инженерный» или «сконструированный» относится к способу модификации генома клетки, включая, помимо прочего, удаление кодирующей или некодирующей области или ее части или вставку кодирующей области или ее части. В некоторых вариантах осуществления модифицированная клетка представляет собой лимфоцит, *например*, Т-клетку или модифицированную клетку, экспрессирующую CD3, которая может быть получена либо от пациента, либо от донора. Клетка может быть модифицирована для экспрессии экзогенной конструкции, такой как, *например*, описанный в данном документе Т-клеточный рецептор (TCR), который включен в геном клетки. В некоторых вариантах осуществления указанную клетку модифицируют для экспрессии CD3.

«Иммунный ответ» опосредован действием одной или большего количества клеток иммунной системы (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (NK), макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток или нейтрофилов) и растворимых макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печенью (включая Ab, цитокины и систему комплемента), что приводит к избирательному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или удалению из тела позвоночного вторгающихся патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковых или других патологических клеток или, в случае аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

Термин «иммунотерапия» относится к лечению субъекта, страдающего или подверженного риску заражения или страдающего рецидивом заболевания, с помощью способа, включающего индукцию, усиление, подавление или иное изменение иммунной системы или иммунного ответа. Примеры иммунотерапии включают, помимо прочего, терапию Т-клетками. Т-клеточная терапия может включать адоптивную Т-клеточную терапию, иммунотерапию инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (ТИЛ), аутологичную клеточную терапию, модифицированную аутологичную клеточную терапию (eACT) и аллогенную трансплантацию Т-клеток.

Клетки, применяемые в описанной в данном документе иммунотерапии, могут происходить из любого источника, известного в данной области техники. Например, Т-клетки можно дифференцировать *in vitro* из популяции гемопоэтических стволовых клеток или Т-клетки можно получить от субъекта. Т-клетки могут быть получены *например*, из следующих источников: моноклеарные клетки периферической крови, костный мозг, ткань лимфатических узлов, пуповинную кровь, ткань вилочковой железы, ткань области инфекции, асциты, плевральный выпот, ткань селезенки и опухоли. Кроме того, Т-клетки могут происходить из одной или большего количества линий Т-клеток, доступных в данной

области техники. Т-клетки также можно получить из единицы крови, взятой у субъекта, с помощью любого количества методов, известных специалисту в данной области техники, таких как разделение FICOLL™ и/или аферез. Дополнительные способы выделения Т-клеток для терапии Т-клетками описаны в публикации патента США № 2013/0287748, которая полностью включена в данный документ посредством ссылок. Иммуноterapia может также включать введение модифицированной клетки субъекту, при этом указанная модифицированная клетка экспрессирует CD3 и TCR, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка не является Т-клеткой.

Термин «пациент» в контексте данного описания включает любого человека, страдающего раком (*например*, лимфомой или лейкозом). Термины «субъект» и «пациент» применяются в данном документе взаимозаменяемо.

Термины «пептид», «полипептид» и «белок» применяются взаимозаменяемо и относятся к соединению, содержащему аминокислотные остатки, ковалентно связанные пептидными связями. Белок или пептид должен содержать по меньшей мере две аминокислоты и не ограничивается максимальным количеством аминокислот, которые может содержать последовательность белка или пептида. Полипептиды включают в себя любой пептид или белок, содержащий две или большее количество аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями. В контексте данного документа этот термин относится как к коротким цепям, которые в данной области техники также часто называются пептидами, олигопептидами и олигомерами, например, так и к более длинным цепям, которые в данной области техники обычно называются белками, которых существует множество типов. К «полипептидам» относятся, например, биологически активные фрагменты, по существу гомологичные полипептиды, олигопептиды, гомодимеры, гетеродимеры, варианты полипептидов, модифицированные полипептиды, производные, аналоги, гибридные белки, среди прочих. Полипептиды включают природные пептиды, рекомбинантные пептиды, синтетические пептиды или их комбинации.

В контексте данного документа термин «стимуляция» относится к первичному ответу, индуцированному связыванием стимулирующей молекулы с ее родственным лигандом, при этом связывание опосредует явление передачи сигнала. «Стимулирующая молекула» представляет собой молекулу на Т-клетке, *например*, комплекс «Т-клеточный рецептор (TCR)/CD3», который специфически связывается с родственным стимулирующим лигандом, присутствующим на антигенпрезентирующей клетке. «Стимулирующий лиганд» представляет собой лиганд, который, когда присутствует на антигенпрезентирующей клетке (*например*, аАРС, дендритной клетке, В-клетке и т.п.), может специфически связываться со стимулирующей молекулой на Т-клетке, тем самым опосредуя первичный

ответ Т-клетки, включая, помимо прочего, активацию, инициирование иммунного ответа, пролиферацию и т.п. Стимулирующие лиганды включают, помимо прочего, молекулу МНС класса I, нагруженную пептидом, анти-CD3-антитело, суперагонистическое анти-CD28-антитело и суперагонистическое анти-CD2-антитело.

Термины «подготовка» и «предварительная подготовка» применяются в данном документе взаимозаменяемо и означают подготовку пациента, нуждающегося в терапии Т-клетками, до соответствующих условий. В данном контексте подготовка включает, помимо прочего, уменьшение количества эндогенных лимфоцитов, удаление цитокинового осадка, повышение уровня в сыворотке одного или большего количества гомеостатических цитокинов или провоспалительных факторов, усиление эффекторной функции Т-клеток, вводимых после подготовки, усиление активации и/или доступности антигенпрезентирующих клеток, или любую их комбинацию перед терапией Т-клетками. В одном варианте осуществления «подготовка» включает повышение уровня в сыворотке одного или большего количества цитокинов, *например*, интерлейкина 7 (IL-7), интерлейкина 15 (IL-15), интерлейкина 10 (IL-10), интерлейкина 5 (IL-5), гамма-индуцированного белка 10 (IP-10), интерлейкина 8 (IL-8), хемотаксического белка моноцитов 1 (MCP-1), фактора роста плаценты (PLGF), С-реактивного белка (CRP), растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), растворимой молекулы сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1), или любую их комбинацию. В другом варианте осуществления «подготовка» включает повышение сывороточного уровня IL-7, IL-15, IP-10, MCP-1, PLGF, CRP или любой их комбинации.

«Лечение» субъекта или «воздействие» относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого в отношении субъекта, или к введению активного агента субъекту с целью обратить вспять, облегчить, ослабить, ингибировать, замедлить или предотвратить начало, прогрессирование, развитие, тяжесть или рецидив симптома, осложнения или состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием. В одном варианте осуществления «лечение» или «воздействие» включает частичную ремиссию. В другом варианте осуществления «лечение» или «воздействие» включает полную ремиссию. Использование альтернативы (*например*, «или») следует понимать как означающее один из вариантов, оба варианта или любую из комбинаций в качестве альтернативы. В контексте настоящего документа употребление формы единственного числа следует понимать как относящееся к «одному или нескольким» из любого из упомянутых или перечисленных компонентов.

Термин «около» или «состоящий по существу из» относится к значению или составу, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибки для конкретного значения

или состава, как определено специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряется или определяется, *т.е.*, ограничений системы измерения. Например, термин «около» или «состоящий по существу из» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы термин «около» или «состоящий по существу из» может означать диапазон до 10% (*т.е.*, $\pm 10\%$). Например, около 3 мг может включать любое количество от 2,7 мг до 3,3 мг (в качестве 10%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать в пределах порядка величины или в пределах 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение «около» или «состоящий по существу из» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или состава.

В контексте настоящего документа любой диапазон концентраций, процентный диапазон, диапазон соотношений или целочисленный диапазон следует понимать как включающий значение любого целого числа в указанном диапазоне и, при необходимости, части целого числа (например, одной десятой и одной сотой части целого числа), если не указано иное. Различные аспекты настоящего изобретения более подробно описаны в следующих подразделах.

II. Композиции по настоящему изобретению

Настоящее изобретение относится к рецепторам Т-клеток (TCR) или их антигенсвязывающим частям, которые специфически связываются с эпитопом на целевом белке человека, выбранном из группы, состоящей из тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 и SSX2, молекул нуклеиновых кислот, которые кодируют то же самое, а также относится к клеткам, которые содержат TCR или молекулу нуклеиновой кислоты. Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение указанному субъекту клетки, содержащей описанные в данном документе TCR. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к эпитопу тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 или SSX2, с которым связываются TCR, и молекулам HLA класса I, образующим комплекс с пептидом, содержащим эпитоп тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 или SSX2.

Рецептор Т-клеток, или TCR, представляет собой молекулу, обнаруженную на поверхности Т-клеток или Т-лимфоцитов, которая отвечает за распознавание фрагментов антигена как пептидов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Связывание между TCR и пептидами антигена имеет относительно низкую аффинность и

является вырожденным: то есть многие TCR распознают один и тот же пептид антигена, и многие пептиды антигена распознаются одним и тем же TCR.

TCR состоит из двух разных белковых цепей (то есть является гетеродимером). У людей, в 95% Т-клеток TCR состоит из альфа (α) цепи и бета (β) цепи (кодируемых TRA и TRB, соответственно), тогда как в 5% Т-клеток TCR состоит из гамма и дельта (γ/δ) цепей (кодируются TRG и TRD соответственно). Это соотношение меняется в онтогенезе и при патологических состояниях (например, при лейкозе). Оно также различается между видами. Ортологи 4 локусов были картированы у разных видов. Каждый локус может продуцировать множество полипептидов с константными и варибельными областями.

При взаимодействии ТКР с антигенным пептидом и МНС (комплекс пептид/МНС), Т-лимфоцит активируется посредством передачи сигнала, то есть серии биохимических явлений, опосредуемых ассоциированными ферментами, корецепторами, специализированными адапторными молекулами и активированными или высвобождаемыми факторами транскрипции.

II.A. Молекулы нуклеиновых кислот

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к молекулам нуклеиновой кислоты, содержащим (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает целевой белок человека, выбранный из группы, состоящей из тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 и SSX2 («эпитоп-специфический TCR»); и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, при этом вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность представляет собой не встречающуюся в природе последовательность. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность является синтетической. В других вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит последовательность, нацеленную на нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный TCR. В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR перекрестно конкурирует за связывание с целевым белком человека с эталонным TCR. В некоторых вариантах осуществления TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп целевого белка человека, что и эталонный TCR.

В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1),

CDR2 и CDR3; при этом бета-цепь содержит CDR1, CDR2 и CDR3; и при этом эталонный TCR содержит аминокислотную последовательность CDR3 альфа-цепи, выбранную из аминокислотных последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37 и 47; и аминокислотную последовательность CDR3 бета-цепи, выбранную из аминокислотных последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40 и 50. В некоторых вариантах осуществления CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 альфа-цепи, присутствующие в аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотных последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31 и 41, а эталонный TCR содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 бета-цепи, присутствующие в аминокислотной последовательности, выбранной из аминокислотных последовательностей, указанных в SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32 и 42. В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31 или 41; и бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2, 12, 22, 32 или 42.

Таблица 3А. Последовательности TCR альфа-цепи и бета-цепи тирозиназы

SEQ ID NO:	Цепь TCR	Последовательность

1	Альфа- цепь (аминокис лота)	MRQVARVIVFLTLSTLSLAKTTQPISMDSYEGQEVNITCSHNNIA TNDYITWYQQFPSQGPRFIIQGYKTKVTNEVASLFIPADRKSSSTL SLPRVSLSDTAVYYCLVGDVEGSQGNLIFGKGTKLSVKPNIQNP DPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS CDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRL WSSZ
3	Альфа- цепь (нуклеоти д)	ATGAGGCAAGTGGCGAGAGTGATCGTGTTCTGACCCTGAGT ACTTTGAGCCTTGCTAAGACCACCCAGCCCATCTCCATGGAC TCATATGAAGGACAAGAAGTGAACATAACCTGTAGCCACAA CAACATTGCTACAAATGATTATATCACGTGGTACCAACAGTT TCCCAGCCAAGGACCACGATTTATTATTCAAGGATACAAGAC AAAAGTTACAAACGAAGTGGCCTCCCTGTTTATCCCTGCCGA CAGAAAGTCCAGCACTCTGAGCCTGCCCCGGGTTTCCCTGAG CGACACTGCTGTGTACTACTGCCTCGTGGGTGACGTAGAAGG AAGCCAAGGAAATCTCATCTTTGGAAAAGGCACTAAACTCTC TGTTAAACCAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCA GCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATT CACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGA TTCTGATGTGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAG GTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAA CAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCAT TATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTG TGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGA ACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCGAATCC TCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGC GGCTGTGGTCCAGCTGA
2	Бета-цепь (аминокис лота)	MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCA QDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYN VSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSHHSGGIYNEQFFGPGT RLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEA WGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVL MAMVKRKDSRGZ

4	Бета-цепь (нуклеотид)	ATGAGCATCGGCCTCCTGTGCTGTGCAGCCTTGTCTCTCCTGT GGGCAGGTCCAGTGAATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAAT TCCAGGTCCTGAAGACAGGACAGAGCATGACACTGCAGTGT GCCCAGGATATGAACCATGAATACATGTCCTGGTATCGACAA GACCCAGGCATGGGGCTGAGGCTGATTCACTACTCAGTTGGT GCTGGTATCACTGACCAAGGAGAAGTCCCCAATGGCTACAAT GTCTCCAGATCAACCACAGAGGATTTCCCGCTCAGGCTGCTG TCGGCTGCTCCCTCCCAGACATCTGTGTACTTCTGTGCCAGCA GTCACCATTTCGGGGGGGATCTACAATGAGCAGTTCTTCGGGC CAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGAAAAACGTG TTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAG ATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTATGCCTGGCCACA GGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAAT GGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCC CCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCT GAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCC CCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTC GGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCA CCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGT GGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTAT GCCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAG AGAAAGGATTCCAGAGGCTAG
---	--------------------------	--

Таблица 3В. Последовательности TCR альфа-цепи и бета-цепи MAGE-A1

SEQ ID NO:	Цепь TCR	Последовательность
11	Альфа-цепь (аминокислота)	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCV YETRDTTYLFWYKQPPSGELVFLIRNSFDEQNEISGRYSWNF QKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSESYSYGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP

		EDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAG FNLLMTLRLWSSZ
13	Альфа- цепь (нуклеоти д)	ATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATC TGTGTTGTATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAAGTCAAGCGCAG ACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGAC TGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTTATTACTTATTCTGGT ACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCTTATTCGTC GGAACCTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGTATT CTTGGAACCTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCAT CACAGCCTCACAAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGC TCTGAGTGAGTCATACTCTGGGGCTGGGAGTTACCAACTCAC TTTCGGGAAGGGGACCAAACCTCTCGGTCATACCAAATATCCA GAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATC CAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTACCGATTTTGATTCTCAA ACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACA GACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGC AACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGT GCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTC TTCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAG AAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAACTTTCAAACCTG TCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGG TTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA
12	Бета-цепь (аминокис лота)	MGTSLLCWMALCLLGADHADTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRC DPISEHNRLYWYRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSA ERPKGFSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSLASGSNQPHFGDGTR LSILEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVMA MVKRKDFZ

14	Бета-цепь (нуклеотид)	ATGGGCACCAGCCTCCTCTGCTGGATGGCCCTGTGTCTCCTG GGGGCAGATCACGCAGATACTGGAGTCTCCCAGAACCCAG ACACAAGATCACAAAGAGGGGACAGAATGTAACCTTTCAGGT GTGATCCAATTTCTGAACACAACCGCCTTTATTGGTACCGAC AGACCCTGGGGCAGGGCCCAGAGTTTCTGACTTACTTCCAGA ATGAAGCTCAACTAGAAAAATCAAGGCTGCTCAGTGATCGGT TCTCTGCAGAGAGGCCTAAGGGATCTTTCTCCACCTTGGAGA TCCAGCGCACAGAGCAGGGGGACTCGGCCATGTATCTCTGTG CCAGCAGCTTAGCTTCGGGCAGCAATCAGCCCCAGCATTTTG GTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAGAGGACCTGAACAAGG TGTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAG AGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCA CAGGCTTCTTCCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA ATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGCAG CCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGC CTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAAC CCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTC TCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCGT CACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACT GTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTGTCTG CCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACCCTGT ATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATGGTCA AGAGAAAGGATTTCTGA
----	--------------------------	---

Таблица 3С. Последовательности TCR альфа-цепи и бета-цепи MART1

SEQ ID NO:	Цепь TCR	Последовательность
21	Альфа-цепь (аминокислота)	MWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQ TSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKG YSYLLKELQMKDSASYLCAVYGGATNKLIFGTGTLAVQPNI QNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS

		PESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMT LRLWSSZ
23	Альфа- цепь (нуклеоти д)	ATGTGGGGAGTTTTCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAG GCACTACAGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACA GCTACGGAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAG ACATCTGGGTTCAACGGGCTGTTCTGGTACCAGCAACATGCT GGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACAATGTTCTGGATGGT TTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTCTA AAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAG ACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGTATGGTGGTGCTACAAA CAAGCTCATCTTTGGAACCTGGCACTCTGCTTGCTGTCCAGCC AAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGA CTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTT GATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTG TATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGAC TTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGAC TTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATTCCAGAA GACACCTTCTTCCCCAGCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAG CTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAACAGATACGAACCTAACTTT CAAAACCTGTCAGTGATTGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAA GTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCC AGCTGA
22	Бета-цепь (аминокис лота)	MDTRVLCCAVICLLGAGLSNAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRC SPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMVYLQKENIIDESGMPKERFS AEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPHAGGVDEKLFFGSGT QLSVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVS ATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVL MAMVKRKDFZ
24	Бета-цепь (нуклеоти д)	ATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTG GGGGCAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAG ACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAGGAGGCAAGACTGAGAT GCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGC AGCTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGA

		AAGAAAATATCATAGATGAGTCAGGAATGCCAAAGGAACGA TTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAGG ATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTTCGGCAGCTTATTTCTGT GCCAGCTCACCACACGCGGGGGGAGTTGATGAAAACTGTTT TTTGGCAGTGGAACCCAGCTCTCTGTCTTGGAGGACCTGAAC AAGGTGTTCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAA GCAGAGATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTG GCCACAGGCTTCTTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGG GTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCC GCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATA CTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGG GCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAAC CCGTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCA GACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTACCAGCAAGGGGTCTCTG TCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAGGGAAGGCCACC CTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTTCTGA
--	--	--

Таблица 3D. Последовательности TCR альфа-цепи и бета-цепи MAGE-A3

SE Q ID NO:	Цепь TCR	Последовательность
31	Альфа- цепь (аминокис лота)	MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCV YETRDTTYLFWYKQPPSGELVFLIRNSFDEQNEISGRYSWNF QKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALEVRSSASKIIFGSGTRLISIRP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPSSCDVKLVKESFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLL MTLRLWSSZ
33	Альфа- цепь (нуклеоти д)	ATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATC TGTGTTGTATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAAGCAAGCGCAG ACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGAC TGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTTATTACTTATTCTGGT

		ACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCTTATTCGTC GGA ACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGTATT CTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCAT CACAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGC TCTGGAAGTGAGAAGCAGTGCTTCCAAGATAATCTTTGGATC AGGGACCAGACTCAGCATCCGGCCAAATATCCAGAACCCTG ACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACA AGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGT GTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAAC TGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGC TGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGC CTTCAACAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAG CCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTT TGAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAACCTGTCAGTGAT TGGGTTCCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCT GCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA
32	Бета-цепь (аминокис лота)	MLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQA TTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVKDKFLINHAS LTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSANPRTTLYEQYFGPGTRLTVTED LKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADC GFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVKR KDSRGZ
34	Бета-цепь (нуклеоти д)	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTG GTGCTGTCGTCTCTCAACATCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGA GTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGACTTTC AGGCCACAACCTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGA GTCTCATGCTGATGGCAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCA CATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCTCATCAAC CATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCC CATCCTGAAGACAGCAGCTTCTACATCTGCAGTGCAAACCCC CGGACTACCCTCTACGAGCAGTACTTCGGGCCGGGCACCAGG CTCACGGTCACAGAGGACCTGAAAAACGTGTTCCCACCCGAG GTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATCTCCCACACC

		CAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCCC GACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGT GCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCGAGCCCCTCAAGGAGC AGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCC TGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCCCGCAACCACT TCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCGGAGAATGACG AGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAACCAGATCGTC AGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTCACCTCC GAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCACCATCCTCTAT GAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATGCCGTGCTGGTC AGTGCCCTTGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAGGATTCC AGAGGCTAG
--	--	---

Таблица 3Е. Последовательности TCR альфа-цепи и бета-цепи SSX2

SE Q ID NO:	Цепь TCR	Последовательность
41	Альфа- цепь (аминокис лота)	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPAALSVPEGENLVNCSF TDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLNASLDKSS GRSTLYIAASQPGDSATYLCAVEPMEYGNKLVFGAGTILRVKSY IQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDEVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLM TLRLWSSZ
43	Альфа- цепь (нуклеоти д)	ATGGAGACCCTCTTGGGCCTGCTTATCCTTTGGCTGCAGCTGC AATGGGTGAGCAGCAAACAGGAGGTGACACAGATTCCTGCA GCTCTGAGTGTCCCAGAAGGAGAAAACCTGGTTCTCAACTGC AGTTTCACTGATAGCGCTATTTACAACCTCCAGTGGTTTAGG CAGGACCCTGGGAAAGGTCTCACATCTCTGTTGCTTATTCAG TCAAGTCAGAGAGAGCAAACAAGTGGAAGACTTAATGCCTC GCTGGATAAATCATCAGGACGTAGTACTTTATACATTGCAGC TTCTCAGCCTGGTGACTCAGCCACCTACCTCTGTGCTGTGGA ACCCATGGAATATGGAAACAACTGGTCTTTGGCGCAGGAA CCATTCTGAGAGTCAAGTCCTATATCCAGAACCCTGACCCTG

		CCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTG TCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACA AAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAAGTGTGCT AGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTGCTGTGGC CTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAA CAACAGCATTATTCCAGAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGA AAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAAC AGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAGTGATTGGGTT CCGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCAT GACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTGA
42	Бета-цепь (аминокис лота)	MSNQVLCCVVLCLLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCE QNLNHDAMYWYRQDPGQGLRLIYYSQIVNDFQKGDIAEGYSVS REKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASSALFSGANVLTFGAGSRL TVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLM MVKRKDSRGZ
44	Бета-цепь (нуклеоти д)	ATGAGCAACCAGGTGCTCTGCTGTGTGGTCCTTTGTCTCCTGG GAGCAAACACCGTGGATGGTGGGAATCACTCAGTCCCCAAAG TACCTGTTCAGAAAGGAAGGACAGAATGTGACCCTGAGTTGT GAACAGAATTTGAACCACGATGCCATGTACTGGTACCGACAG GACCCAGGGCAAGGGCTGAGATTGATCTACTACTCACAGATA GTAAATGACTTTCAGAAAGGAGATATAGCTGAAGGGTACAG CGTCTCTCGGGAGAAGAAGGAATCCTTTCTCTCACTGTGAC ATCGGCCCAAAAGAACCCGACAGCTTTCTATCTCTGTGCCAG TAGTGCGTTATTCTCTGGGGCCAACGTCCTGACTTTCGGGGC CGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGGAGGACCTGAAAAACGTGT TCCCACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCATCAGAAGCAGAGA TCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAG GCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATG GGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGACCCGCAGCCC CTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTG AGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCAGAACCCC CGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCTCG

		GAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCTGTCAC CCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACTGTG GCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCCTGTCTGCCA CCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATG CCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGA GAAAGGATTCCAGAGGCTGA
--	--	--

II.A.1. Эпитоп-специфические TCR

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к эпитоп-специфическому TCR. В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR кодируется первой описанной в данном документе нуклеотидной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, специфически связывает эпитоп целевого белка человека, выбранного из группы, состоящей из тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 и SSX2. В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи.

II.A.1.a. Антитирозиназный TCR

В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, эпитоп-специфический TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, специфически связывает эпитоп на тирозиназе человека («антитирозиназный TCR»), и антитирозиназный TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7 (CLVGDVEGSQGNLIF). В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR содержит CDR3 бета-цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10 (CASSHHSGGIYNEQFF). В некоторых вариантах осуществления анти-тирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, при этом CDR1 альфа-цепи антитирозиназного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5 (NIATNDY). В некоторых вариантах осуществления анти-тирозиназный TCR, *например*, эпитоп-специфический TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 бета-цепи, при

этом CDR1 бета-цепи антитирозиназного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8 (MNHEY).

В некоторых вариантах осуществления анти-тирозиновый TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 альфа-цепи, при этом CDR2 альфа-цепи антитирозиназного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6 (GYKTK). В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 бета-цепи, при этом CDR2 бета-цепи антитирозиназного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9 (SVGAGI).

В определенных вариантах осуществления антитирозиназный TCR *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10.

В некоторых вариантах осуществления не-CDR области в альфа-цепи и/или бета-цепи эпитоп-специфического TCR, *например*, антитирозиназного TCR, являются дополнительно модифицированы, *например*, путем замены или мутации одной аминокислоты, двух аминокислот, трех аминокислот, четырех аминокислот, пяти аминокислот или шести аминокислот, вследствие чего альфа-цепь и/или бета-цепь являются не встречающимися в природе. В некоторых вариантах осуществления замены или мутации могут оптимизировать TCR, описанные в данном документе, различными способами, *например*, посредством аффинности связывания, специфичности связывания, стабильности, вязкости или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96 %, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах

осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97% по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1, при этом антитирозиназный TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96 %, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97% по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2, при этом антитирозиназный TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей

мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96 %, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97% по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1, при этом антитирозиназный TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа цепи, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96 %, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97% по меньшей мере

мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2, при этом антитирозиназный TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область бета, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96 %, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97% по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 1, при этом антитирозиназный TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1.

В определенных вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере

мере около 95%, по меньшей мере около 96 %, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97% по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 2, при этом антитирозиназный TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит константную область, и при этом бета-цепь содержит константную область; при этом (i) константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области альфа-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1; и (ii) константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области бета-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления антитирозиназный TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, перекрестно конкурирует за связывание

тирозины человека с эталонным TCR. В некоторых вариантах осуществления антитирозинный TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп тирозины человека, что и эталонный TCR. В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления бета-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2.

II.A.1.b. Анти-MAGE-A1 TCR

В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, эпитоп-специфический TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, специфически связывает эпитоп на MAGE-A1 человека («анти-MAGE-A1 TCR»), и анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17 (CALSESYSYGAGSYQLTF). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20 (CASSLASGSNQPPQHF).

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, при этом CDR1 альфа-цепи анти-MAGE-A1 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 15 (TRDTTTYL). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 бета-цепи, при этом CDR1 бета-цепи анти-MAGE-A1 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18 (SEHNR).

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 альфа-цепи, при этом CDR2 альфа-цепи анти-MAGE-A1 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16 (RNSFDEQN). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 бета-цепи, при этом CDR2 бета-цепи анти-MAGE-A1 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 19 (FQNEAQ).

В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 15; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ

ID NO: 18; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 19; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах осуществления не-CDR области в альфа-цепи и/или бета-цепи эпитоп-специфического TCR, *например*, анти-MAGE-A1 TCR, являются дополнительно модифицированы, *например*, путем замены или мутации одной аминокислоты, двух аминокислот, трех аминокислот, четырех аминокислот, пяти аминокислот или шести аминокислот, вследствие чего альфа-цепь и/или бета-цепь являются не встречающимися в природе. В некоторых вариантах осуществления замены или мутации могут оптимизировать TCR, описанные в данном документе, различными способами, *например*, посредством аффинности связывания, специфичности связывания, стабильности, вязкости или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11, при этом анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100%

идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12, при этом анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11, при этом анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*,

кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12, при этом анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область бета, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12.

В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 11, при этом анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11.

В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 12, при этом анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит константную область, и при этом бета-цепь содержит константную область; при этом (i) константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области альфа-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11; и (ii) константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области бета-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A1 человека с эталонным TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A1 человека, что и эталонный TCR. В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления бета-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12.

II.A.1.c. Анти-MART1 TCR

В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, эпитоп-специфический TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, специфически связывает эпитоп на MART1 человека («анти-MART1 TCR»), и анти-MART1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27 (CAVYGGATNKLIF). В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30 (CASSPHAGGVDEKLFF).

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, при этом CDR1 альфа-цепи анти-MART1 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 25 (TSGFNG). В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 бета-цепи, при этом CDR1 бета-цепи анти-MART1 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28 (KGHSH).

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 альфа-цепи, при этом CDR2 альфа-цепи анти-MART1 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26 (NVLDGL). В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 бета-цепи, при этом CDR2 бета-цепи анти-MART1 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 29 (LQKENI).

В определенных вариантах осуществления анти-MART1 TCR *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 25; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 29; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30.

В некоторых вариантах осуществления не-CDR области в альфа-цепи и/или бета-цепи эпитоп-специфического TCR, *например*, анти-MART1 TCR, являются дополнительно модифицированы, *например*, путем замены или мутации одной аминокислоты, двух аминокислот, трех аминокислот, четырех аминокислот, пяти аминокислот или шести аминокислот, вследствие чего альфа-цепь и/или бета-цепь являются не встречающимися в природе. В некоторых вариантах осуществления замены или мутации могут оптимизировать TCR, описанные в данном документе, различными способами, *например*, посредством аффинности связывания, специфичности связывания, стабильности, вязкости или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по

меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21, при этом анти-MART1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22, при этом анти-MART1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа-

цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21, при этом анти-MART1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит

константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22, при этом анти-MART1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область бета, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22.

В определенных вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 21, при этом анти-MART1 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21.

В определенных вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 22, при этом анти-MART1 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит константную область, и при этом бета-цепь содержит константную область; при этом (i) константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области альфа-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21; и (ii) константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области бета-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22.

В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, перекрестно конкурирует за связывание с MART1 человека с эталонным TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MART1 человека, что и эталонный TCR. В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21. В некоторых вариантах осуществления бета-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22.

II.A.1.d. Анти-MAGE-A3 TCR

В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, эпитоп-специфический TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, специфически связывает эпитоп на MAGE-A3 человека («анти-MAGE-A3 TCR»), и анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37 (CALEVRSSASKIIF). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 бета-цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40 (CSANPRTTLYEQYF). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, при этом CDR1 альфа-цепи анти-MAGE-A3 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35 (TRDTTY). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 бета-цепи, при этом CDR1 бета-цепи анти-MAGE-A3 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38 (DFQATT).

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 альфа-цепи, при этом CDR2 альфа-цепи анти-MAGE-A3 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36 (RNSFDEQN). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 бета-цепи, при этом CDR2 бета-цепи анти-MAGE-A3 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39 (SNEGSKA).

В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36; CDR3

альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40.

В некоторых вариантах осуществления не-CDR области в альфа-цепи и/или бета-цепи эпитоп-специфического TCR, *например*, анти-MAGE-A3 TCR, являются дополнительно модифицированы, *например*, путем замены или мутации одной аминокислоты, двух аминокислот, трех аминокислот, четырех аминокислот, пяти аминокислот или шести аминокислот, вследствие чего альфа-цепь и/или бета-цепь являются не встречающимися в природе. В некоторых вариантах осуществления замены или мутации могут оптимизировать TCR, описанные в данном документе, различными способами, *например*, посредством аффинности связывания, специфичности связывания, стабильности, вязкости или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31, при этом анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере

около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32, при этом анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен бета-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31, при этом анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи,

присутствующую в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32, при этом анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область бета, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен

относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32.

В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 31, при этом анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31.

В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 32, при этом анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной

последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит константную область, и при этом бета-цепь содержит константную область; при этом (i) константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области альфа-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31; и (ii) константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области бета-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32.

В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A3 человека с эталонным TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A3 человека, что и эталонный TCR. В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления бета-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32.

II.A.1.e. Анти-SSX2 TCR

В некоторых вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR, *например*, эпитоп-специфический TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, специфически связывает эпитоп на SSX2 человека («анти-SSX2 TCR»), и анти-SSX2 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность,

указанную в SEQ ID NO: 47 (CAVEPM EYGNKLVF). В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR содержит CDR3 бета-цепи, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50 (CASSALFSGANVLTF).

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, при этом CDR1 альфа-цепи анти-SSX2 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45 (DSAIYN). В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 бета-цепи, при этом CDR1 бета-цепи анти-SSX2 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48 (LNHDA).

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 альфа-цепи, при этом CDR2 альфа-цепи анти-SSX2 TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46 (IQSSQRE). В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 бета-цепи, при этом CDR2 бета-цепи анти-SSX2 TCR, содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 49 (SQIVND).

В определенных вариантах осуществления анти-SSX2 TCR *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 49; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

В некоторых вариантах осуществления не-CDR области в альфа-цепи и/или бета-цепи эпитоп-специфического TCR, *например*, анти-SSX2 TCR, являются дополнительно модифицированы, *например*, путем замены или мутации одной аминокислоты, двух аминокислот, трех аминокислот, четырех аминокислот, пяти аминокислот или шести аминокислот, вследствие чего альфа-цепь и/или бета-цепь являются не встречающимися в природе. В некоторых вариантах осуществления замены или мутации могут оптимизировать TCR, описанные в данном документе, различными способами, *например*, посредством аффинности связывания, специфичности связывания, стабильности, вязкости или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41, при этом анти-SSX2 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен альфа-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен бета-цепи, имеющий по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с переменным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42, при этом анти-SSX2 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит переменный домен

бета-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41, при этом анти-SSX2 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область альфа, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по

меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью аминокислотной последовательности альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42, при этом анти-SSX2 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит константную область бета, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых вариантах осуществления константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно аминокислотной последовательности константной области аминокислотной последовательности бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42.

В определенных вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 41, при этом анти-SSX2 TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41.

В определенных вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью бета-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, имеющую по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью альфа-цепи, указанной в SEQ ID NO: 42, при этом анти-SSX2 TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит константную область, и при этом бета-цепь содержит константную область; при этом (i) константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области альфа-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41; и (ii)

константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области бета-цепи, содержащей аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR, *например*, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, перекрестно конкурирует за связывание с SSX2 человека с эталонным TCR. В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп SSX2 человека, что и эталонный TCR. В некоторых вариантах осуществления эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления бета-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

II.A.2 Вторая нуклеотидная последовательность

Вторая нуклеотидная последовательность описанной в данном документе молекулы нуклеиновой кислоты может быть любой последовательностью или может кодировать любой полипептид, который способен ингибировать экспрессию эндогенного TCR. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность представляет собой одну или большее количество киРНК. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область эндогенного TCR. В определенных вариантах осуществления одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область человеческого TCR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа. В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК содержат (i) одну или большее количество киРНК, которые комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа, и (ii) одну или большее количество

киРНК, которые комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления одна или большее количество киРНК содержат нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57-60 (Таблица 4). В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует одну или большее количество киРНК, при этом одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа, и при этом одна или большее количество киРНК содержат последовательности нуклеиновой кислоты, указанные в SEQ ID NO: 57 и 58.

Таблица 4. Последовательности киРНК

SEQ ID NO:	киРНК	Последовательность (нуклеотиды 1-19 представляют собой рибонуклеотиды; нуклеотиды 20-21 представляют собой дезоксирибонуклеотиды)
57	киРНК-TCRa-1	GUAAGGAUUCUGAUGUGUATT
58	киРНК-TCRa-2	UACACAUCAGAAUCCUUAATT
59	киРНК-TCRb-1	CCACCAUCCUCUAUGAGAUTT
60	киРНК-TCRb-2	AUCUCAUAGAGGAUGGUGGTT

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует одну или большее количество киРНК, при этом одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа, и при этом одна или большее количество киРНК содержат последовательности нуклеиновой кислоты, указанные в SEQ ID NO: 59 и 60. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует одну или большее количество киРНК, при этом одна или большее количество

киРНК содержат (i) одну или большее количество киРНК, которые комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа, при этом одна или большее количество киРНК содержат последовательности нуклеиновых кислот, указанные в SEQ ID NO: 57 и 58; и (ii) одну или большее количество киРНК, которые комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа, при этом одна или большее количество киРНК содержат последовательности нуклеиновых кислот, указанные в SEQ ID NO: 59 и 60.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты содержит SEQ ID NO: 57-60. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность содержит SEQ ID NO: 57-60, при этом одна или большее количество из SEQ ID NO: 57-60 разделены одной или большим количеством нуклеиновых кислот, которые не кодируют киРНК. В определенных вариантах осуществления одна или большее количество киРНК выбирают из киРНК, описанных в публикации США № 2010/0273213 A1, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует белок, при этом белок способен ингибировать экспрессию эндогенного TCR, *например*, дикого типа. В некоторых вариантах осуществления вторая нуклеотидная последовательность кодирует Cas9.

Векторы II.A.3

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к векторам, содержащим описанную в данном документе молекулу нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусную частицу или вирус. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вектор млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой бактериальный вектор.

В определенных вариантах осуществления вектор представляет собой ретровирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления вектор выбирают из группы, состоящей из аденовирусного вектора, лентивирусного вектора, вектора вируса Сендай, бакуловирусного вектора, вектора вируса Эпштейна-Барр, паповавирусного вектора, вектора вируса осповакцины, вектора вируса простого герпеса, гибридного вектора и вектора аденоассоциированного вируса (AAV). В определенных вариантах осуществления вектор

представляет собой вектор AAV. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой лентивирусный вектор. В определенных вариантах осуществления вектор представляет собой вектор AAV. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вектор вируса Сендай. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой гибридный вектор. Примеры гибридных векторов, которые можно применять в настоящем изобретении, можно найти в публикации Huang and Kamihira, *Biotechnol. Adv.* 31(2):208-23 (2103), которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

II.B. Рекомбинантные Т-клеточные рецепторы (TCR)

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к рекомбинантным Т-клеточным рецепторам (TCR) или их антигенсвязывающей части, которые специфически связываются с целевым белком человека, выбранным из группы, состоящей из тирозиназы, MAGE-A1, MART1, MAGE-A3 и SSX2. В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR кодируется описанной в данном документе молекулой нуклеиновой кислоты.

Эпитоп-специфический TCR может быть выбран из (i) любого эпитоп-специфичного TCR, описанного в данном документе, *например*, TCR, описанного в разделах II.A.1.a. к II.A.1.e., выше, и (ii) любого TCR, который перекрестно конкурирует за связывание с целевым белком человека с эталонным антителом, при этом эталонное антитело выбирают из любого эпитоп-специфичного TCR, описанного в данном документе, *например*, TCR, описанного в разделах II.A.1.a. к II.A.1.e. выше.

В определенных вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR представляет собой описанный в данном документе анти-тирозиновый TCR. В определенных вариантах осуществления анти-тирозиновый TCR содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10.

В определенных вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR представляет собой описанный в данном документе анти-MAGE-A1 TCR. В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую

В определенных вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR представляет собой описанный в данном документе анти-MAGE-A3 TCR. В определенных вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40.

В определенных вариантах осуществления эпитоп-специфический TCR представляет собой описанный в данном документе анти-SSX2 TCR. В определенных вариантах осуществления анти-SSX2 TCR содержит CDR1 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45; CDR2 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46; CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47; CDR1 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48; CDR2 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID

NO: 49; и CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

II.B.3. Биспецифические Т-клеточные рецепторы (TCR)

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к биспецифическому TCR, содержащему первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит TCR или его антигенсвязывающую часть, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биспецифический TCR содержит первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит описанный в данном документе анти-тирозиназный TCR или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления биспецифический TCR содержит первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит описанный в данном документе анти-MAGE-A1 TCR или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления биспецифический TCR содержит первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит описанный в данном документе анти-MART1 TCR или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления биспецифический TCR содержит первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит описанный в данном документе анти-MAGE-A3 TCR или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления биспецифический TCR содержит первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит описанный в данном документе анти-SSX2 TCR или его антигенсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий домен содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент («scFv»).

В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессируемым на поверхности Т-клетки. Любой белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, может быть мишенью описанного в данном документе биспецифического антитела. В определенных вариантах осуществления белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, не экспрессируется другими клетками. В некоторых вариантах осуществления белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, экспрессируется на поверхности одной или большего количества других иммунных клеток человека. В некоторых вариантах осуществления белок, экспрессируемый на поверхности

Т-клетки, экспрессируется на поверхности одной или большего количества других иммунных клеток человека, но не экспрессируется на поверхности неиммунных клеток человека. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессируемым на поверхности Т-клетки, выбранной из CD3, CD2, CD5, CD6, CD8, CD11a (LFA-1 α), CD43, CD45 и CD53. В определенных вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления второй антигенсвязывающий домен содержит scFv.

В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны или ассоциированы посредством ковалентной связи. В некоторых вариантах осуществления первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны посредством пептидной связи.

II.C. Эпитопы

В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR связывает тот же эпитоп, что и эталонный TCR. В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR специфически связывается с тирозиной человека («анти-тирозиновый TCR»), при этом анти-тирозиновый TCR связывается с эпитопом тирозиназы, содержащим аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 51 (FQDYIKSYL). В некоторых вариантах осуществления анти-тирозиновый TCR связывается с эпитопом тирозиназы, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотные остатки 460-468 тирозиназы (SEQ ID NO: 89), *например*, «тирозиная 460-468». В некоторых вариантах осуществления эпитоп состоит из аминокислотных остатков 460-468 тирозиназы (SEQ ID NO: 89), *например*, «тирозиная 460-468».

В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR специфически связывается с MAGE-A1 человека («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR связывается с эпитопом MAGE-A1, содержащим аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 52 (RVRFFPSL). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A1 TCR связывается с эпитопом MAGE-A1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотные остатки 289-297 MAGE-A1 (SEQ ID NO: 90), *например*, «MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇». В некоторых вариантах осуществления эпитоп состоит из аминокислотных остатков 289-297 MAGE-A1 (SEQ ID NO: 90), *например*, «MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇».

В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR специфически связывается с MART1 человека («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR связывается с эпитопом MART1, содержащим аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 53 (EEAAGIGIL). В некоторых вариантах осуществления анти-MART1 TCR связывается с эпитопом MART1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотные остатки 25-33 MART1 (SEQ ID NO: 91), *например*, «MART1₂₅₋₃₃». В некоторых вариантах осуществления эпитоп состоит из аминокислотных остатков 25-33 MART1 (SEQ ID NO: 91), *например*, «MART1₂₅₋₃₃».

В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR специфически связывается с MAGE-A3 человека («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR связывается с эпитопом MAGE-A3, содержащим аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 54 (MEVDPIGHLIY). В некоторых вариантах осуществления анти-MAGE-A3 TCR связывается с эпитопом MAGE-A3, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотные остатки 167-176 MAGE-A3 (SEQ ID NO: 92), *например*, «MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆». В некоторых вариантах осуществления эпитоп состоит из аминокислотных остатков 167-176 MAGE-A3 (SEQ ID NO: 92), *например*, «MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆».

В некоторых вариантах осуществления антиген-специфический TCR специфически связывается с SSX2 человека («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR связывается с эпитопом SSX2, содержащим аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 55 (KASEKIFYV). В некоторых вариантах осуществления анти-SSX2 TCR связывается с эпитопом SSX2, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55. В некоторых вариантах осуществления эпитоп содержит аминокислотные остатки 41-49 SSX2 (SEQ ID NO: 93), *например*, «SSX2₄₁₋₄₉». В некоторых вариантах осуществления эпитоп состоит из аминокислотных остатков 41-49 SSX2 (SEQ ID NO: 93), *например*, «SSX2₄₁₋₄₉».

II.D. Молекулы HLA класса I

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к комплексу, содержащему молекулу HLA класса I и эпитоп, описанные в данном документе. Молекула HLA класса I может быть любой молекулой HLA класса I, известной в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления молекулу HLA класса I выбирают из аллелей HLA-A, HLA-B и HLA-C. В некоторых вариантах осуществления молекула HLA класса I выбрана

из аллелей HLA-E, HLA-F и HLA-G. В определенных вариантах осуществления молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A. В определенных вариантах осуществления молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B. В определенных вариантах осуществления молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C.

Многие аллели HLA-A, HLA-B и HLA-C известны в данной области техники, и любой из известных аллелей может быть использован в данном раскрытии. Обновленный список аллелей HLA доступен по ссылке на сайте hla.alleles.org/ (последнее посещение — 27 февраля 2019 года).

II.D.1. Аллели HLA-A и их комплексы

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к комплексу, содержащему молекулу HLA класса I и эпитоп, при этом молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A, а эпитоп представляет собой описанный в данном документе эпитоп SSX2. В определенных вариантах осуществления эпитоп SSX2 содержит, состоит или по существу состоит из SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления аллель HLA-A выбирают из HLA-A*01, HLA-A*02, HLA-A*03, HLA-A*11, HLA-A*23, HLA-A*24, HLA-A*25, HLA-A*26, HLA-A*29, HLA-A*30, HLA-A*31, HLA-A*32, HLA-A*33, HLA-A*34, HLA-A*36, HLA-A*43, HLA-A*66, HLA-A*68, HLA-A*69, HLA-A*74 и HLA-A*80. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-A представляет собой аллель HLA-A*02.

В определенных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-A*02 и эпитоп SSX2, описанные в данном документе, *например*, эпитоп, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 55. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-A представляет собой аллель HLA-A*02:01. В определенных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-A*02:01 и эпитоп SSX2, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 55.

В определенных вариантах осуществления аллель HLA-A выбирают из группы из группы, состоящей из HLA-A*02:01:01:01, HLA-A*02:01:01:02L, HLA-A*02:01:01:03, HLA-A*02:01:01:04, HLA-A*02:01:01:05, HLA-A*02:01:01:06, HLA-A*02:01:01:07, HLA-A*02:01:01:08, HLA-A*02:01:01:09, HLA-A*02:01:01:10, HLA-A*02:01:01:11, HLA-A*02:01:01:12, HLA-A*02:01:01:13, HLA-A*02:01:01:14, HLA-A*02:01:01:15, HLA-A*02:01:01:16, HLA-A*02:01:01:17, HLA-A*02:01:01:18, HLA-A*02:01:01:19, HLA-A*02:01:01:20, HLA-A*02:01:01:21, HLA-A*02:01:01:22, HLA-A*02:01:01:23, HLA-A*02:01:01:24, HLA-A*02:01:01:25, HLA-A*02:01:01:26, HLA-A*02:01:01:27, HLA-A*02:01:01:28, HLA-A*02:01:01:29, HLA-A*02:01:01:30, HLA-A*02:01:01:31, HLA-A*02:01:01:32, HLA-A*02:01:01:33, HLA-A*02:01:01:34, HLA-A*02:01:01:35, HLA-

A*02:01:01:36, HLA-A*02:01:01:37, HLA-A*02:01:01:38, HLA-A*02:01:01:39, HLA-A*02:01:01:40, HLA-A*02:01:01:41, HLA-A*02:01:01:42, HLA-A*02:01:01:43, HLA-A*02:01:01:44, HLA-A*02:01:01:45, HLA-A*02:01:01:46, HLA-A*02:01:01:47, HLA-A*02:01:01:48, HLA-A*02:01:01:49, HLA-A*02:01:01:50, HLA-A*02:01:01:51, HLA-A*02:01:01:52, HLA-A*02:01:01:53, HLA-A*02:01:01:54, HLA-A*02:01:01:55, HLA-A*02:01:02, HLA-A*02:01:03, HLA-A*02:01:04, HLA-A*02:01:05, HLA-A*02:01:06, HLA-A*02:01:07, HLA-A*02:01:08, HLA-A*02:01:09, HLA-A*02:01:10, HLA-A*02:01:100, HLA-A*02:01:101, HLA-A*02:01:102, HLA-A*02:01:103, HLA-A*02:01:104, HLA-A*02:01:105, HLA-A*02:01:106, HLA-A*02:01:107, HLA-A*02:01:108, HLA-A*02:01:109, HLA-A*02:01:11, HLA-A*02:01:110, HLA-A*02:01:111, HLA-A*02:01:112, HLA-A*02:01:113, HLA-A*02:01:114, HLA-A*02:01:115, HLA-A*02:01:116, HLA-A*02:01:117, HLA-A*02:01:118, HLA-A*02:01:119, HLA-A*02:01:12, HLA-A*02:01:120, HLA-A*02:01:121, HLA-A*02:01:122, HLA-A*02:01:123, HLA-A*02:01:124, HLA-A*02:01:125, HLA-A*02:01:126, HLA-A*02:01:127, HLA-A*02:01:128, HLA-A*02:01:129, HLA-A*02:01:13, HLA-A*02:01:130, HLA-A*02:01:131, HLA-A*02:01:132, HLA-A*02:01:133, HLA-A*02:01:134, HLA-A*02:01:135, HLA-A*02:01:136, HLA-A*02:01:137, HLA-A*02:01:138, HLA-A*02:01:139, HLA-A*02:01:140, HLA-A*02:01:141, HLA-A*02:01:142, HLA-A*02:01:143, HLA-A*02:01:144, HLA-A*02:01:145, HLA-A*02:01:146, HLA-A*02:01:147, HLA-A*02:01:148, HLA-A*02:01:149, HLA-A*02:01:14Q, HLA-A*02:01:15, HLA-A*02:01:150, HLA-A*02:01:151, HLA-A*02:01:152, HLA-A*02:01:153, HLA-A*02:01:154, HLA-A*02:01:155, HLA-A*02:01:156, HLA-A*02:01:157, HLA-A*02:01:158, HLA-A*02:01:159, HLA-A*02:01:160, HLA-A*02:01:161, HLA-A*02:01:17, HLA-A*02:01:18, HLA-A*02:01:19, HLA-A*02:01:21, HLA-A*02:01:22, HLA-A*02:01:23, HLA-A*02:01:24, HLA-A*02:01:25, HLA-A*02:01:26, HLA-A*02:01:27, HLA-A*02:01:28, HLA-A*02:01:29, HLA-A*02:01:30, HLA-A*02:01:31, HLA-A*02:01:32, HLA-A*02:01:33, HLA-A*02:01:34, HLA-A*02:01:35, HLA-A*02:01:36, HLA-A*02:01:37, HLA-A*02:01:38, HLA-A*02:01:39, HLA-A*02:01:40, HLA-A*02:01:41, HLA-A*02:01:42, HLA-A*02:01:43, HLA-A*02:01:44, HLA-A*02:01:45, HLA-A*02:01:46, HLA-A*02:01:47, HLA-A*02:01:48, HLA-A*02:01:49, HLA-A*02:01:50, HLA-A*02:01:51, HLA-A*02:01:52, HLA-A*02:01:53, HLA-A*02:01:54, HLA-A*02:01:55, HLA-A*02:01:56, HLA-A*02:01:57, HLA-A*02:01:58, HLA-A*02:01:59, HLA-A*02:01:60, HLA-A*02:01:61, HLA-A*02:01:62, HLA-A*02:01:63, HLA-A*02:01:64, HLA-A*02:01:65, HLA-A*02:01:66, HLA-A*02:01:67, HLA-A*02:01:68, HLA-A*02:01:69, HLA-A*02:01:70, HLA-A*02:01:71, HLA-A*02:01:72, HLA-A*02:01:73, HLA-A*02:01:74, HLA-A*02:01:75, HLA-A*02:01:76, HLA-A*02:01:77, HLA-A*02:01:78, HLA-A*02:01:79, HLA-A*02:01:80, HLA-A*02:01:81, HLA-A*02:01:83, HLA-A*02:01:84, HLA-A*02:01:85,

HLA-A*02:01:86, HLA-A*02:01:87, HLA-A*02:01:88, HLA-A*02:01:89, HLA-A*02:01:90, HLA-A*02:01:91, HLA-A*02:01:92, HLA-A*02:01:93, HLA-A*02:01:94, HLA-A*02:01:95, HLA-A*02:01:96, HLA-A*02:01:97, HLA-A*02:01:98, HLA-A*02:01:99, HLA-A*02:02:01:01, HLA-A*02:02:01:02, HLA-A*02:02:01:03, HLA-A*02:02:01:04, HLA-A*02:02:02, HLA-A*02:02:03, HLA-A*02:02:04, HLA-A*02:03:01, HLA-A*02:03:02, HLA-A*02:03:03, HLA-A*02:03:04, HLA-A*02:03:05, HLA-A*02:03:06, HLA-A*02:03:07, HLA-A*02:03:08, HLA-A*02:04, HLA-A*02:05:01:01, HLA-A*02:05:01:02, HLA-A*02:05:02, HLA-A*02:05:03, HLA-A*02:05:04, HLA-A*02:05:05, HLA-A*02:05:06, HLA-A*02:05:07, HLA-A*02:05:08, HLA-A*02:05:09, HLA-A*02:06:01:01, HLA-A*02:06:01:02, HLA-A*02:06:01:03, HLA-A*02:06:01:04, HLA-A*02:06:01:05, HLA-A*02:06:01:06, HLA-A*02:06:02, HLA-A*02:06:03, HLA-A*02:06:04, HLA-A*02:06:05, HLA-A*02:06:06, HLA-A*02:06:07, HLA-A*02:06:08, HLA-A*02:06:09, HLA-A*02:06:10, HLA-A*02:06:11, HLA-A*02:06:12, HLA-A*02:06:13, HLA-A*02:06:14, HLA-A*02:06:15, HLA-A*02:06:16, HLA-A*02:06:17, HLA-A*02:06:18, HLA-A*02:06:19, HLA-A*02:06:20, HLA-A*02:06:21, HLA-A*02:06:22, HLA-A*02:06:23, HLA-A*02:06:24, HLA-A*02:06:25, HLA-A*02:06:26, HLA-A*02:06:27, HLA-A*02:07:01, HLA-A*02:07:02, HLA-A*02:07:03, HLA-A*02:07:04, HLA-A*02:07:05, HLA-A*02:07:06, HLA-A*02:07:07, HLA-A*02:07:08, HLA-A*02:07:09, HLA-A*02:07:10, HLA-A*02:07:11, HLA-A*02:07:12, HLA-A*02:08, HLA-A*02:09:01:01, HLA-A*02:09:01:02, HLA-A*02:10, HLA-A*02:101:01, HLA-A*02:101:02, HLA-A*02:102, HLA-A*02:103, HLA-A*02:104, HLA-A*02:105, HLA-A*02:106, HLA-A*02:107, HLA-A*02:108, HLA-A*02:109, HLA-A*02:110, HLA-A*02:111, HLA-A*02:112, HLA-A*02:113:01N, HLA-A*02:113:02N, HLA-A*02:114, HLA-A*02:115, HLA-A*02:116, HLA-A*02:117, HLA-A*02:118, HLA-A*02:119, HLA-A*02:11:01:01, HLA-A*02:11:01:02, HLA-A*02:11:02, HLA-A*02:11:03, HLA-A*02:11:04, HLA-A*02:11:05, HLA-A*02:11:06, HLA-A*02:11:07, HLA-A*02:11:08, HLA-A*02:11:09, HLA-A*02:12, HLA-A*02:120, HLA-A*02:121, HLA-A*02:122, HLA-A*02:123, HLA-A*02:124, HLA-A*02:125N, HLA-A*02:126, HLA-A*02:127, HLA-A*02:128, HLA-A*02:129, HLA-A*02:13, HLA-A*02:130, HLA-A*02:131:01, HLA-A*02:131:02, HLA-A*02:132, HLA-A*02:133, HLA-A*02:134, HLA-A*02:135, HLA-A*02:136, HLA-A*02:137, HLA-A*02:138, HLA-A*02:139, HLA-A*02:14, HLA-A*02:140, HLA-A*02:141, HLA-A*02:142, HLA-A*02:143, HLA-A*02:144, HLA-A*02:145, HLA-A*02:146, HLA-A*02:147, HLA-A*02:148, HLA-A*02:149, HLA-A*02:150:01, HLA-A*02:150:02, HLA-A*02:151, HLA-A*02:152, HLA-A*02:153:01, HLA-A*02:153:02, HLA-A*02:154, HLA-A*02:155, HLA-A*02:156, HLA-A*02:157:01, HLA-A*02:157:02, HLA-A*02:158, HLA-A*02:159, HLA-A*02:15N, HLA-A*02:16, HLA-A*02:160, HLA-A*02:161, HLA-A*02:162, HLA-A*02:163, HLA-A*02:164:01, HLA-

A*02:164:02, HLA-A*02:165, HLA-A*02:166, HLA-A*02:167, HLA-A*02:168, HLA-A*02:169, HLA-A*02:170, HLA-A*02:171:01, HLA-A*02:171:02, HLA-A*02:172, HLA-A*02:173, HLA-A*02:174, HLA-A*02:175, HLA-A*02:176, HLA-A*02:177, HLA-A*02:178, HLA-A*02:179, HLA-A*02:17:02, HLA-A*02:17:03, HLA-A*02:17:04, HLA-A*02:18, HLA-A*02:180, HLA-A*02:181, HLA-A*02:182, HLA-A*02:183, HLA-A*02:184, HLA-A*02:185, HLA-A*02:186, HLA-A*02:187, HLA-A*02:188, HLA-A*02:189, HLA-A*02:19, HLA-A*02:190, HLA-A*02:191, HLA-A*02:192, HLA-A*02:193, HLA-A*02:194, HLA-A*02:195, HLA-A*02:196, HLA-A*02:197:01, HLA-A*02:197:02, HLA-A*02:198, HLA-A*02:199, HLA-A*02:200, HLA-A*02:201, HLA-A*02:202, HLA-A*02:203, HLA-A*02:204, HLA-A*02:205, HLA-A*02:206, HLA-A*02:207, HLA-A*02:208, HLA-A*02:209, HLA-A*02:20:01, HLA-A*02:20:02, HLA-A*02:21, HLA-A*02:210, HLA-A*02:211:01, HLA-A*02:211:02, HLA-A*02:212, HLA-A*02:213, HLA-A*02:214, HLA-A*02:215, HLA-A*02:216, HLA-A*02:217:01, HLA-A*02:217:02, HLA-A*02:218, HLA-A*02:219, HLA-A*02:220, HLA-A*02:221, HLA-A*02:222N, HLA-A*02:223N, HLA-A*02:224, HLA-A*02:225N, HLA-A*02:226N, HLA-A*02:227N, HLA-A*02:228, HLA-A*02:229, HLA-A*02:22:01:01, HLA-A*02:22:01:02, HLA-A*02:22:02, HLA-A*02:230, HLA-A*02:231, HLA-A*02:232, HLA-A*02:233, HLA-A*02:234, HLA-A*02:235, HLA-A*02:236, HLA-A*02:237, HLA-A*02:238, HLA-A*02:239, HLA-A*02:240, HLA-A*02:241, HLA-A*02:242, HLA-A*02:243:01, HLA-A*02:243:02, HLA-A*02:243:03, HLA-A*02:244, HLA-A*02:245, HLA-A*02:246, HLA-A*02:247, HLA-A*02:248, HLA-A*02:249, HLA-A*02:24:01, HLA-A*02:24:02, HLA-A*02:25, HLA-A*02:250N, HLA-A*02:251, HLA-A*02:252, HLA-A*02:253, HLA-A*02:254, HLA-A*02:255, HLA-A*02:256, HLA-A*02:257, HLA-A*02:258, HLA-A*02:259, HLA-A*02:26, HLA-A*02:260, HLA-A*02:261, HLA-A*02:262, HLA-A*02:263, HLA-A*02:264, HLA-A*02:265, HLA-A*02:266, HLA-A*02:267, HLA-A*02:268, HLA-A*02:269, HLA-A*02:27, HLA-A*02:270, HLA-A*02:271, HLA-A*02:272, HLA-A*02:273, HLA-A*02:274, HLA-A*02:275, HLA-A*02:276, HLA-A*02:277, HLA-A*02:278, HLA-A*02:279, HLA-A*02:28, HLA-A*02:280, HLA-A*02:281, HLA-A*02:282, HLA-A*02:283, HLA-A*02:284N, HLA-A*02:285, HLA-A*02:286, HLA-A*02:287, HLA-A*02:288, HLA-A*02:289:01, HLA-A*02:289:02, HLA-A*02:29, HLA-A*02:290, HLA-A*02:291, HLA-A*02:292, HLA-A*02:293Q, HLA-A*02:294, HLA-A*02:295, HLA-A*02:296, HLA-A*02:297, HLA-A*02:298, HLA-A*02:299, HLA-A*02:300, HLA-A*02:301N, HLA-A*02:302, HLA-A*02:303, HLA-A*02:304, HLA-A*02:305N, HLA-A*02:306, HLA-A*02:307, HLA-A*02:308, HLA-A*02:309, HLA-A*02:30:01, HLA-A*02:30:02, HLA-A*02:31, HLA-A*02:310, HLA-A*02:311, HLA-A*02:312, HLA-A*02:313, HLA-A*02:314N, HLA-A*02:315, HLA-A*02:316, HLA-A*02:317, HLA-A*02:318, HLA-

A*02:319, HLA-A*02:320, HLA-A*02:321N, HLA-A*02:322, HLA-A*02:323, HLA-A*02:324, HLA-A*02:325, HLA-A*02:326, HLA-A*02:327, HLA-A*02:328, HLA-A*02:329, HLA-A*02:32N, HLA-A*02:33, HLA-A*02:330, HLA-A*02:331, HLA-A*02:332, HLA-A*02:333, HLA-A*02:334, HLA-A*02:335, HLA-A*02:336, HLA-A*02:337, HLA-A*02:338, HLA-A*02:339, HLA-A*02:34, HLA-A*02:340, HLA-A*02:341, HLA-A*02:342, HLA-A*02:343, HLA-A*02:344, HLA-A*02:345, HLA-A*02:346, HLA-A*02:347, HLA-A*02:348, HLA-A*02:349, HLA-A*02:350N, HLA-A*02:351, HLA-A*02:352, HLA-A*02:353, HLA-A*02:354, HLA-A*02:355, HLA-A*02:356N, HLA-A*02:357, HLA-A*02:358, HLA-A*02:359, HLA-A*02:35:01, HLA-A*02:35:02, HLA-A*02:35:03, HLA-A*02:36, HLA-A*02:360, HLA-A*02:361, HLA-A*02:362, HLA-A*02:363, HLA-A*02:364, HLA-A*02:365, HLA-A*02:366N, HLA-A*02:367, HLA-A*02:368, HLA-A*02:369, HLA-A*02:37, HLA-A*02:370, HLA-A*02:371, HLA-A*02:372, HLA-A*02:373N, HLA-A*02:374, HLA-A*02:375, HLA-A*02:376, HLA-A*02:377, HLA-A*02:378, HLA-A*02:379, HLA-A*02:38, HLA-A*02:380, HLA-A*02:381, HLA-A*02:382, HLA-A*02:383, HLA-A*02:384, HLA-A*02:385, HLA-A*02:386, HLA-A*02:387, HLA-A*02:388, HLA-A*02:389, HLA-A*02:39, HLA-A*02:390, HLA-A*02:391, HLA-A*02:392, HLA-A*02:393, HLA-A*02:394, HLA-A*02:395N, HLA-A*02:396, HLA-A*02:397, HLA-A*02:398, HLA-A*02:399, HLA-A*02:400, HLA-A*02:401, HLA-A*02:402, HLA-A*02:403, HLA-A*02:404, HLA-A*02:405, HLA-A*02:406, HLA-A*02:407, HLA-A*02:408, HLA-A*02:409, HLA-A*02:40:01, HLA-A*02:40:02, HLA-A*02:41, HLA-A*02:410, HLA-A*02:411, HLA-A*02:412, HLA-A*02:413, HLA-A*02:414, HLA-A*02:415, HLA-A*02:416, HLA-A*02:417, HLA-A*02:418, HLA-A*02:419:01, HLA-A*02:419:02, HLA-A*02:42, HLA-A*02:420, HLA-A*02:421, HLA-A*02:422, HLA-A*02:423, HLA-A*02:424, HLA-A*02:425, HLA-A*02:426, HLA-A*02:427, HLA-A*02:428, HLA-A*02:429, HLA-A*02:430, HLA-A*02:431, HLA-A*02:432, HLA-A*02:433, HLA-A*02:434, HLA-A*02:435, HLA-A*02:436, HLA-A*02:437, HLA-A*02:438, HLA-A*02:439N, HLA-A*02:43N, HLA-A*02:44, HLA-A*02:440Q, HLA-A*02:441, HLA-A*02:442, HLA-A*02:443, HLA-A*02:444, HLA-A*02:445, HLA-A*02:446, HLA-A*02:447, HLA-A*02:448, HLA-A*02:449, HLA-A*02:45, HLA-A*02:450, HLA-A*02:451, HLA-A*02:452, HLA-A*02:453, HLA-A*02:454, HLA-A*02:455, HLA-A*02:456, HLA-A*02:457, HLA-A*02:458, HLA-A*02:459, HLA-A*02:46, HLA-A*02:460, HLA-A*02:461, HLA-A*02:462, HLA-A*02:463, HLA-A*02:464, HLA-A*02:465, HLA-A*02:466, HLA-A*02:467, HLA-A*02:468:01N, HLA-A*02:468:02N, HLA-A*02:469, HLA-A*02:47, HLA-A*02:470, HLA-A*02:471, HLA-A*02:472, HLA-A*02:473, HLA-A*02:474, HLA-A*02:475, HLA-A*02:476N, HLA-A*02:477, HLA-A*02:478, HLA-A*02:479, HLA-A*02:48, HLA-A*02:480, HLA-A*02:481, HLA-A*02:482, HLA-A*02:483, HLA-A*02:484, HLA-A*02:485, HLA-

A*02:486, HLA-A*02:487, HLA-A*02:488, HLA-A*02:489, HLA-A*02:49, HLA-A*02:490N, HLA-A*02:491, HLA-A*02:492, HLA-A*02:493, HLA-A*02:494, HLA-A*02:495, HLA-A*02:496, HLA-A*02:497, HLA-A*02:498, HLA-A*02:499, HLA-A*02:50, HLA-A*02:500Q, HLA-A*02:501N, HLA-A*02:502, HLA-A*02:503, HLA-A*02:504, HLA-A*02:505, HLA-A*02:506N, HLA-A*02:507, HLA-A*02:508, HLA-A*02:509, HLA-A*02:51, HLA-A*02:510, HLA-A*02:511, HLA-A*02:512, HLA-A*02:513, HLA-A*02:514N, HLA-A*02:515, HLA-A*02:516N, HLA-A*02:517, HLA-A*02:518, HLA-A*02:519, HLA-A*02:52, HLA-A*02:520, HLA-A*02:521, HLA-A*02:522, HLA-A*02:523, HLA-A*02:524:01, HLA-A*02:524:02, HLA-A*02:525N, HLA-A*02:526, HLA-A*02:527, HLA-A*02:528:01, HLA-A*02:528:02, HLA-A*02:529, HLA-A*02:530, HLA-A*02:531, HLA-A*02:532, HLA-A*02:533, HLA-A*02:534, HLA-A*02:535, HLA-A*02:536, HLA-A*02:537, HLA-A*02:538, HLA-A*02:539, HLA-A*02:53N, HLA-A*02:54, HLA-A*02:540N, HLA-A*02:541, HLA-A*02:542, HLA-A*02:543, HLA-A*02:544, HLA-A*02:545, HLA-A*02:546, HLA-A*02:547, HLA-A*02:548, HLA-A*02:549, HLA-A*02:55, HLA-A*02:550, HLA-A*02:551, HLA-A*02:552, HLA-A*02:553, HLA-A*02:554, HLA-A*02:555, HLA-A*02:556, HLA-A*02:557, HLA-A*02:558, HLA-A*02:559, HLA-A*02:560, HLA-A*02:561, HLA-A*02:562, HLA-A*02:563, HLA-A*02:564, HLA-A*02:565, HLA-A*02:566, HLA-A*02:567, HLA-A*02:568, HLA-A*02:569, HLA-A*02:56:01, HLA-A*02:56:02, HLA-A*02:57, HLA-A*02:570:01, HLA-A*02:570:02, HLA-A*02:571, HLA-A*02:572, HLA-A*02:573, HLA-A*02:574, HLA-A*02:575, HLA-A*02:576, HLA-A*02:577, HLA-A*02:578, HLA-A*02:579, HLA-A*02:58, HLA-A*02:580, HLA-A*02:581, HLA-A*02:582, HLA-A*02:583, HLA-A*02:584, HLA-A*02:585, HLA-A*02:586, HLA-A*02:587, HLA-A*02:588, HLA-A*02:589, HLA-A*02:59, HLA-A*02:590, HLA-A*02:591:01, HLA-A*02:591:02, HLA-A*02:592, HLA-A*02:593, HLA-A*02:594, HLA-A*02:595, HLA-A*02:596, HLA-A*02:597, HLA-A*02:598, HLA-A*02:599, HLA-A*02:600, HLA-A*02:601, HLA-A*02:602, HLA-A*02:603, HLA-A*02:604, HLA-A*02:605Q, HLA-A*02:606, HLA-A*02:607, HLA-A*02:608N, HLA-A*02:609, HLA-A*02:60:01, HLA-A*02:60:02, HLA-A*02:61, HLA-A*02:610:01, HLA-A*02:610:02, HLA-A*02:611, HLA-A*02:612, HLA-A*02:613, HLA-A*02:614, HLA-A*02:615, HLA-A*02:616, HLA-A*02:617, HLA-A*02:618Q, HLA-A*02:619, HLA-A*02:62, HLA-A*02:620, HLA-A*02:621, HLA-A*02:622N, HLA-A*02:623, HLA-A*02:624, HLA-A*02:625, HLA-A*02:626, HLA-A*02:627, HLA-A*02:628, HLA-A*02:629, HLA-A*02:63, HLA-A*02:630, HLA-A*02:631, HLA-A*02:632, HLA-A*02:633, HLA-A*02:634, HLA-A*02:635, HLA-A*02:636, HLA-A*02:637, HLA-A*02:638, HLA-A*02:639, HLA-A*02:640, HLA-A*02:641, HLA-A*02:642, HLA-A*02:643N, HLA-A*02:644, HLA-A*02:645, HLA-A*02:646, HLA-A*02:647, HLA-A*02:648, HLA-A*02:649, HLA-A*02:64:01, HLA-A*02:64:02, HLA-

A*02:65, HLA-A*02:650, HLA-A*02:651, HLA-A*02:652, HLA-A*02:653, HLA-A*02:654, HLA-A*02:655, HLA-A*02:656, HLA-A*02:657, HLA-A*02:658, HLA-A*02:659, HLA-A*02:66, HLA-A*02:660, HLA-A*02:661, HLA-A*02:662, HLA-A*02:663, HLA-A*02:664, HLA-A*02:665, HLA-A*02:666, HLA-A*02:667, HLA-A*02:668, HLA-A*02:669, HLA-A*02:67, HLA-A*02:670, HLA-A*02:671, HLA-A*02:672Q, HLA-A*02:673, HLA-A*02:674, HLA-A*02:675N, HLA-A*02:676, HLA-A*02:677, HLA-A*02:678, HLA-A*02:679, HLA-A*02:68, HLA-A*02:680, HLA-A*02:681, HLA-A*02:682, HLA-A*02:683, HLA-A*02:684, HLA-A*02:685, HLA-A*02:686, HLA-A*02:687, HLA-A*02:688, HLA-A*02:689, HLA-A*02:69, HLA-A*02:690, HLA-A*02:691N, HLA-A*02:692, HLA-A*02:693, HLA-A*02:694, HLA-A*02:695, HLA-A*02:696N, HLA-A*02:697, HLA-A*02:698, HLA-A*02:699, HLA-A*02:70, HLA-A*02:700, HLA-A*02:701, HLA-A*02:702, HLA-A*02:703, HLA-A*02:704, HLA-A*02:705, HLA-A*02:706, HLA-A*02:707, HLA-A*02:708, HLA-A*02:709, HLA-A*02:71, HLA-A*02:710N, HLA-A*02:711, HLA-A*02:712, HLA-A*02:713, HLA-A*02:714, HLA-A*02:715N, HLA-A*02:716, HLA-A*02:717, HLA-A*02:718, HLA-A*02:719, HLA-A*02:72, HLA-A*02:720, HLA-A*02:721, HLA-A*02:722, HLA-A*02:723, HLA-A*02:724, HLA-A*02:725, HLA-A*02:726, HLA-A*02:727, HLA-A*02:728, HLA-A*02:729, HLA-A*02:73, HLA-A*02:730, HLA-A*02:731, HLA-A*02:732, HLA-A*02:733, HLA-A*02:734, HLA-A*02:735, HLA-A*02:736, HLA-A*02:737, HLA-A*02:738, HLA-A*02:739, HLA-A*02:740, HLA-A*02:741, HLA-A*02:742, HLA-A*02:743, HLA-A*02:744, HLA-A*02:745, HLA-A*02:746, HLA-A*02:747, HLA-A*02:748N, HLA-A*02:749, HLA-A*02:74:01, HLA-A*02:74:02, HLA-A*02:75, HLA-A*02:750, HLA-A*02:751, HLA-A*02:752, HLA-A*02:753, HLA-A*02:754, HLA-A*02:755, HLA-A*02:756, HLA-A*02:757, HLA-A*02:758, HLA-A*02:759, HLA-A*02:760N, HLA-A*02:761, HLA-A*02:762, HLA-A*02:763, HLA-A*02:764, HLA-A*02:765, HLA-A*02:766, HLA-A*02:767, HLA-A*02:768, HLA-A*02:769, HLA-A*02:76:01, HLA-A*02:76:02, HLA-A*02:77, HLA-A*02:770, HLA-A*02:771, HLA-A*02:772, HLA-A*02:773N, HLA-A*02:774, HLA-A*02:775N, HLA-A*02:776, HLA-A*02:777, HLA-A*02:778, HLA-A*02:779, HLA-A*02:78, HLA-A*02:780, HLA-A*02:781, HLA-A*02:782, HLA-A*02:783, HLA-A*02:784, HLA-A*02:785, HLA-A*02:786, HLA-A*02:787, HLA-A*02:788N, HLA-A*02:789N, HLA-A*02:790, HLA-A*02:791N, HLA-A*02:792N, HLA-A*02:793N, HLA-A*02:794, HLA-A*02:795, HLA-A*02:796N, HLA-A*02:797N, HLA-A*02:798, HLA-A*02:799, HLA-A*02:79:01, HLA-A*02:79:02, HLA-A*02:80, HLA-A*02:800, HLA-A*02:801, HLA-A*02:802, HLA-A*02:803N, HLA-A*02:804, HLA-A*02:805Q, HLA-A*02:806N, HLA-A*02:807N, HLA-A*02:808, HLA-A*02:809, HLA-A*02:81, HLA-A*02:810, HLA-A*02:811, HLA-A*02:812, HLA-A*02:813, HLA-A*02:814, HLA-A*02:815, HLA-A*02:816, HLA-A*02:817, HLA-A*02:818, HLA-A*02:819, HLA-

A*02:820, HLA-A*02:821, HLA-A*02:822, HLA-A*02:823, HLA-A*02:824, HLA-A*02:825, HLA-A*02:82N, HLA-A*02:83N, HLA-A*02:84, HLA-A*02:85, HLA-A*02:86:01, HLA-A*02:86:02, HLA-A*02:87, HLA-A*02:88N, HLA-A*02:89:01, HLA-A*02:89:02, HLA-A*02:90, HLA-A*02:91, HLA-A*02:92, HLA-A*02:93:01, HLA-A*02:93:02, HLA-A*02:94N, HLA-A*02:95, HLA-A*02:96, HLA-A*02:97:01, HLA-A*02:97:02 и HLA-A*02:99.

II.D.2. Аллели HLA-B и их комплексы

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к комплексу, содержащему молекулу HLA класса I и эпитоп, при этом молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B, а эпитоп представляет собой описанный в данном документе эпитоп MAGE-A1. В определенных вариантах осуществления эпитоп MAGE-A1 содержит, состоит или по существу состоит из SEQ ID NO: 52.

Другие аспекты настоящего изобретения относятся к комплексу, содержащему молекулу HLA класса I и эпитоп, при этом молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B, а эпитоп представляет собой описанный в данном документе эпитоп MART1. В определенных вариантах осуществления эпитоп MART1 содержит, состоит или по существу состоит из SEQ ID NO: 53.

Другие аспекты настоящего изобретения относятся к комплексу, содержащему молекулу HLA класса I и эпитоп, при этом молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B, а эпитоп представляет собой описанный в данном документе эпитоп MAGE-A3. В определенных вариантах осуществления эпитоп MAGE-A3 содержит, состоит или по существу состоит из SEQ ID NO: 54.

В некоторых вариантах осуществления аллель HLA-B выбирают из HLA-B*07, HLA-B*08, HLA-B*13, HLA-B*14, HLA-B*15, HLA-B*18, HLA-B*27, HLA-B*35, HLA-B*37, HLA-B*38, HLA-B*39, HLA-B*40, HLA-B*41, HLA-B*42, HLA-B*44, HLA-B*45, HLA-B*46, HLA-B*47, HLA-B*48, HLA-B*49, HLA-B*50, HLA-B*51, HLA-B*52, HLA-B*53, HLA-B*54, HLA-B*55, HLA-B*56, HLA-B*57, HLA-B*58, HLA-B*59, HLA-B*67, HLA-B*73, HLA-B*78, HLA-B*79, HLA-B*81, HLA-B*82 и HLA-B*83.

II.D.2.a. Аллели HLA-B*07 и их комплексы

В некоторых вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*07. В определенных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-B*07 и эпитоп MAGE-A1, описанные в данном документе, *например*, эпитоп, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 52. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*07:02. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*07:03. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-

B*07:04. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*07:05. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*07:06. В конкретных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-B*07:02 и эпитоп MAGE-A1, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 52.

В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B выбирают из группы, состоящей из HLA-B*07:02:01:01, HLA-B*07:02:01:02, HLA-B*07:02:01:03, HLA-B*07:02:01:04, HLA-B*07:02:01:05, HLA-B*07:02:01:06, HLA-B*07:02:01:07, HLA-B*07:02:01:08, HLA-B*07:02:01:09, HLA-B*07:02:01:10, HLA-B*07:02:01:11, HLA-B*07:02:01:12, HLA-B*07:02:01:13, HLA-B*07:02:01:14, HLA-B*07:02:02, HLA-B*07:02:03, HLA-B*07:02:04, HLA-B*07:02:05, HLA-B*07:02:06, HLA-B*07:02:07, HLA-B*07:02:08, HLA-B*07:02:09, HLA-B*07:02:10, HLA-B*07:02:11, HLA-B*07:02:12, HLA-B*07:02:13, HLA-B*07:02:14, HLA-B*07:02:15, HLA-B*07:02:16, HLA-B*07:02:17, HLA-B*07:02:18, HLA-B*07:02:19, HLA-B*07:02:20, HLA-B*07:02:21, HLA-B*07:02:22, HLA-B*07:02:23, HLA-B*07:02:24, HLA-B*07:02:25, HLA-B*07:02:26, HLA-B*07:02:27, HLA-B*07:02:28, HLA-B*07:02:29, HLA-B*07:02:30, HLA-B*07:02:31, HLA-B*07:02:32, HLA-B*07:02:33, HLA-B*07:02:34, HLA-B*07:02:35, HLA-B*07:02:36, HLA-B*07:02:37, HLA-B*07:02:38, HLA-B*07:02:39, HLA-B*07:02:40, HLA-B*07:02:41, HLA-B*07:02:42, HLA-B*07:02:43, HLA-B*07:02:44, HLA-B*07:02:45, HLA-B*07:02:46, HLA-B*07:02:47, HLA-B*07:02:48, HLA-B*07:02:49, HLA-B*07:02:50, HLA-B*07:02:51, HLA-B*07:02:52, HLA-B*07:02:53, HLA-B*07:02:54, HLA-B*07:02:55, HLA-B*07:02:56, HLA-B*07:02:57, HLA-B*07:02:58, HLA-B*07:02:59, HLA-B*07:02:60, HLA-B*07:02:61, HLA-B*07:02:62, HLA-B*07:02:63, HLA-B*07:02:64, HLA-B*07:02:65, HLA-B*07:02:66, HLA-B*07:02:67, HLA-B*07:02:68, HLA-B*07:02:69, HLA-B*07:02:70, HLA-B*07:02:71, HLA-B*07:02:72, HLA-B*07:02:73, HLA-B*07:03, HLA-B*07:04:01, HLA-B*07:04:02, HLA-B*07:05:01:01, HLA-B*07:05:01:02, HLA-B*07:05:01:03, HLA-B*07:05:01:04, HLA-B*07:05:02, HLA-B*07:05:03, HLA-B*07:05:04, HLA-B*07:05:05, HLA-B*07:05:06, HLA-B*07:05:07, HLA-B*07:05:08, HLA-B*07:05:09, HLA-B*07:06:01, HLA-B*07:06:02, HLA-B*07:06:03, HLA-B*07:07:01, HLA-B*07:07:02, HLA-B*07:08:01, HLA-B*07:08:02, HLA-B*07:09:01, HLA-B*07:09:02, HLA-B*07:10, HLA-B*07:100, HLA-B*07:101, HLA-B*07:102, HLA-B*07:103, HLA-B*07:104, HLA-B*07:105, HLA-B*07:106, HLA-B*07:107, HLA-B*07:108, HLA-B*07:109, HLA-B*07:11, HLA-B*07:110, HLA-B*07:111, HLA-B*07:112, HLA-B*07:113, HLA-B*07:114, HLA-B*07:115, HLA-B*07:116, HLA-B*07:117, HLA-B*07:118, HLA-B*07:119, HLA-B*07:12, HLA-B*07:120, HLA-B*07:121, HLA-B*07:122, HLA-B*07:123, HLA-B*07:124, HLA-B*07:125, HLA-B*07:126, HLA-B*07:127, HLA-B*07:128, HLA-B*07:129, HLA-B*07:13, HLA-

B*07:130, HLA-B*07:131, HLA-B*07:132, HLA-B*07:133, HLA-B*07:134, HLA-B*07:135, HLA-B*07:136:01, HLA-B*07:136:02, HLA-B*07:137, HLA-B*07:138, HLA-B*07:139:01, HLA-B*07:139:02, HLA-B*07:14, HLA-B*07:140, HLA-B*07:141, HLA-B*07:142, HLA-B*07:143, HLA-B*07:144, HLA-B*07:145, HLA-B*07:146, HLA-B*07:147, HLA-B*07:148, HLA-B*07:149, HLA-B*07:15, HLA-B*07:150, HLA-B*07:151:01, HLA-B*07:151:02, HLA-B*07:152, HLA-B*07:153, HLA-B*07:154, HLA-B*07:155, HLA-B*07:156, HLA-B*07:157, HLA-B*07:158, HLA-B*07:159, HLA-B*07:16, HLA-B*07:160, HLA-B*07:161, HLA-B*07:162, HLA-B*07:163, HLA-B*07:164, HLA-B*07:165, HLA-B*07:166, HLA-B*07:167, HLA-B*07:168, HLA-B*07:169, HLA-B*07:17, HLA-B*07:170, HLA-B*07:171, HLA-B*07:172, HLA-B*07:173, HLA-B*07:174, HLA-B*07:175, HLA-B*07:176, HLA-B*07:177, HLA-B*07:178, HLA-B*07:179, HLA-B*07:180, HLA-B*07:181, HLA-B*07:182, HLA-B*07:183, HLA-B*07:184, HLA-B*07:185, HLA-B*07:186, HLA-B*07:187, HLA-B*07:188, HLA-B*07:189, HLA-B*07:18:01, HLA-B*07:18:02, HLA-B*07:19, HLA-B*07:190, HLA-B*07:191, HLA-B*07:192, HLA-B*07:193, HLA-B*07:194, HLA-B*07:195, HLA-B*07:196, HLA-B*07:197, HLA-B*07:198, HLA-B*07:199, HLA-B*07:20, HLA-B*07:200, HLA-B*07:201, HLA-B*07:202, HLA-B*07:203, HLA-B*07:204, HLA-B*07:205, HLA-B*07:206, HLA-B*07:207, HLA-B*07:208, HLA-B*07:209, HLA-B*07:21, HLA-B*07:210, HLA-B*07:211, HLA-B*07:212, HLA-B*07:213, HLA-B*07:214, HLA-B*07:215, HLA-B*07:216, HLA-B*07:217, HLA-B*07:218, HLA-B*07:219, HLA-B*07:220, HLA-B*07:221, HLA-B*07:222, HLA-B*07:223, HLA-B*07:224, HLA-B*07:225, HLA-B*07:226, HLA-B*07:227, HLA-B*07:228:01, HLA-B*07:228:02, HLA-B*07:229, HLA-B*07:22:01, HLA-B*07:22:02, HLA-B*07:23, HLA-B*07:230, HLA-B*07:231, HLA-B*07:232, HLA-B*07:233, HLA-B*07:234, HLA-B*07:235, HLA-B*07:236, HLA-B*07:237, HLA-B*07:238, HLA-B*07:239, HLA-B*07:24, HLA-B*07:240, HLA-B*07:241, HLA-B*07:242, HLA-B*07:243, HLA-B*07:244, HLA-B*07:245, HLA-B*07:246, HLA-B*07:247, HLA-B*07:248, HLA-B*07:249, HLA-B*07:25, HLA-B*07:250, HLA-B*07:251, HLA-B*07:252, HLA-B*07:253, HLA-B*07:254, HLA-B*07:255, HLA-B*07:256, HLA-B*07:257, HLA-B*07:258, HLA-B*07:259, HLA-B*07:26, HLA-B*07:260, HLA-B*07:261, HLA-B*07:262, HLA-B*07:263, HLA-B*07:264, HLA-B*07:265, HLA-B*07:266, HLA-B*07:267, HLA-B*07:268, HLA-B*07:269, HLA-B*07:27, HLA-B*07:270, HLA-B*07:271, HLA-B*07:272, HLA-B*07:273, HLA-B*07:274, HLA-B*07:275, HLA-B*07:276:01, HLA-B*07:276:02, HLA-B*07:277, HLA-B*07:278, HLA-B*07:279, HLA-B*07:28, HLA-B*07:280, HLA-B*07:281, HLA-B*07:282, HLA-B*07:283, HLA-B*07:284, HLA-B*07:285, HLA-B*07:286, HLA-B*07:287, HLA-B*07:288, HLA-B*07:289, HLA-B*07:29, HLA-B*07:290, HLA-B*07:291, HLA-B*07:292, HLA-B*07:293, HLA-B*07:294, HLA-B*07:295, HLA-B*07:296, HLA-B*07:297, HLA-

B*07:298, HLA-B*07:299, HLA-B*07:30, HLA-B*07:300, HLA-B*07:301, HLA-B*07:302, HLA-B*07:303:01, HLA-B*07:303:02, HLA-B*07:304, HLA-B*07:305, HLA-B*07:306, HLA-B*07:307, HLA-B*07:308, HLA-B*07:309, HLA-B*07:31, HLA-B*07:310, HLA-B*07:311, HLA-B*07:312, HLA-B*07:313, HLA-B*07:314, HLA-B*07:315, HLA-B*07:316, HLA-B*07:317, HLA-B*07:318, HLA-B*07:319, HLA-B*07:32, HLA-B*07:320, HLA-B*07:321, HLA-B*07:322, HLA-B*07:323, HLA-B*07:324, HLA-B*07:325, HLA-B*07:326, HLA-B*07:327, HLA-B*07:328, HLA-B*07:329, HLA-B*07:330, HLA-B*07:331, HLA-B*07:332, HLA-B*07:333, HLA-B*07:334, HLA-B*07:335, HLA-B*07:336, HLA-B*07:337, HLA-B*07:338, HLA-B*07:339, HLA-B*07:33:01, HLA-B*07:33:02, HLA-B*07:33:03, HLA-B*07:34, HLA-B*07:340, HLA-B*07:341, HLA-B*07:342, HLA-B*07:343, HLA-B*07:344, HLA-B*07:345, HLA-B*07:346, HLA-B*07:347, HLA-B*07:348, HLA-B*07:349, HLA-B*07:35, HLA-B*07:350, HLA-B*07:351, HLA-B*07:352, HLA-B*07:353, HLA-B*07:354, HLA-B*07:355, HLA-B*07:356, HLA-B*07:357, HLA-B*07:358, HLA-B*07:36, HLA-B*07:37:01, HLA-B*07:37:02, HLA-B*07:38, HLA-B*07:39, HLA-B*07:40, HLA-B*07:41, HLA-B*07:42, HLA-B*07:43, HLA-B*07:44, HLA-B*07:45, HLA-B*07:46, HLA-B*07:47, HLA-B*07:48, HLA-B*07:49, HLA-B*07:50, HLA-B*07:51, HLA-B*07:52, HLA-B*07:53, HLA-B*07:54, HLA-B*07:55, HLA-B*07:56:01, HLA-B*07:56:02, HLA-B*07:57, HLA-B*07:58, HLA-B*07:59, HLA-B*07:60, HLA-B*07:61, HLA-B*07:62, HLA-B*07:63, HLA-B*07:64, HLA-B*07:65, HLA-B*07:66, HLA-B*07:67, HLA-B*07:68:01, HLA-B*07:68:02, HLA-B*07:68:03, HLA-B*07:69, HLA-B*07:70, HLA-B*07:71, HLA-B*07:72, HLA-B*07:73, HLA-B*07:74, HLA-B*07:75:01:01, HLA-B*07:75:01:02, HLA-B*07:76, HLA-B*07:77, HLA-B*07:78, HLA-B*07:79, HLA-B*07:80, HLA-B*07:81, HLA-B*07:82, HLA-B*07:83, HLA-B*07:84, HLA-B*07:85:01, HLA-B*07:85:02, HLA-B*07:86, HLA-B*07:87, HLA-B*07:88, HLA-B*07:89, HLA-B*07:90, HLA-B*07:91, HLA-B*07:92, HLA-B*07:93, HLA-B*07:94, HLA-B*07:95, HLA-B*07:96:01, HLA-B*07:96:02, HLA-B*07:97, HLA-B*07:98 и HLA-B*07:99.

II.D.2.b. Аллели HLA-B*18 и их комплексы

В некоторых вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*18. В определенных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-B*18 и эпитоп MART1, описанные в данном документе, *например*, эпитоп, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 53. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*18:01. В конкретных вариантах осуществления комплекс включает аллель HLA-B * 18: 01 и эпитоп MART1, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*18. В определенных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-B*18 и эпитоп MAGE-A3, описанные в данном документе, *например*, эпитоп, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 54. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B представляет собой аллель HLA-B*18:01. В конкретных вариантах осуществления комплекс включает аллель HLA-B * 18: 01 и эпитоп MAGE-A3, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 54.

В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B выбирают из группы, состоящей из HLA-B*18:01:01:01, HLA-B*18:01:01:02, HLA-B*18:01:01:03, HLA-B*18:01:01:04, HLA-B*18:01:01:05, HLA-B*18:01:01:06, HLA-B*18:01:01:07, HLA-B*18:01:01:08, HLA-B*18:01:01:09, HLA-B*18:01:01:10, HLA-B*18:01:01:11, HLA-B*18:01:01:12, HLA-B*18:01:01:13, HLA-B*18:01:01:14, HLA-B*18:01:01:15, HLA-B*18:01:01:16, HLA-B*18:01:01:17, HLA-B*18:01:01:18, HLA-B*18:01:01:19, HLA-B*18:01:02, HLA-B*18:01:03, HLA-B*18:01:04, HLA-B*18:01:05, HLA-B*18:01:06, HLA-B*18:01:07, HLA-B*18:01:08, HLA-B*18:01:09, HLA-B*18:01:10, HLA-B*18:01:11, HLA-B*18:01:12, HLA-B*18:01:13, HLA-B*18:01:14, HLA-B*18:01:15, HLA-B*18:01:16, HLA-B*18:01:17, HLA-B*18:01:18, HLA-B*18:01:19, HLA-B*18:01:20, HLA-B*18:01:21, HLA-B*18:01:22, HLA-B*18:01:23, HLA-B*18:01:24, HLA-B*18:01:25, HLA-B*18:01:26, HLA-B*18:01:27, HLA-B*18:01:28, HLA-B*18:01:29, HLA-B*18:01:30, HLA-B*18:01:31 и HLA-B*18:01:32.

В определенных вариантах осуществления аллель HLA-B выбирают из группы, состоящей из HLA-B*18:02, HLA-B*18:03:01, HLA-B*18:03:02, HLA-B*18:04:01, HLA-B*18:04:02, HLA-B*18:05:01:01, HLA-B*18:05:01:02, HLA-B*18:06, HLA-B*18:07:01, HLA-B*18:07:02, HLA-B*18:08, HLA-B*18:09, HLA-B*18:10, HLA-B*18:100, HLA-B*18:101, HLA-B*18:102, HLA-B*18:103, HLA-B*18:104, HLA-B*18:105, HLA-B*18:106, HLA-B*18:107, HLA-B*18:108, HLA-B*18:109, HLA-B*18:11, HLA-B*18:110, HLA-B*18:111, HLA-B*18:112, HLA-B*18:113, HLA-B*18:114, HLA-B*18:115, HLA-B*18:116, HLA-B*18:117, HLA-B*18:118, HLA-B*18:119, HLA-B*18:120, HLA-B*18:121, HLA-B*18:122, HLA-B*18:123, HLA-B*18:124, HLA-B*18:125, HLA-B*18:126, HLA-B*18:127, HLA-B*18:128, HLA-B*18:129, HLA-B*18:12:01, HLA-B*18:12:02, HLA-B*18:13, HLA-B*18:130, HLA-B*18:131:01:01, HLA-B*18:131:01:02, HLA-B*18:132, HLA-B*18:133, HLA-B*18:134, HLA-B*18:135, HLA-B*18:136, HLA-B*18:137, HLA-B*18:138N, HLA-B*18:139, HLA-B*18:14, HLA-B*18:140, HLA-B*18:141, HLA-B*18:142, HLA-B*18:143, HLA-B*18:144, HLA-B*18:145, HLA-B*18:146, HLA-B*18:147, HLA-B*18:148, HLA-B*18:149, HLA-B*18:15, HLA-B*18:150, HLA-B*18:151, HLA-B*18:152, HLA-B*18:153, HLA-B*18:154N, HLA-B*18:155, HLA-B*18:156:01:01, HLA-B*18:156:01:02, HLA-B*18:157:01:01, HLA-

B*18:157:01:02, HLA-B*18:158, HLA-B*18:159, HLA-B*18:160, HLA-B*18:161, HLA-B*18:17N, HLA-B*18:18:01:01, HLA-B*18:18:01:02, HLA-B*18:19, HLA-B*18:20, HLA-B*18:21, HLA-B*18:22, HLA-B*18:23N, HLA-B*18:24, HLA-B*18:25, HLA-B*18:26, HLA-B*18:27, HLA-B*18:28, HLA-B*18:29, HLA-B*18:30, HLA-B*18:31, HLA-B*18:32, HLA-B*18:33, HLA-B*18:34, HLA-B*18:35, HLA-B*18:36, HLA-B*18:37:01, HLA-B*18:37:02, HLA-B*18:38, HLA-B*18:39, HLA-B*18:40, HLA-B*18:41, HLA-B*18:42, HLA-B*18:43, HLA-B*18:44:01, HLA-B*18:44:02, HLA-B*18:45, HLA-B*18:46, HLA-B*18:47, HLA-B*18:48, HLA-B*18:49, HLA-B*18:50, HLA-B*18:51, HLA-B*18:52, HLA-B*18:53, HLA-B*18:54, HLA-B*18:55, HLA-B*18:56, HLA-B*18:57:01, HLA-B*18:57:02, HLA-B*18:58, HLA-B*18:59, HLA-B*18:60, HLA-B*18:61, HLA-B*18:62, HLA-B*18:63, HLA-B*18:64, HLA-B*18:65, HLA-B*18:66, HLA-B*18:67, HLA-B*18:68, HLA-B*18:69, HLA-B*18:70, HLA-B*18:71, HLA-B*18:72:01, HLA-B*18:72:02, HLA-B*18:72:03, HLA-B*18:73, HLA-B*18:74N, HLA-B*18:75, HLA-B*18:76, HLA-B*18:77, HLA-B*18:78, HLA-B*18:79, HLA-B*18:80, HLA-B*18:81, HLA-B*18:82, HLA-B*18:83, HLA-B*18:84, HLA-B*18:85, HLA-B*18:86, HLA-B*18:87, HLA-B*18:88, HLA-B*18:89, HLA-B*18:90, HLA-B*18:91, HLA-B*18:92, HLA-B*18:93, HLA-B*18:94N, HLA-B*18:95, HLA-B*18:96, HLA-B*18:97, HLA-B*18:98 и HLA-B*18:99.

II.D.3. Аллели HLA-C и их комплексы

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к комплексу, содержащему молекулу HLA класса I и эпитоп, при этом молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C, а эпитоп представляет собой описанный в данном документе эпитоп тирозиназы. В определенных вариантах осуществления эпитоп тирозиназы содержит, состоит или по существу состоит из SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления аллель HLA-C, выбранный из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C представляет собой аллель HLA-C*05:01. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C представляет собой аллель HLA-C*05:03. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C представляет собой аллель HLA-C*05:04. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C представляет собой аллель HLA-C*05:05. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C представляет собой аллель HLA-C*05:06.

В определенных вариантах осуществления комплекс содержит аллель HLA-C*05 и эпитоп тирозиназы, описанные в данном документе, *например*, эпитоп, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 51. В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C представляет собой аллель HLA-C*05:01. В конкретных вариантах

осуществления комплекс включает аллель HLA-C*05:01 и эпитоп тирозиназы, содержащий, состоящий из или состоящий по существу из SEQ ID NO: 51.

В определенных вариантах осуществления аллель HLA-C выбирают из группы, состоящей из HLA-C*05:01:01:01, HLA-C*05:01:01:02, HLA-C*05:01:01:03, HLA-C*05:01:01:04, HLA-C*05:01:01:05, HLA-C*05:01:01:06, HLA-C*05:01:01:07, HLA-C*05:01:01:08, HLA-C*05:01:01:09, HLA-C*05:01:01:10, HLA-C*05:01:01:11, HLA-C*05:01:01:12, HLA-C*05:01:01:13, HLA-C*05:01:01:14, HLA-C*05:01:01:15, HLA-C*05:01:01:16, HLA-C*05:01:02, HLA-C*05:01:03, HLA-C*05:01:04, HLA-C*05:01:05, HLA-C*05:01:06, HLA-C*05:01:07, HLA-C*05:01:08, HLA-C*05:01:09, HLA-C*05:01:10, HLA-C*05:01:11, HLA-C*05:01:12, HLA-C*05:01:13, HLA-C*05:01:14, HLA-C*05:01:15, HLA-C*05:01:16, HLA-C*05:01:17, HLA-C*05:01:18, HLA-C*05:01:19, HLA-C*05:01:20, HLA-C*05:01:21, HLA-C*05:01:22, HLA-C*05:01:23, HLA-C*05:01:24, HLA-C*05:01:25, HLA-C*05:01:26, HLA-C*05:01:27, HLA-C*05:01:28, HLA-C*05:01:29, HLA-C*05:01:30, HLA-C*05:01:31, HLA-C*05:01:32, HLA-C*05:01:33, HLA-C*05:01:34, HLA-C*05:01:35, HLA-C*05:01:36, HLA-C*05:01:37, HLA-C*05:01:38, HLA-C*05:01:39, HLA-C*05:01:40, HLA-C*05:01:41, HLA-C*05:01:42, HLA-C*05:01:43, HLA-C*05:01:44, HLA-C*05:01:45, HLA-C*05:03, HLA-C*05:04:01, HLA-C*05:04:02, HLA-C*05:05:01, HLA-C*05:05:02, HLA-C*05:06, HLA-C*05:07N, HLA-C*05:08, HLA-C*05:09:01, HLA-C*05:09:02, HLA-C*05:09:03, HLA-C*05:10, HLA-C*05:100, HLA-C*05:101, HLA-C*05:102, HLA-C*05:103:01, HLA-C*05:103:02, HLA-C*05:104, HLA-C*05:105, HLA-C*05:106:01, HLA-C*05:106:02, HLA-C*05:107, HLA-C*05:108, HLA-C*05:109, HLA-C*05:11, HLA-C*05:110, HLA-C*05:111, HLA-C*05:112, HLA-C*05:113N, HLA-C*05:114, HLA-C*05:115, HLA-C*05:116, HLA-C*05:117, HLA-C*05:118, HLA-C*05:119, HLA-C*05:12, HLA-C*05:120, HLA-C*05:121, HLA-C*05:122, HLA-C*05:123, HLA-C*05:124, HLA-C*05:125, HLA-C*05:126, HLA-C*05:127, HLA-C*05:128N, HLA-C*05:129, HLA-C*05:13, HLA-C*05:130, HLA-C*05:131, HLA-C*05:132, HLA-C*05:133, HLA-C*05:134, HLA-C*05:135, HLA-C*05:136, HLA-C*05:137, HLA-C*05:138, HLA-C*05:139, HLA-C*05:14, HLA-C*05:140, HLA-C*05:141, HLA-C*05:142, HLA-C*05:143, HLA-C*05:144, HLA-C*05:145, HLA-C*05:146, HLA-C*05:147, HLA-C*05:148, HLA-C*05:149, HLA-C*05:15, HLA-C*05:150, HLA-C*05:151, HLA-C*05:152, HLA-C*05:153N, HLA-C*05:154N, HLA-C*05:155, HLA-C*05:156, HLA-C*05:157, HLA-C*05:158, HLA-C*05:159, HLA-C*05:16, HLA-C*05:160, HLA-C*05:161, HLA-C*05:162, HLA-C*05:163, HLA-C*05:164, HLA-C*05:165, HLA-C*05:166, HLA-C*05:167, HLA-C*05:168, HLA-C*05:169N, HLA-C*05:17, HLA-C*05:170, HLA-C*05:171:01:01, HLA-C*05:171:01:02, HLA-C*05:172, HLA-C*05:173, HLA-C*05:174, HLA-C*05:175N, HLA-C*05:176, HLA-C*05:177, HLA-C*05:178, HLA-C*05:179, HLA-

C*05:180N, HLA-C*05:181, HLA-C*05:182, HLA-C*05:183, HLA-C*05:184, HLA-C*05:185, HLA-C*05:186, HLA-C*05:187, HLA-C*05:188, HLA-C*05:189, HLA-C*05:18:01, HLA-C*05:18:02, HLA-C*05:18:03, HLA-C*05:18:04, HLA-C*05:18:05, HLA-C*05:19, HLA-C*05:190, HLA-C*05:191, HLA-C*05:192, HLA-C*05:193, HLA-C*05:194, HLA-C*05:195, HLA-C*05:196, HLA-C*05:197, HLA-C*05:198, HLA-C*05:199, HLA-C*05:20, HLA-C*05:200, HLA-C*05:201, HLA-C*05:202Q, HLA-C*05:203, HLA-C*05:21, HLA-C*05:22:01, HLA-C*05:22:02, HLA-C*05:23, HLA-C*05:24, HLA-C*05:25, HLA-C*05:26, HLA-C*05:27, HLA-C*05:28, HLA-C*05:29:01, HLA-C*05:29:02, HLA-C*05:30, HLA-C*05:31, HLA-C*05:32, HLA-C*05:33, HLA-C*05:34, HLA-C*05:35, HLA-C*05:36, HLA-C*05:37, HLA-C*05:38, HLA-C*05:39, HLA-C*05:40, HLA-C*05:41, HLA-C*05:42, HLA-C*05:43, HLA-C*05:44:01, HLA-C*05:44:02, HLA-C*05:45, HLA-C*05:46, HLA-C*05:47, HLA-C*05:48N, HLA-C*05:49, HLA-C*05:50, HLA-C*05:51Q, HLA-C*05:52, HLA-C*05:53, HLA-C*05:54, HLA-C*05:55, HLA-C*05:56, HLA-C*05:57, HLA-C*05:58:01, HLA-C*05:58:02, HLA-C*05:58:03, HLA-C*05:58:04, HLA-C*05:59, HLA-C*05:60, HLA-C*05:61, HLA-C*05:62, HLA-C*05:63, HLA-C*05:64:01, HLA-C*05:64:02, HLA-C*05:65, HLA-C*05:66, HLA-C*05:67, HLA-C*05:68, HLA-C*05:69, HLA-C*05:70, HLA-C*05:71, HLA-C*05:72, HLA-C*05:73, HLA-C*05:74, HLA-C*05:75, HLA-C*05:76, HLA-C*05:77, HLA-C*05:78:01, HLA-C*05:78:02, HLA-C*05:79, HLA-C*05:80, HLA-C*05:81, HLA-C*05:82, HLA-C*05:83, HLA-C*05:84, HLA-C*05:85, HLA-C*05:86, HLA-C*05:87, HLA-C*05:88, HLA-C*05:89, HLA-C*05:90, HLA-C*05:91N, HLA-C*05:92N, HLA-C*05:93, HLA-C*05:94, HLA-C*05:95, HLA-C*05:96, HLA-C*05:97, HLA-C*05:98 и HLA-C*05:99N.

II.E. Клетки, экспрессирующие TCR

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к клеткам, содержащим описанную в данном документе молекулу нуклеиновой кислоты, описанный в данном документе вектор, описанный в данном документе рекомбинантный TCR, описанный в данном документе биспецифический TCR или любую их комбинацию. В настоящем изобретении можно применять любую клетку.

В некоторых вариантах осуществления указанная клетка экспрессирует CD3. Экспрессия CD3 может быть естественной, *например*, CD3 экспрессируется из последовательности нуклеиновой кислоты, которая эндогенно экспрессируется клеткой. Например, Т-клетки и естественные киллерные клетки (NK) естественным образом экспрессируют CD3. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную клетку. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка

представляет собой Т-клетку, выбранную из естественной киллерной Т-клетки (NKT) и врожденной лимфоидной клетки (ILC).

В некоторых вариантах осуществления Т-клетку выделяют из организма человека. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек представляет собой того же субъекта, который в конечном итоге получит терапию Т-клетками. В других вариантах осуществления субъект является субъектом-донором, причем субъект-донор не является тем же субъектом, который будет получать терапию Т-клетками.

В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой клетку, которая в природе не экспрессирует CD3, при этом клетка была модифицирована для экспрессии CD3. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка содержит трансген, кодирующий CD3, при этом трансген экспрессируется клеткой. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка содержит трансген, кодирующий белок, который активирует экспрессию эндогенного CD3 клеткой. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка содержит трансген, кодирующий белок или кДНК, который ингибирует ингибитор экспрессии CD3 в клетке. В некоторых вариантах осуществления трансген включен в геном клетки. В некоторых вариантах осуществления трансген не включен в геном клетки.

В некоторых вариантах осуществления клетку, которая модифицирована для экспрессии CD3, выделяют из организма человека. В некоторых вариантах осуществления субъект-человек представляет собой того же субъекта, который в конечном итоге получит клеточную терапию. В других вариантах осуществления субъект является субъектом-донором, при этом субъект-донор не является тем же субъектом, который будет получать клеточную терапию.

II.F. Вакцины

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к противораковой вакцине, содержащей пептид, содержащий аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина содержит пептид, который состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления указанная вакцина дополнительно содержит одно или большее количество вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления указанная вакцина дополнительно содержит один или большее количество дополнительных пептидов. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество дополнительных пептидов содержат один или большее количество дополнительных эпитопов.

III. Способы осуществления изобретения

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способам конструирования клетки, нацеливающейся на антиген. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способам обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека.

III.A. Способы лечения рака

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту молекулы нуклеиновой кислоты, описанной в данном документе, рекомбинантного TCR, описанного в данном документе, биспецифического TCR, описанного в данном документе, эпитопа, описанного в данном документе, или молекулы HLA класса I, описанной в данном документе, или вектора или клетки, содержащих любой из вышеперечисленных элементов.

В некоторых вариантах осуществления рак выбирают из группы, включающей меланому, рак костей, рак почки, рак предстательной железы, рак груди, рак толстой кишки, рак легких, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичек, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (МВКЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), трансформированную фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль спинного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, другие В-клеточные

злокачественные новообразования, а также комбинации указанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления рак является рефрактерным. В некоторых вариантах осуществления рак является распространенным. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим.

В некоторых вариантах осуществления посредством описанных в данном документе способов лечат рак у субъекта. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе способы снижают тяжесть одного или большего количества симптомов рака. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе способы уменьшают размер или количество опухоли, возникшей в результате злокачественного процесса. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе способы увеличивают общую выживаемость субъекта по сравнению с субъектом, который не получал лечение посредством описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе способы увеличивают выживаемость без прогрессирования у субъекта по сравнению с субъектом, который не получал лечение посредством описанных в данном документе способов. В некоторых вариантах осуществления применение описанных в данном документе способов приводит к частичному ответу у субъекта. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе способы приводят к полному ответу у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, относятся к лечению рака у субъекта, нуждающегося в этом, и включают введение указанному субъекту клетки, описанной в данном документе, при этом клетка содержит молекулу нуклеиновой кислоты, описанную в данном документе, вектор, описанный в данном документе, рекомбинантный TCR, описанный в данном документе и/или биспецифическое антитело, описанное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой Т-клетку. В некоторых вариантах осуществления указанную клетку модифицируют для экспрессии CD3.

В некоторых вариантах осуществления указанную клетку *например*, Т-клетку, получают от субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанную клетку *например*, Т-клетку, получают от донора, не являющегося субъектом.

В некоторых вариантах осуществления субъекта предварительно подготавливают перед введением клеток. Предварительная подготовка может включать в себя введение любого вещества, которое способствует функции и/или выживанию Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение субъекту

химиотерапии, цитокина, белка, малой молекулы или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение интерлейкина. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение циклофосфида, флударабина или обоих агентов. В некоторых вариантах осуществления предварительная подготовка включает введение витамина С, ингибитора АКТ, АТРА (везаноида, третиноина), рапамицина или любой их комбинации.

III.B. Способы конструирования клеток, нацеливающихся на антиген

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам конструирования клетки, нацеливающейся на антиген. В некоторых вариантах осуществления антиген выбирают из группы, состоящей из антигена тирозиназы, антигена MAGE-A1, антигена MART1, антигена MAGE-A3, антигена SSX и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает трансдукцию клетки молекулой нуклеиновой кислоты, описанной в данном документе, или вектором, описанным в данном документе. Клетка может быть любой клеткой, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой Т-клетку, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанную клетку модифицируют для экспрессии CD3, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанную клетку *например*, Т-клетку, получают от субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии. В некоторых вариантах осуществления указанную клетку получают от донора, отличного от субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии. В некоторых вариантах осуществления указанная клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную клетку.

III.C. Способы обогащения целевой популяции Т-клеток

Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает приведение в контакт Т-клеток с молекулой HLA класса I, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает приведение в контакт Т-клеток с APC, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных

связывать молекулу HLA класса I, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I до приведения в контакт.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает приведения в контакт Т-клеток *in vitro* с пептидом, при этом пептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает приведения в контакт Т-клеток *in vitro* с пептидом, при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I до приведения в контакт.

Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу выбора Т-клетки, способной нацеливаться на опухолевую клетку. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает приведения в контакт популяции выделенных Т-клеток *in vitro* с пептидом, при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления Т-клетку получают от субъекта-человека.

Т-клетки, полученные от субъекта-человека, могут быть любыми Т-клетками, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки, полученные от субъекта-человека, представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL).

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает введение субъекту-человеку обогащенных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления субъекта предварительно подготавливают перед введением клеток, как описано в данном документе.

Все различные аспекты, варианты осуществления и варианты, описанные в данном документе, могут быть объединены в любых без исключения вариациях.

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

В целом получив описание настоящего изобретения, дальнейшее понимание может быть достигнуто путем ознакомления с примерами, представленными в данном документе. Эти примеры предоставлены только в целях иллюстрации, и их не следует интерпретировать как ограничивающие.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 – Способы

Образцы клеток

Образцы периферической крови были взяты от здоровых доноров. Мононуклеарные клетки получали центрифугированием в градиенте плотности (Ficoll-Paque PLUS; GE Healthcare). K562 представляет собой линию эритролейкозных клеток с дефективной экспрессией HLA. T2 представляет собой линию гибридных клеток HLA-A*02:01⁺ Т-клеточного лейкоза/B-LCL. Jurkat 76 представляет собой линию клеток Т-клеточного лейкоза, лишенную экспрессии TCR и CD8. Клеточные линии K562, T2 и Jurkat 76 культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen). TIL, выделенные у пациента с метастатической меланомой, выращивали *in vitro*.

Тирозиназа: Клеточные линии Me275 и MCF7 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen). Клеточную линию Melme-3М выращивали в среде IMDM с добавлением 20% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen).

MAGE-A1: Клеточные линии Me275, SK-MEL-37 и SK-MEL-21 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen).

MART1: Клеточные линии A375 и SK-MEL-28 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen). Клеточную линию Malme-3М выращивали в среде IMDM с добавлением 20% FBS и 50 мкг/мл гентамицина.

MAGE-A3: Клеточные линии SK-MEL-28 и HEK293T выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen).

SSX2: Клеточные линии SK-MEL-21, SK-MEL-37 и SK-MEL-28 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 50 мкг/мл гентамицина (Invitrogen).

Пептиды

Синтетические пептиды растворяли до 50 мкг/мл в DMSO.

Тирозиназа: Применяли пептиды С*05:01-рестриктированной тирозиназы₁₄₆₀₋₄₆₈ (FQDYIKSYL; SEQ ID NO: 51) и HIV rev₆₇₋₇₅ (SAEPVPLQL; SEQ ID NO: 82) Пептид HIV rev₆₇₋₇₅ применяли в качестве отрицательного контроля.

MAGE-A1: Применяли пептиды В*07:02-рестриктированного MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ (RVRFFFPSL; SEQ ID NO: 52), NY-ESO-1₆₀₋₇₂ (APRGPHGGAASGL; SEQ ID NO: 83), EBV EBNA3A₃₇₉₋₃₈₇ (RPPIFIRRL; SEQ ID NO: 84), и HIV nef₁₂₈₋₁₃₇ (TPGPGVRYPL; SEQ ID NO: 85). Пептиды NY-ESO-1₆₀₋₇₂, EBV EBNA3A₃₇₉₋₃₈₇, и HIV nef₁₂₈₋₁₃₇ применяли в качестве отрицательного контроля.

MART1: Применяемые пептиды представляли собой 20-мерные перекрывающиеся пептиды для покрытия всего белка MART1 и В*18:01-рестриктированного MART1₂₅₋₃₃ (EEAAGIGIL; SEQ ID NO: 53), MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (MEVDPIGHL; SEQ ID NO: 54), и пептиды HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (FRDYVDRFYK; SEQ ID NO: 86). Пептиды MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ и HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ применяли в качестве отрицательного контроля.

MAGE-A3: Применяемые пептиды представляли собой пептиды В*18:01-рестриктированного MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (MEVDPIGHL; SEQ ID NO: 54), MART1₂₅₋₃₃ (EEAAGIGIL; SEQ ID NO: 53) и пептиды HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ (FRDYVDRFYK; SEQ ID NO: 86). Пептиды MART1₂₅₋₃₃ и HIV gag₁₆₁₋₁₇₀ применяли в качестве отрицательного контроля.

SSX2: Применяемые пептиды представляли собой пептиды А*02:01-рестриктированного SSX2₄₁₋₄₉ (KASEKIFYV; SEQ ID NO: 55), NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ (SLLMWITQV; SEQ ID NO: 87), и пептиды HTLV-1 tax₁₁₋₁₉ (LLFGYPVYV; SEQ ID NO: 88). Пептиды NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ и HTLV-1 tax₁₁₋₁₉ применяли в качестве отрицательного контроля.

Гены

Каждый из генов HLA С*05:01, В*07:02 и В*18:01, в применимых случаях, сливали с усеченной версией рецептора фактора роста нервов человека (ΔNGFR) через внутренний участок посадки рибосомы. ΔNGFR-трансдуцированные клетки выделяли с применением анти-NGFR. Полноразмерный ген тирозиназы клонировали из клеток SK-MEL-28 с помощью ОТ-ПЦР в соответствии с опубликованной последовательностью. Полноразмерный ген MART1 клонировали из клеток Malme-3М с помощью ОТ-ПЦР в соответствии с опубликованной последовательностью. Полноразмерный ген SSX2 клонировали из клеток SK-MEL-37 с помощью ОТ-ПЦР в соответствии с опубликованной последовательностью. Гены TCR клонировали с помощью 5'-быстрой амплификации концов кДНК (RACE) ПЦР с применением набора для амплификации кДНК SMARTer RACE (Takara Bio). Продукты 5'-RACE ПЦР клонировали в ретровирусный вектор и секвенировали. Все гены клонировали в ретровирусный вектор рМХ и трансдуцировали с применением ретровирусной системы на основе клеток 293GPG.

Трансфектанты

Клетки Jurkat 76/CD8 трансдуцировали отдельными генами TCRα и TCRβ. Трансфектанты TCR, полученные из Jurkat 76/CD8, очищали (чистота > 95%) с применением микрогранул CD3 (Miltenyi Biotec). Ранее сообщалось об искусственных APC на основе K562, индивидуально экспрессирующих различные гены HLA класса I в качестве единственного аллеля HLA в сочетании с CD80 и CD83. (Butler and Hirano, *Immunol. Rev.* 257:191-209 (2014); Hirano et al., *Clin. Cancer Res.* 12:2967-75 (2006)). PG13-производные ретровирусные супернатанты применяли для трансдукции генов TCR в первичных Т-клетках человека.

TransIT293 (Mirus Bio) применяли для трансфекции генов TCR в клеточную линию 293GPG.

Тирозиназа⁻ Клетки MCF7 ретровирусно трансдуцировали полноразмерным геном тирозиназы для генерирования клеток MCF7/тирозиназы. Экспрессию трансдуцированной тирозиназы оценивали с помощью проточной цитометрии после окрашивания антитирозиназным моноклональным антителом (mAb) (клон ERP10141; Abcam). **HLA-C*05:01⁻** Клетки Malme-3M и Me275 ретровирусно трансдуцировали HLA-C*05:01 для генерирования клеток Malme-3M/C*05:01 и Me275/C*05:01. Ген HLA-C*05:01 помечали геном Δ NGFR, как описано выше, а клетки Δ NGFR⁺ очищали (чистота > 95%) и применяли в последующих экспериментах. Ген Δ NGFR, взятый отдельно, трансдуцировали ретровирусом в качестве контроля.

MAGE-A1⁻ Клетки SK-MEL-21 ретровирусно трансдуцировали полноразмерным геном MAGE-A1 для генерирования клеток SK-MEK-21/MAGE-A1. Экспрессию трансдуцированного MAGE-A1 оценивали с помощью проточной цитометрии после окрашивания антителом анти-MAGE-A1 mAb (клон MA454; LifeSpan Biosciences). **HLA-B*07:02⁻** Клетки Me275 и SK-MEL-37 ретровирусно трансдуцировали HLA-B*07:02 для генерирования клеток Me275/B*07:02 и SK-MEL-37/B*07:02. Ген HLA-B*07:02 помечали геном Δ NGFR, как описано выше, а клетки Δ NGFR⁺ очищали (чистота > 95%) и применяли в последующих экспериментах. Ген Δ NGFR, взятый отдельно, трансдуцировали ретровирусом в качестве контроля.

MART1⁻ Клетки A375 ретровирусно трансдуцировали полноразмерным геном MART1 для генерирования клеток A375/MART1. Экспрессию трансдуцированного MART1 оценивали с помощью проточной цитометрии после окрашивания антителом анти-MART1 mAb (клон A103; Santa Cruz Biotechnology). **HLA-B*18:01⁻** Клетки Malme-3M, SK-MEL-28 и A375 ретровирусно трансдуцировали HLA-B*18:01 для генерирования клеток Malme-3M/B*18:01, SK-MEL-28/B*18:01 и A375/B*18:01. Ген HLA-B*18:01 помечали геном Δ NGFR, как описано выше, а клетки Δ NGFR⁺ очищали (чистота > 95%) и применяли в последующих экспериментах. Ген Δ NGFR, взятый отдельно, трансдуцировали ретровирусом в качестве контроля.

MAGE-A3⁻ Клетки HEK293T ретровирусно трансдуцировали полноразмерным геном MAGE-A3 для генерирования клеток HEK293T/MAGE-A3. Экспрессию MAGE-A3 в трансдуцированных клетках оценивали с помощью вестерн-блоттинга с поликлональным антителом анти-MAGE-A3 (pAb) (LifeSpan Biosciences). **HLA-B*18:01⁻** Клетки SK-MEL-28 и HEK293T ретровирусно трансдуцировали HLA-B*18:01 для генерирования клеток SK-MEL-28/B*18:01 и HEK293T/B*18:01. Ген HLA-B*18:01 помечали геном Δ NGFR, как

описано выше, а клетки ΔNGFR^+ очищали (чистота $> 95\%$) и применяли в последующих экспериментах. Ген ΔNGFR , взятый отдельно, трансдуцировали ретровирусом в качестве контроля.

SSX2⁻ Клетки SK-MEL-21 and SK-MEL-28 ретровирусно трансдуцировали полноразмерным геном SSX2 для генерирования клеток SK-MEL-21/SSX2 и SK-MEL-28/SSX2. Экспрессию SSX2 в трансдуцированных клетках оценивали с помощью вестерн-блоттинга с анти-SSX2 pAb (Thermo Fisher Scientific). **HLA-A*02:01⁻** Клетки SK-MEL-28 ретровирусно трансдуцировали HLA-A*02:01 для генерирования клеток SK-MEL-28/A*02:01.

Проточная цитометрия и сортировка клеток

Молекулы клеточной поверхности окрашивали PC5-конъюгированным анти-CD8 mAb (клон B9.11; Beckman Coulter), FITC-конъюгированным анти-NGFR (клон ME20.4; Biolegend) и APC/Cy7-конъюгированным анти-CD3 (клон UCHT1; Biolegend). Мертвые клетки выделяли с помощью набора LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain (Life Technologies). Для внутриклеточного окрашивания, клетки фиксировали и повышали проницаемость с применением набора Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences). Окрашенные клетки анализировали с помощью проточной цитометрии (BD Biosciences), а анализ данных выполняли с помощью FlowJo (Tree Star). Сортировку клеток проводили с применением FACS Aria II (BD Bioscience).

Анализ цитокинов ELISPOT

Анализ IFN- γ ELISPOT проводили, как описано ранее (см., например, публикации Kagoya et al., *Nat. Commun.* 9:1915 (2018); Anczurowski et al., *Sci. Rep.* 8:4804 (2018); а также Yamashita et al., *Nat Commun.* 8:15244 (2017)). Планшеты PVDF (Millipore, Бедфорд, штат Массачусетс) покрывали захватывающими mAb (1-D1K; MABTECH, Маримонт, штат Огайо), и Т-клетки инкубировали с 2×10^4 клеток-мишеней на лунку в присутствии или в отсутствие пептида в течение 20–24 часов при 37 °C. Затем планшеты промывали и инкубировали с детекторным mAb, конъюгированным с биотином (7-B6-1; MABTECH). Затем добавляли HRP-конъюгированный SA (Jackson ImmunoResearch), после чего проявлялись пятна IFN- γ . Реакцию останавливали, тщательно промывая холодной водопроводной водой. Планшеты ELISPOT сканировали и подсчитывали с помощью планшет-ридера ImmunoSpot и программного обеспечения ImmunoSpot версии 5.0 (Cellular Technology Limited, Шейкер-Хайтс, штат Огайо).

Увеличение количества CD8⁺ TIL в способ, специфический для HLA-рестриктивного пептида

Когда это было применимо, *например*, для MAGE-A3 TCR, CD8⁺ TIL очищали посредством отрицательной магнитной селекции с применением набора для выделения CD8⁺ Т-клеток (Miltenyi Biotec). В В*18:01-искусственные APC вводили 10 мкг/мл рестриктированных по классу I пептидов, представляющих интерес, в течение 6 часов. Затем искусственные APC облучали при 200 Гр, промывали и добавляли к TIL при соотношении эффектор/мишень (Е:Т) 20:1. Начиная со следующего дня, каждые три дня к культурам добавляли 10 МЕ/мл IL-2 (Novartis), 10 нг/мл IL-15 (Peprotech) и 30 нг/мл IL-21 (Peprotech).

Увеличение количества CD8⁺ Т-клеток, трансдуцированных клонированным TCR

CD3⁺ Т-клетки очищали посредством отрицательной магнитной селекции с применением набора для выделения Pan Т-клеток (Miltenyi Biotec). Очищенные Т-клетки стимулировали искусственным APC/mОКТ3, облученным 200 Гр при соотношении Е:Т, составляющим 20:1. Начиная со следующего дня, активированные Т-клетки ретровирусно трансдуцировали клонированными генами TCR посредством центрифугирования в течение 1 часа при 1000 g при 32 °С в течение 3 дней подряд. На следующий день к TCR-трансдуцированным Т-клеткам, добавляли 100 МЕ/мл IL-2 и 10 нг/мл IL-15. Питательную среду пополняли каждые 2-3 дня.

Продуцирование рHLA мультимеров на основе клеток млекопитающих

Ген HLA класса I с созревшей аффинностью конструировали так, чтобы он нес остаток Glu (E) вместо остатка Gln (Q) в положении 115 домена α2 и домена α3, полученного из гена K^b, вместо домена α3 HLA класса I. Путем слияния внеклеточного домена гена HLA класса I с созревшей аффинностью с гибким линкером Gly-Ser (GS), за которым следует 6х His-тег, получали растворимый ген Q^{115E}-K^b HLA класса I. Клетки HEK293T индивидуально трансдуцировали различными растворимыми генами Q^{115E}-K^b HLA класса I вместе с геном β2m с применением ретровирусной системы на основе клеток 293GPG. Стабильные клетки HEK293T, эктопически экспрессирующие растворимый ген Q^{115E}-K^b HLA класса I с созревшей аффинностью, выращивали до конfluence, а затем среду меняли. Спустя 48 часов кондиционированную среду собирали и сразу использовали или замораживали до момента использования. Супернатант, содержащий растворимый ген Q^{115E}-K^b HLA класса I, продуцируемый трансфектантами HEK293T, инкубировали со 100-1000 мкг/мл представляющего интерес пептида, рестриктированного по классу I, в течение ночи при 37 °С для обмена пептидов *in vitro*. Растворимый мономерный ген Q^{115E}-K^b класса I нагруженный пептидом, димеризовали с применением анти-His mAb (клон AD1.1.10; Abscam), конъюгированного с флуорохромом, таким как фикоэритрин (PE), в молярном соотношении 2:1 в течение 2 часов при комнатной температуре или в течение ночи при 4 °С. Концентрацию функциональных растворимых молекул Q^{115E}-K^b HLA класса I измеряли

с помощью специфического ИФА с применением анти-рап mAb класса I (клон W6/32, собственное производство) и биотинилированного анти-His-тег mAb (клон AD1.1.10, R&D systems) как захват и обнаружение Ab соответственно.

Окрашивание мультимера pHLA

Т клетки (1×10^5) инкубировали в течение 30 минут при 37 °С в присутствии 50 нМ дазатиниба (LC laboratories). Затем клетки промывали и инкубировали с 5-10 мкг/мл мультимера в течение 30 минут при комнатной температуре и добавляли R-фикоэритрин-конъюгированный Fab-фрагмент AffiniPure козьего антимышиного IgG1 (Jackson ImmunoResearch Laboratories) в течение 15 минут при 4 °С. Затем клетки промывали три раза и совместно окрашивали анти-CD8 mAb в течение 15 минут при 4 °С. Наконец, мертвые клетки выделяли с помощью набора LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stain.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 5.0e. Для того, чтобы определить, существенно ли различались две группы по заданной переменной, выполняли анализ t-критерия Уэлча (двусторонний). Значения $P < 0,05$ считались значимыми.

Пример 2 – TCR, специфичный для тирозиназы

Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TIL), выделяли у пациента с метастатической меланомой, затем поликлонально размножали *in vitro*, и исследовали их специфичность к тирозиназному антигену в отношении аллеля HLA-C*05:01. Комбинацию структурного анализа с применением мультимеров peptide/HLA (pHLA) и функционального анализа применяли для измерения антиген-специфических Т-клеточных ответов. Т-клетки окрашивали с использованием мультимера pHLA с пептидом тирозиназы 460-468 (Фиг. 1). TIL продемонстрировали положительную реакцию на мультимер C*05:01/тирозины 460-468. Мультимер-положительные Т-клетки секретируют детектируемый IFN-γ в способ, специфический для HLA-рестриктивного пептида, согласно анализу ELISPOT (Фиг. 2). Мультимер-положительные противоопухолевые Т-клетки собирали и их гены TCR молекулярно клонировали (Фиг. 3). Антигенную специфичность и функциональную реактивность клонированного TCR анализировали с помощью мультимерного окрашивания и анализа ELISPOT восстановленных TCR Т-клеток. При восстановлении на первичных Т-клетках, C*05:01/тирозины₄₆₀₋₄₆₈ TCR-трансдуцированные Т-клетки успешно окрашивались родственным мультимером (Фиг.4) и сильно реагировали с пептидом тирозиназы 460-468, представленным на поверхности молекулы C*05:01 (Фиг. 5) Важно отметить, что эти клетки были способны распознавать C*05:01-соответствующие опухолевые клетки, в которые не вводили пептиды, естественным образом

экспрессирующие ген тирозиназы. Несмотря на то, что линии клеток меланомы Malme-3M и Me275 отрицательны относительно C*05:01, они эндогенно экспрессируют ген тирозиназы. Когда молекулы C*05:01 экспрессировались эктопически, обе линии клеток меланомы успешно распознавались C*05:01/тирозилаза₄₆₀₋₄₆₈ TCR-трансдуцированными Т-клетками. Более того, клетки рака молочной железы MCF7, в которых тирозиназа эндогенно не экспрессируется, становились реактивными по отношению к C*05:01/тирозилаза₄₆₀₋₄₆₈, TCR-трансдуцированным Т-клеткам, когда трансдуцировался полноразмерный ген тирозиназы (Фиг. 6-8). Эти результаты четко демонстрируют, что C*05:01/тирозилаза₄₆₀₋₄₆₈ TCR-трансдуцированные Т-клетки были достаточно активными относительно распознавания опухолевых клеток и что клонированный C*05:01/тирозилаза₄₆₀₋₄₆₈ TCR был опухолерепактивным.

Пример 3 – MAGE-A1-специфический TCR

TIL выделяли у пациента с метастатической меланомой, затем поликлонально размножали *in vitro*, и исследовали их специфичность к антигену MAGE-A1 в отношении аллеля HLA-B*07:02. Т-клетки окрашивали с применением мультимера pHLA с пептидом MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ (Фиг. 9). TIL продемонстрировали положительную реакцию на мультимер B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇. Мультимер-положительные Т-клетки секретируют детектируемый IFN-γ в способ, специфический для HLA-рестриктированного пептида, согласно анализу ELISPOT (Фиг. 10).

Мультимер-положительные противоопухолевые Т-клетки собирали и их гены TCR молекулярно клонировали (Фиг. 11). Антигенную специфичность и функциональную реактивность клонированного TCR анализировали с помощью мультимерного окрашивания и анализа ELISPOT восстановленных TCR Т-клеток. При восстановлении на первичных Т-клетках, B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR-трансдуцированные Т-клетки успешно окрашивались родственным мультимером (Фиг.12) и сильно реагировали с пептидом MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇, представленным на поверхности молекулы B*07:02 (Фиг. 13) Важно отметить, что эти клетки были способны распознавать B*07:02-соответствующие опухолевые клетки, в которые не вводили пептиды, естественным образом экспрессирующие ген MAGE-A1. Несмотря на то, что обе линии клеток меланомы, Me275 и SK-MEL-37, являются отрицательными относительно B*07:02, они эндогенно экспрессируют ген MAGE-A1. Когда молекулы B*07:02 экспрессировались эктопически, обе линии клеток меланомы успешно распознавались B*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR-трансдуцированными Т-клетками. Более того, клетки рака молочной железы SK-MEL-21, в которых MAGE-A1 эндогенно не экспрессируется, становились реактивными по

отношению к В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR-трансдуцированным Т-клеткам, когда трансдуцировался полноразмерный ген MAGE-A1 (Фиг. 14-16). Эти результаты четко демонстрируют, что В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR-трансдуцированные Т-клетки были достаточно активными относительно распознавания опухолевых клеток и что клонированный В*07:02/MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇ TCR был опухолерепреактивным.

Применение недавно клонированных опухолерепреактивных В*07:02-рестриктивных генов MAGE-A1 TCR может расширить область применения генной терапии анти-MAGE-A1 TCR.

Пример 4 – MART1-специфический TCR

TIL выделяли у пациента с метастатической меланомой, затем поликлонально размножали *in vitro*, и исследовали их специфичность к антигену MART1 в отношении аллеля HLA-B*18:01. Поскольку получение мультимера pHLA требует применения пептида с известной точной последовательностью, непросто или непрактично проводить высокопроизводительный скрининг новых пептидов эпитопа с помощью стратегии, основанной на мультимерах pHLA. В дополнение к структурному анализу с применением мультимеров pHLA, функциональный анализ может применяться для определения антигенной специфичности Т-клеток. Авторы выполнили функциональные анализы с применением искусственных антигенпрезентирующих клеток (APC), которые могут поглощать и обрабатывать более длинные пептиды и представлять пептиды эпитопа через молекулы класса I в качестве клеток-стимуляторов. В HLA-B*18:01-искусственные APC вводили перекрывающиеся пептиды для покрытия всего белка MART1 (Таблица 5) и применяли в качестве стимуляторов в анализах цитокинов ELISPOT. После стимуляции В*18:01-искусственными APC, в которые вводили перекрывающиеся пептиды, производные от MART1, В*18:01⁺ TIL меланомы продемонстрировали положительные ответы на два соседних пептида с общей последовательностью₂₁YTAAEEAAGIGILTV₃₅ в анализе IFN-γ ELISPOT (Фиг. 17). Используя серию мутантных пептидов с делецией, авторы определили минимально необходимый пептидный эпитоп, ₂₅EEAAGIGIL₃₃ представленный молекулами В*18:01. Важно отметить, что мультимер В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ успешно окрашивал до 9,2% поликлонально размноженных TIL, что свидетельствует о том, что В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ Т-клетки были доминирующей популяцией TIL (Фиг. 18). Мультимер-положительные Т-клетки секретируют детектируемый IFN-γ в способ, специфический для HLA-рестриктивного пептида, согласно анализу ELISPOT (Фиг. 19).

Таблица 5. Перекрывающиеся пептиды, производные от MART1.

Положение	Пептидная последовательность	SEQ ID NO
1	MPREDANFIYGYPKKGHGHS	61
6	ANFIYGYPKKGHGHSYTTAE	62
11	GYPKKGHGHSYTTAEAAAGI	63
16	GHGHSYTTAEAAAGIGILTV	64
21	YTTAEAAAGIGILTVILGVL	65
26	EAAGIGILTVILGVLLLLIGC	66
31	GILTVILGVLLLLIGCWYCRR	67
36	ILGVLLLLIGCWYCRRRNGYR	68
41	LLIGCWYCRRRNGYRALMDK	69
46	WYCRRRNGYRALMDKSLHVG	70
51	RNGYRALMDKSLHVGTQCAL	71
56	ALMDKSLHVGTQCALTRRCP	72
61	SLHVGTQCALTRRCPQEGFD	73
66	TQCALTRRCPQEGFDHRDSK	74
71	TRRCPQEGFDHRDSKVSLQE	75
76	QEGFDHRDSKVSLQEKNCPE	76
81	HRDSKVSLQEKNCPEVVPNA	77
86	VSLQEKNCPEVVPNAPPAYE	78
91	KNCPEVVPNAPPAYEKL SAE	79
96	VVPNAPPAYEKL SAEQSPPP	80
99	NAPPAYEKL SAEQSPPPYSP	81

Мультимер-положительные противоопухолевые Т-клетки собирали и их гены TCR молекулярно клонировали (Фиг. 20). Антигенную специфичность и функциональную реактивность клонированного TCR анализировали с помощью мультимерного окрашивания и анализа ELISPOT восстановленных TCR Т-клеток. При восстановлении на первичных Т-клетках, В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR-трансдуцированные Т-клетки успешно окрашивались родственным мультимером (Фиг. 21) и сильно реагировали с пептидом MART1₂₅₋₃₃, представленным на поверхности молекулы В*18:01 (Фиг. 22) Важно отметить, что эти клетки были способны распознавать В*18:01-соответствующие опухолевые клетки, в которые не вводили пептиды, естественным образом экспрессирующие ген MART1. Несмотря на то, что обе линии клеток меланомы, Malme-3М и SK-MEL-28, являются

отрицательными относительно В*18:01, они эндогенно экспрессируют ген MART1. Когда молекулы В*18:01 экспрессировались эктопически, обе линии клеток меланомы успешно распознавались В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR-трансдуцированными Т-клетками. Более того, клетки меланомы А375, в которых отсутствует эндогенная экспрессия как В*18:01, так и MART1, становились реактивными по отношению к В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR-трансдуцированным Т-клеткам только когда трансдуцировались оба гена, В*18:01 и полноразмерный MART1 (но не отдельно один из генов) (Фиг. 23-25). Эти результаты четко демонстрируют, что В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR-трансдуцированные Т-клетки были достаточно активными относительно распознавания опухолевых клеток и что клонированный В*18:01/MART1₂₅₋₃₃ TCR был опухолереактивным.

Применение недавно клонированных опухолереактивных В*18:01-рестриктивных генов MART1 TCR может расширить область применения генной терапии анти-MART1 TCR, не ограничиваясь только HLA-A*02:01-позитивными пациентами с раком.

Пример 5 – MAGE-A3-специфический TCR

TIL выделяли у пациента с метастатической меланомой, затем поликлонально размножали *in vitro*, и исследовали их специфичность к антигену MAGE-A3 в отношении аллеля HLA-В*18:01. Т-клетки окрашивали с применением мультимера рHLA с пептидом MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆. Положительность относительно мультимера В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ для поликлонально размноженных TIL составляла только 0,04% до пептид-специфической стимуляции. Однако, когда TIL были слабо однократно стимулированы В*18:01-искусственными APC, в которые вводили пептид MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆, 5,5% TIL окрашивались родственным мультимером и секретировали IFN-γ в способ, специфический для В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ (Фиг. 26-27).

Мультимер-положительные противоопухолевые Т-клетки собирали и их гены TCR молекулярно клонировали (Фиг. 28). Антигенную специфичность и функциональную реактивность клонированного TCR анализировали с помощью мультимерного окрашивания и анализа ELISPOT восстановленных TCR Т-клеток. При восстановлении на первичных Т-клетках, В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR-трансдуцированные Т-клетки успешно окрашивались родственным мультимером (Фиг. 29) и сильно реагировали с пептидом MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆, представленным на поверхности молекулы В*18:01 (Фиг. 30). Важно отметить, что эти клетки были способны распознавать В*18:01-соответствующие опухолевые клетки, в которые не вводили пептиды, естественным образом экспрессирующие ген MAGE-A3. Несмотря на то, что клетки меланомы SK-MEL-28 являются отрицательными относительно В*18:01, они эндогенно экспрессируют ген

MAGE-A3. Когда молекулы В*18:01 экспрессировались эктопически, клетки меланомы успешно распознавались В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR-трансдуцированными Т-клетками. Более того, клетки меланомы НЕК293Т, в которых отсутствует эндогенная экспрессия как В*18:01, так и MAGE-A3, становились реактивными по отношению к В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR-трансдуцированным Т-клеткам только когда трансдуцировались оба гена, В*18:01 и полноразмерный MAGE-A3 (но не отдельно один из генов) (Фиг. 31--33). Эти результаты четко демонстрируют, что В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR-трансдуцированные Т-клетки были достаточно активными относительно распознавания опухолевых клеток и что клонированный В*18:01/MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆ TCR был опухолереактивным.

Применение недавно клонированных опухолереактивных генов В*18:01/MAGE-A3 TCR может расширить область применения генной терапии анти-MAGE-A3 TCR, не ограничиваясь только HLA-A*02:01-позитивными пациентами с раком.

Пример 6 – SSX2-специфический TCR

TIL выделяли у пациента с метастатической меланомой, затем поликлонально размножали *in vitro*, и исследовали их специфичность к антигену SSX2 в отношении аллеля HLA-A*02:01. Т-клетки окрашивали с применением мультимера pHLA с пептидом SSX2₄₁₋₄₉ (Фиг. 34). TIL продемонстрировали положительную реакцию на мультимер А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉. Мультимер-положительные Т-клетки секретировали детектируемый IFN-γ в способ, специфический для HLA-рестриктированного пептида, согласно анализу ELISPOT (Фиг. 35).

Мультимер-положительные противоопухолевые Т-клетки собирали и их гены TCR молекулярно клонировали (Фиг. 36). Антигенную специфичность и функциональную реактивность клонированного TCR анализировали с помощью мультимерного окрашивания и анализа ELISPOT восстановленных TCR Т-клеток. При восстановлении на первичных Т-клетках, А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR-трансдуцированные Т-клетки успешно окрашивались родственным мультимером (Фиг. 37) и сильно реагировали с пептидом SSX2₄₁₋₄₉, представленным на поверхности молекул А*02:01 (Фиг. 38). Важно отметить, что эти клетки были способны распознавать А*02:01-соответствующие опухолевые клетки, в которые не вводили пептиды, естественным образом экспрессирующие ген SSX2. Несмотря на то, что клетки меланомы SK-MEL-21 являются положительными относительно А*02:01, они эндогенно не экспрессируют ген SSX2. Когда ген SSX2 экспрессировался эктопически, клетки меланомы успешно распознавались А*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR-трансдуцированными Т-клетками. Более того, клетки меланомы SK-MEL-28, в которых отсутствует эндогенная экспрессия как А*02:01, так и SSX2, становились реактивными по отношению к

A*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR-трансдуцированным Т-клеткам только когда трансдуцировались оба гена, A*02:01 и полноразмерный SSX2 (но не отдельно один из генов) (Фиг. 39-41). Эти результаты четко демонстрируют, что A*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR-трансдуцированные Т-клетки были достаточно активными относительно распознавания опухолевых клеток и что клонированный A*02:01/SSX2₄₁₋₄₉ TCR был опухолереактивным.

Применение недавно клонированных A*02:01-рестриктивных генов SSX2 TCR может расширить область применения генной терапии анти-SSX2 TCR.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR – англ.: T cell receptor) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает целевой белок человека; и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, при этом вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR; причем:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («анти-тирозиназный TCR»), при этом анти-тирозиназный TCR перекрестно конкурирует за связывание с тирозиназой человека с эталонным анти-тирозинажным TCR, при этом эталонный анти-тирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A1 человека с эталонным анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MART1 человека с эталонным анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A3 человека с эталонным анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR перекрестно конкурирует за связывание с SSX2 человека с эталонным анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID

NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

2. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает целевой белок человека; и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, при этом вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR; причем:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («анти-тирозиназный TCR»), при этом анти-тирозиназный TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп тирозиназы человека, что и эталонный анти-тирозиназный TCR, при этом эталонный анти-тирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A1 человека, что и эталонный анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MART1 человека, что и эталонный анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A3 человека, что и эталонный анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп SSX2 человека, что и эталонный анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и

бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

3. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что:

- (a) антитирозиназный TCR связывается с эпитопом тирозиназы, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51;
- (b) анти-MAGE-A1 TCR связывается с эпитопом MAGE-A1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52;
- (c) анти-MART1 TCR связывается с эпитопом MART1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53;
- (d) анти-MAGE-A3 TCR связывается с эпитопом MAGE-A3, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54; или
- (e) анти-SSX2 TCR связывается с эпитопом SSX2, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55.

4. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 2 или п. 3, отличающаяся тем, что эпитоп находится в комплексе с молекулой HLA класса I.

5. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 4, отличающаяся тем, что молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F или HLA-G.

6. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 4, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02.

7. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 4-6, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*07:02, аллеля HLA-B*07:03, аллеля HLA-B*07:04, аллеля HLA-B*07:05 и аллеля HLA-B*07:06;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-A*02:01, аллеля HLA-A*02:02, аллеля HLA-A*02:03, аллеля HLA-A*02:04 и аллеля HLA-A*02:05.

8. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 4-7, отличающаяся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05:01;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07:02;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02:01.

9. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

10. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 9, отличающаяся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

11. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

12. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 11, отличающаяся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7;

- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

13. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-12, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 15;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 25;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45.

14. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-13, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48.

15. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-14, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16;

- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26;
 - (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36; или
 - (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46.
16. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-15, отличающаяся тем, что:
- (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9;
 - (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 19;
 - (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 29;
 - (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39; или
 - (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 49.
17. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-16, отличающаяся тем, что:
- (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1;
 - (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11;
 - (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21;
 - (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или
 - (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а варибельный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность варибельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.
18. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-17, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а вариабельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а вариабельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а вариабельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а вариабельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а вариабельный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

19. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-18, отличающаяся тем, что альфа-цепь дополнительно содержит константную область, причем указанная константная область отличается от эндогенной константной области альфа-цепи.

20. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-19, отличающаяся тем, что альфа-цепь дополнительно содержит константную область, при этом:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около

96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

21. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 19 или п. 20, отличающаяся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5

аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

22. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-21, отличающаяся тем, что бета-цепь дополнительно содержит константную область, причем указанная константная область отличается от эндогенной константной области бета-цепи.

23. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-22, отличающаяся тем, что бета-цепь дополнительно содержит константную область, и при этом:

(а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около

99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

24. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 22 или п. 23, отличающаяся тем, что:

(а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных замен относительно константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

25. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-24, отличающаяся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1;
 - (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11;
 - (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21;
 - (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31; или
 - (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41.
26. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 9-25, отличающаяся тем, что:
- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2;
 - (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12;
 - (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22;
 - (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или
 - (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.
27. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-26, отличающаяся тем, что вторая нуклеотидная последовательность представляет собой одну или большее количество киРНК, которые снижают экспрессию эндогенных TCR.
28. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 27, отличающаяся тем, что одна или большее количество киРНК комплементарны целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область эндогенных TCR.
29. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 27 или п. 28, отличающаяся тем, что одна или большее количество киРНК содержат одну или большее количество нуклеотидных последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 57-60.
30. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-29, отличающаяся тем, что вторая нуклеотидная последовательность кодирует Cas9.
31. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и при этом константная область

альфа-цепи, константная область бета-цепи или обе содержат аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или по меньшей мере 5 замен в целевой последовательности относительно соответствующей аминокислотной последовательности эндогенного TCR.

32. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-31.

33. Вектор по п. 32, который представляет собой вирусный вектор, вектор млекопитающих или бактериальный вектор.

34. Вектор по п. 32 или п. 33, который является ретровирусным вектором.

35. Вектор по любому из пп. 32-34, который выбирают из группы, состоящей из аденовирусного вектора, лентивирусного вектора, вектора вируса Сендай, бакуловирусного вектора, вектора вируса Эпштейна-Барр, паповавирусного вектора, вектора вируса осповакцины, вектора вируса простого герпеса, гибридного вектора и вектора аденоассоциированного вируса (AAV – англ.: adeno associated virus).

36. Вектор по любому из пп. 32-35, который представляет собой лентивирусный вектор.

37. Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть, содержащая переменный домен альфа-цепи рекомбинантного TCR или его антигенсвязывающей части по любому из пп. 9-31, и переменный домен бета-цепи рекомбинантного TCR или его антигенсвязывающей части по любому из пп. 9-31.

38. Рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть («рекомбинантный TCR»), которая специфически связывает целевой белок человека, при этом:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («анти-тирозиназный TCR»), при этом анти-тирозиназный TCR перекрестно конкурирует за связывание с тирозиназой человека с эталонным анти-тирозиназным TCR, при этом эталонный анти-тирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A1 человека с эталонным анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MART1 человека с эталонным

анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR перекрестно конкурирует за связывание с MAGE-A3 человека с эталонным анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR перекрестно конкурирует за связывание с SSX2 человека с эталонным анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

39. Рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть («рекомбинантный TCR»), которая специфически связывает целевой белок человека, при этом:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу («анти-тирозиназный TCR»), при этом анти-тирозиназный TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп тирозиназы человека, что и эталонный анти-тирозиназный TCR, при этом эталонный анти-тирозиназный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1 («анти-MAGE-A1 TCR»), при этом анти-MAGE-A1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A1 человека, что и эталонный анти-MAGE-A1 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1 («анти-MART1 TCR»), при этом анти-MART1 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MART1 человека, что и эталонный анти-MART1 TCR, при этом эталонный анти-MART1 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную

последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3 («анти-MAGE-A3 TCR»), при этом анти-MAGE-A3 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп MAGE-A3 человека, что и эталонный анти-MAGE-A3 TCR, при этом эталонный анти-MAGE-A3 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2 («анти-SSX2 TCR»), при этом анти-SSX2 TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп SSX2 человека, что и эталонный анти-SSX2 TCR, при этом эталонный анти-SSX2 TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

40. Рекомбинантный TCR по п. 38 или п. 39, отличающийся тем, что:

(a) анти tiroзиназный TCR связывается с эпитопом тирозиназы, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51;

(b) анти-MAGE-A1 TCR связывается с эпитопом MAGE-A1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52;

(c) анти-MART1 TCR связывается с эпитопом MART1, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53;

(d) анти-MAGE-A3 TCR связывается с эпитопом MAGE-A3, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54; или

(e) анти-SSX2 TCR связывается с эпитопом SSX2, состоящим из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55.

41. Рекомбинантный TCR по п. 39 или п. 40, отличающийся тем, что эпитоп находится в комплексе с молекулой HLA класса I.

42. Рекомбинантный TCR по п. 41, отличающийся тем, что молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F или HLA-G.

43. Рекомбинантный TCR по п. 41, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02.

44. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 41-43, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*07:02, аллеля HLA-B*07:03, аллеля HLA-B*07:04, аллеля HLA-B*07:05 и аллеля HLA-B*07:06;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-A*02:01 аллеля HLA-A*02:02, аллеля HLA-A*02:03, аллеля HLA-A*02:04 и аллеля HLA-A*02:05.

45. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 41-44, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-C*05:01;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*07:02;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-B*18:01; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а молекула HLA класса I представляет собой аллель HLA-A*02:01.

46. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 38-45, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически

связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

47. Рекомбинантный TCR по п. 46, отличающийся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

48. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 38-45, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывается с целевым белком человека, содержит альфа-цепь и бета-цепь; при этом альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; при этом бета-цепь содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и при этом:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 20;

- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 30;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 40; или
- (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 50.

49. Рекомбинантный TCR по п. 48, отличающийся тем, что:

- (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 7;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 17;
- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 27;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 37; или
- (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 47.

50. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что:

- (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 15;
- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 25;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 35; или
- (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 45.

51. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-50, отличающийся тем, что:

- (а) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 18;
- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 28;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 38; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR1 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 48.

52. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-51, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 26;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 36; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 46.

53. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-52, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 9;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 19;

(c) целевой белок человека представляет собой MART1, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 29;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 39; или

(e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а CDR2 бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 49.

54. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-53, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11;

- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или
- (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а переменный домен альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

55. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-54, отличающийся тем, что:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12;
- (с) целевой белок человека представляет собой MART1, а переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или
- (е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а переменный домен бета-цепи содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующую в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

56. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-55, отличающийся тем, что альфа-цепь дополнительно содержит константную область, при этом:

- (a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 1;
- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере

около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 21;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 31; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 41.

57. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 9-54, отличающийся тем, что бета-цепь дополнительно содержит константную область, при этом:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 2;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около

99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 12;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 22;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 32; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а константная область бета-цепи содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности последовательности с константной областью, присутствующей в аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 42.

58. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-57, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 1;

(b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 11;

(с) целевой белок человека представляет собой MART1, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 21;

(d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 31; или

(е) целевой белок человека представляет собой SSX2, а альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 41.

59. Рекомбинантный TCR по любому из пп. 46-58, отличающийся тем, что:

(a) целевой белок человека представляет собой тирозиназу, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2;

- (b) целевой белок человека представляет собой MAGE-A1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12;
- (c) целевой белок человека представляет собой MART1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 22;
- (d) целевой белок человека представляет собой MAGE-A3, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 32; или
- (e) целевой белок человека представляет собой SSX2, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 42.

60. Биспецифический TCR, содержащий первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, при этом первый антигенсвязывающий домен содержит TCR или его антигенсвязывающую часть по п. 37 или рекомбинантный TCR по любому из пп. 38-59.

61. Биспецифический TCR по п. 60, отличающийся тем, что первый антигенсвязывающий домен содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент («scFv»).

62. Биспецифический TCR по п. 60 или п. 61, отличающийся тем, что второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессируемым на поверхности Т-клетки.

63. Биспецифический TCR по любому из пп. 60-62, отличающийся тем, что второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD3.

64. Биспецифический TCR по любому из пп. 60-63, отличающийся тем, что второй антигенсвязывающий домен содержит ScFv.

65. Биспецифический TCR по любому из пп. 60-64, отличающийся тем, что первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны или ассоциированы посредством ковалентной связи.

66. Биспецифический TCR по любому из пп. 60-65, отличающийся тем, что первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны посредством пептидной связи.

67. Клетка, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-31, вектор по любому из пп. 32-36, TCR по п. 37, рекомбинантный TCR по любому из пп. 38-59 или биспецифический TCR по любому из пп. 60-66.

68. Клетка по п. 67, которая дополнительно экспрессирует CD3.

69. Клетка по п. 67 или 68, выбранная из группы, состоящей из Т-клетки, естественной киллерной клетки (NK), естественной киллерной Т-клетки (NKT) или ILC-клетки (англ.: innate lymphoid cell).

70. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту клетки по любому из пп. 67-69.

71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что рак выбирают из группы, включающей меланому, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичек, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (МВКЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), трансформированную фолликулярную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль спинного мозга, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, другие В-клеточные злокачественные новообразования, а также комбинации указанных видов рака.

72. Способ по п. 70 или п. 71, отличающийся тем, что рак является рецидивирующим или рефрактерным.

73. Способ по любому из пп. 70-72, отличающийся тем, что рак является местнораспространенным.

74. Способ по любому из пп. 70-73, отличающийся тем, что рак является распространенным.

75. Способ по любому из пп. 70-74, отличающийся тем, что рак является метастатическим.

76. Способ по любому из пп. 70-75, отличающийся тем, что клетки получают от субъекта.

77. Способ по любому из пп. 70-76, отличающийся тем, что клетки получают от донора, отличного от субъекта.

78. Способ по любому из пп. 70-77, отличающийся тем, что субъекта предварительно подготавливают перед введением клеток.
79. Способ по любому из пп. 68-78, отличающийся тем, что предварительная подготовка включает введение субъекту химиотерапии, цитокина, белка, малой молекулы или любой их комбинации.
80. Способ по пп. 78 или п. 79, отличающийся тем, что предварительная подготовка включает введение субъекту интерлейкина.
81. Способ по любому из пп. 78-80, отличающийся тем, что предварительная подготовка включает введение IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 или любой их комбинации.
82. Способ по любому из пп. 78-81, отличающийся тем, что предварительная подготовка включает введение агента для предварительной подготовки, выбранного из группы, состоящей из циклофосфамида, флударабина, витамина С, ингибитора АКТ, АТРА, рапамицина или любой их комбинации.
83. Способ по любому из пп. 78-82, отличающийся тем, что предварительная подготовка включает введение циклофосфамида, флударабина или обоих препаратов.
84. Способ конструирования нацеливающейся на антиген клетки, включающий трансдукцию клетки, собранной у субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии, молекулой нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-31 или вектором по любому из пп. 32-36.
85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что нацеливающаяся на антиген клетка дополнительно экспрессирует CD3.
86. Способ по п. 84 или п. 85, отличающийся тем, что клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную клетку (NK).
87. Молекула HLA класса I в комплексе с пептидом, при этом молекула HLA класса I содержит домен $\alpha 1$, домен $\alpha 2$, домен $\alpha 3$ и $\beta 2m$, и при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации.
88. Молекула HLA класса I по п. 87, которая представляет собой HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F или HLA-G.
89. Молекула HLA класса I по п. 87 или п. 88, отличающаяся тем, что:
- (a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-C;
 - (b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B;

(с) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B;

(d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B; или

(е) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-A.

90. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-89, отличающаяся тем, что:

(a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-C*05;

(b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*07;

(с) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18;

(d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18; или

(е) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-A*02.

91. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-90, отличающаяся тем, что:

(a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-C*05:01, аллеля HLA-C*05:03, аллеля HLA-C*05:04, аллеля HLA-C*05:05 и аллеля HLA-C*05:06;

(b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*07:02, аллеля HLA-B*07:03, аллеля HLA-B*07:04, аллеля HLA-B*07:05 и аллеля HLA-B*07:06;

(с) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05;

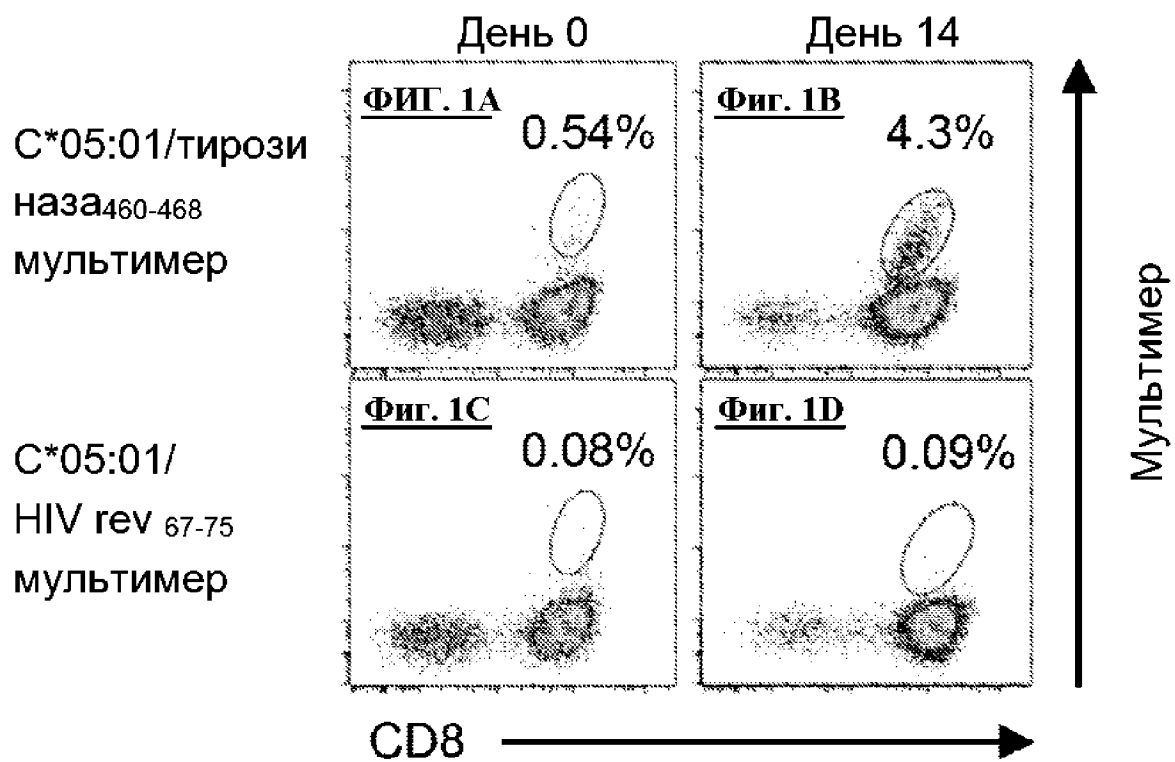
(d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-B*18:01, аллеля HLA-B*18:02, аллеля HLA-B*18:03, аллеля HLA-B*18:04 и аллеля HLA-B*18:05; или

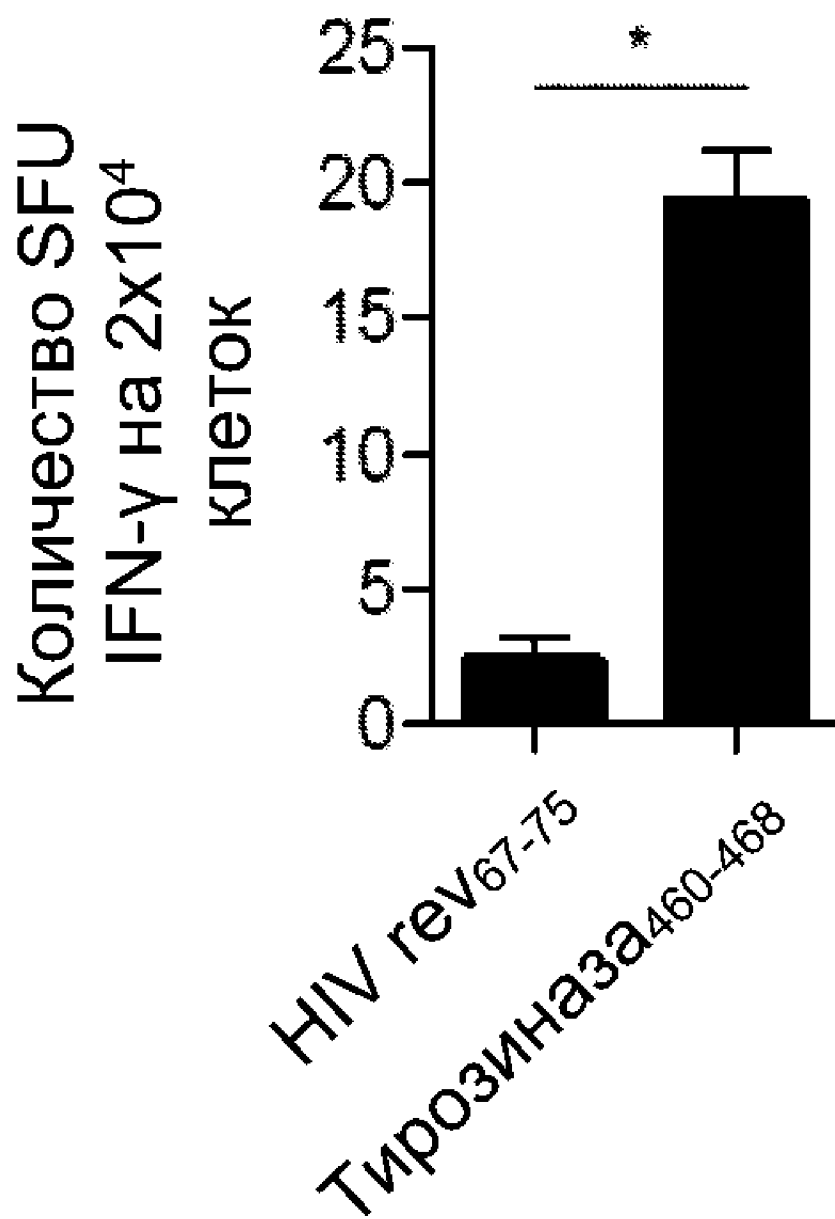
(е) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекулу HLA класса I выбирают из аллеля HLA-A*02:01, аллеля HLA-A*02:02, аллеля HLA-A*02:03, аллеля HLA-A*02:04 и аллеля HLA-A*02:05.

92. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-91, отличающаяся тем, что:

- (a) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 51, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-C*05:01;
 - (b) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 52, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*07:02;
 - (c) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 53, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18:01;
 - (d) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 54, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-B*18:01; или
 - (e) пептид состоит из аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 55, а молекула HLA класса I представляет собой HLA-A*02:01.
93. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-92, которая является мономером.
 94. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-92, которая является димером.
 95. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-92, которая является тримером.
 96. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-92, которая является тетрамером.
 97. Молекула HLA класса I по любому из пп. 87-92, которая является пентамером.
 98. Антигенпрезентирующая клетка (APC – англ.: antigen presenting cell), содержащая молекулу HLA класса I по любому из пп. 87-97.
 99. APC по п. 98, отличающаяся тем, что молекула HLA класса I экспрессируется на поверхности APC.
 100. Способ обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека, включающий приведение Т-клеток в контакт с молекулой HLA класса I по любому из пп. 87-97 или APC по п. 98 или п. 99, при этом после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса I, до приведения в контакт.
 101. Способ обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека, включающий приведение в контакт Т-клеток *in vitro* с пептидом; при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации; при этом после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных нацеливаться на опухолевую клетку, по сравнению с количеством Т-клеток, способных нацеливаться на опухолевую клетку, до приведения в контакт.
 102. Способ по п. 100 или п. 101, отличающийся тем, что Т-клетки, полученные от субъекта-человека, представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, (TIL – англ.: tumor infiltrating lymphocyte).

103. Способ лечения опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту обогащенных Т-клеток по п. 100 или п. 101.
104. Способ усиления опосредованного цитотоксическими Т-клетками нацеливания на раковые клетки у субъекта, страдающего раком, при этом указанный способ включает введение субъекту пептида, имеющего аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации.
105. Противораковая вакцина, содержащая пептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации.
106. Способ выбора Т-клетки, способной нацеливаться на опухолевую клетку, при этом указанный способ включает приведение в контакт популяции выделенных Т-клеток *in vitro* с пептидом, при этом указанный пептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 51, 52, 53, 54, 55 и любой их комбинации.
107. Способ по п. 106, отличающийся тем, что Т-клетки представляют собой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, (TIL).



Фиг. 2

Jurkat 76/CD8,
трансдуцированные
посредством

Нет

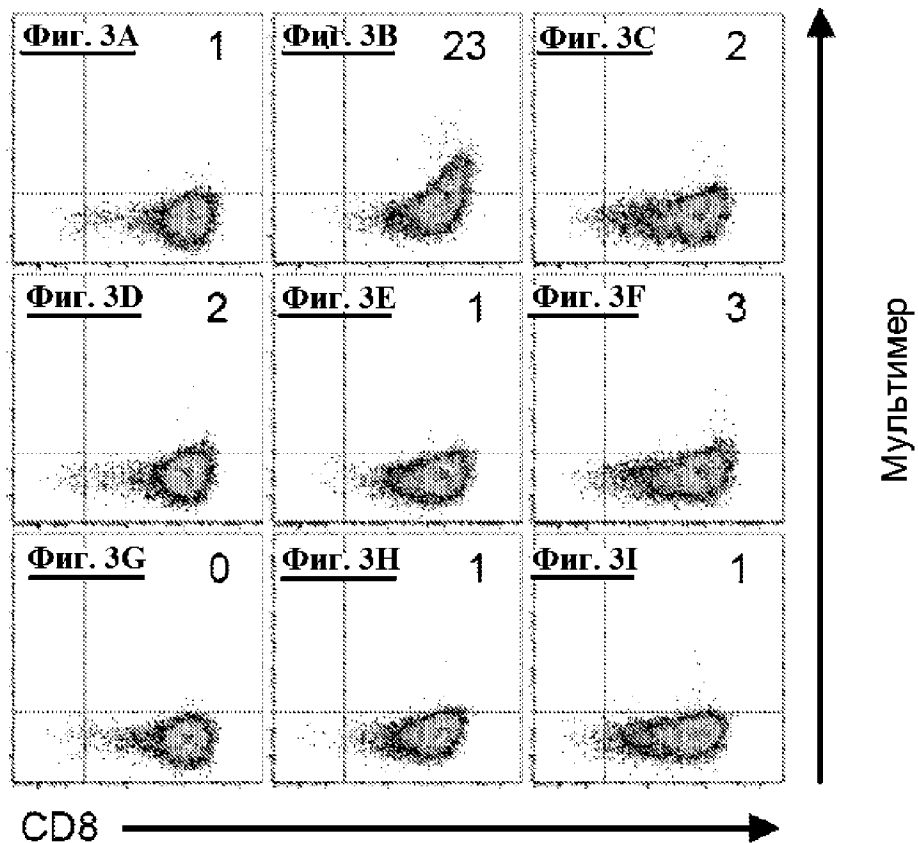
C*05:01/
тирози́наза₄₆₀₋₄₆₈
TCR

C*07:02/
MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇
TCR (CL2)

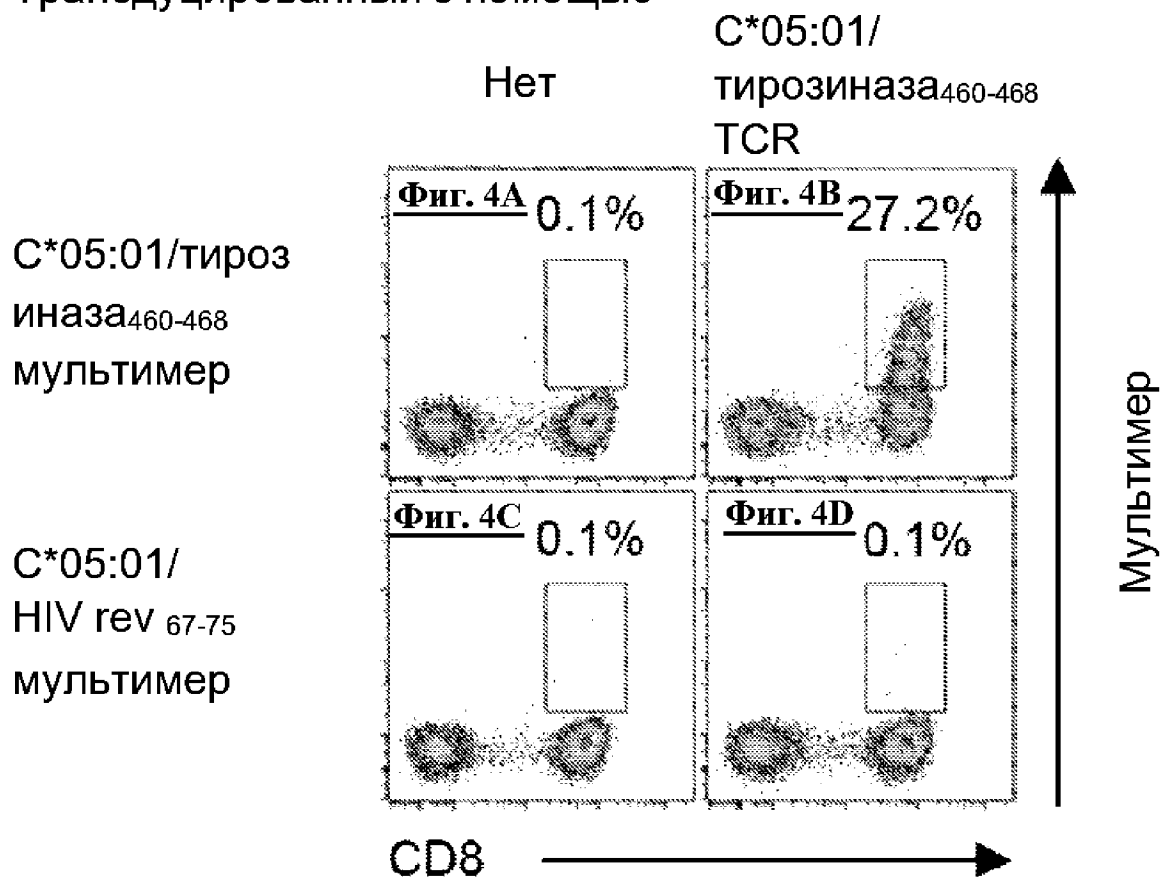
C*05:01/
тирози́наза₄₆₀₋₄₆₈
мультимер

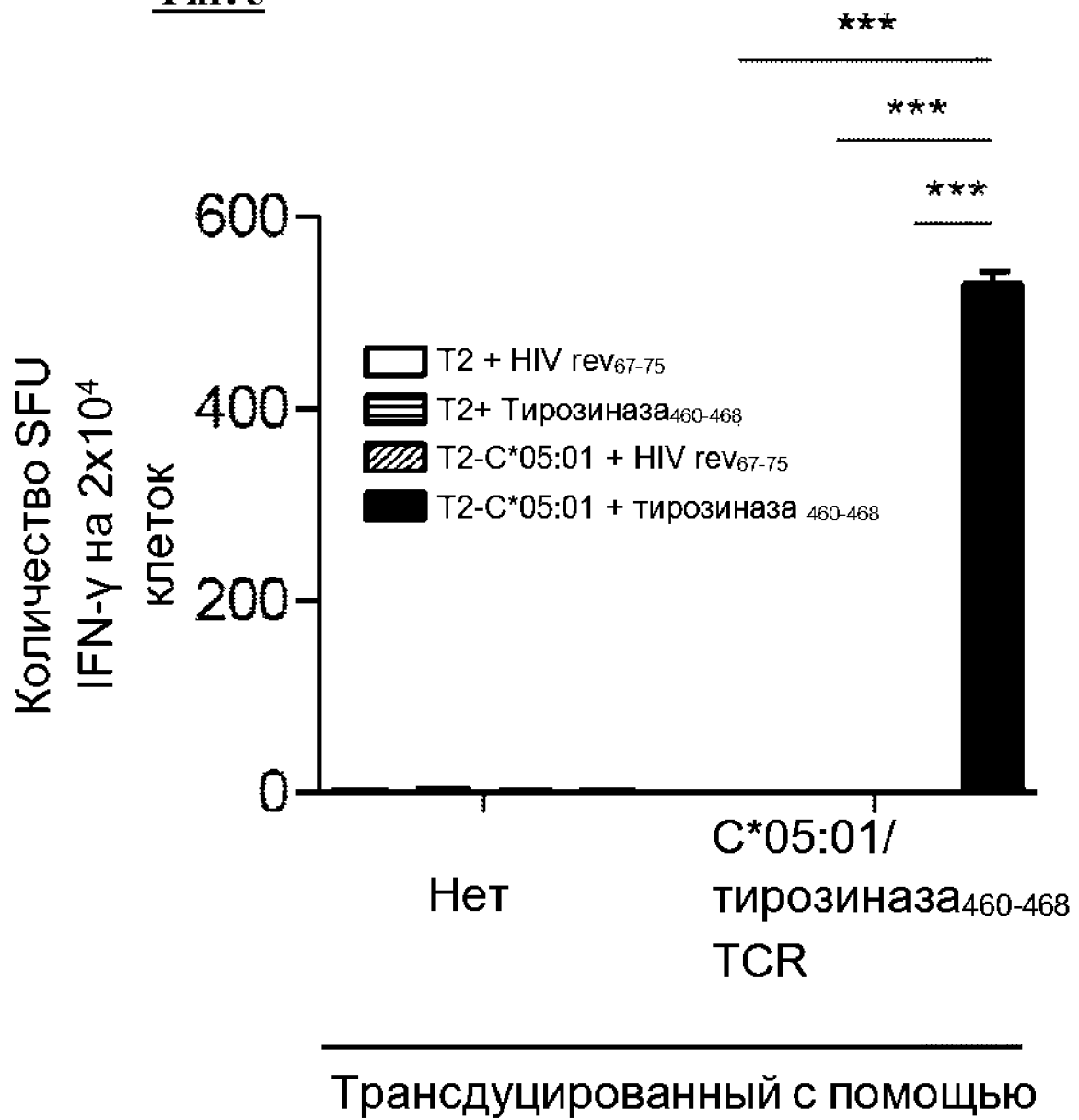
C*05:01/
HIV rev₆₇₋₇₅
мультимер

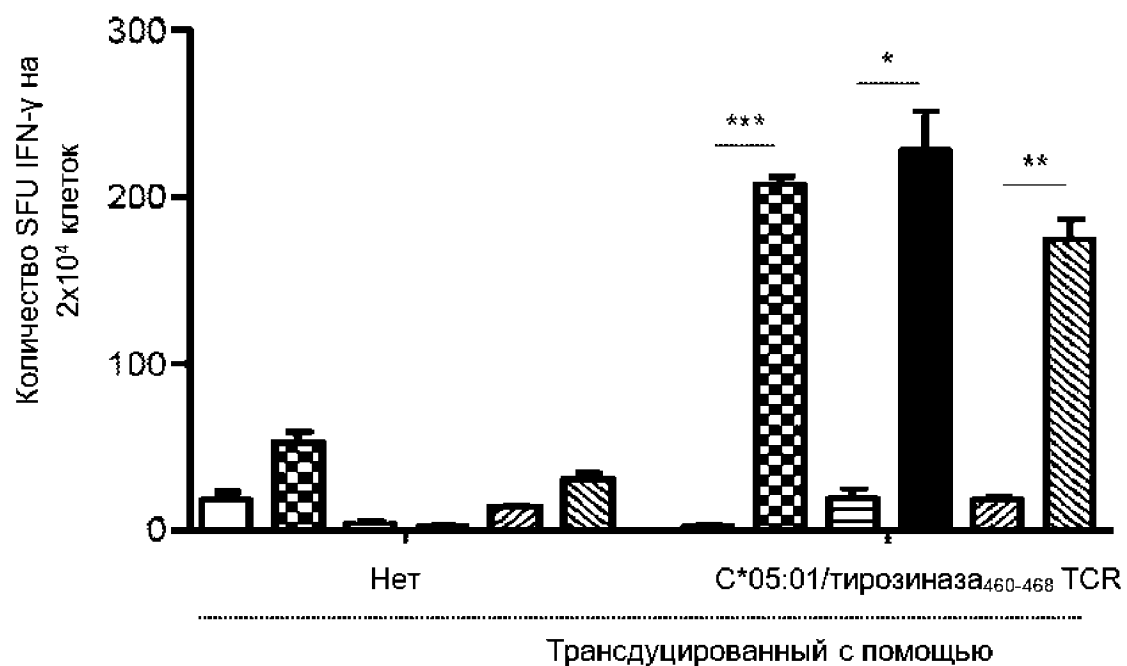
C*05:01/
неизмененный
мультимер



Трансдуцированный с помощью



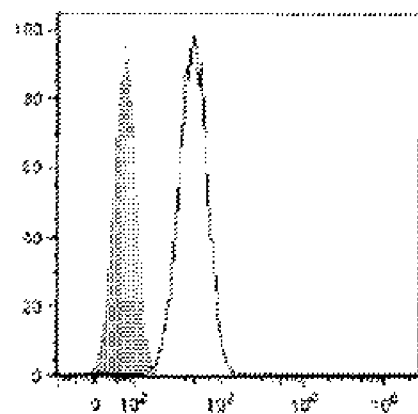
Фиг. 5

Фиг. 6А**Фиг. 6В**

	C*05:01	тирози́наза
Malme-3M	-	+
Malme-3M/C*06:01	+	+
Me275	-	+
Me275/C*05:01	+	+
MCF7	+	-
MCF7/тирози́наза	+	+

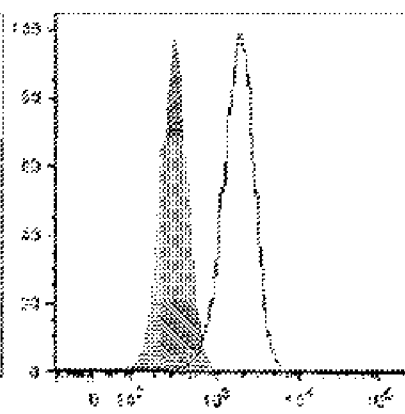
Фиг. 7А

Malme-3M



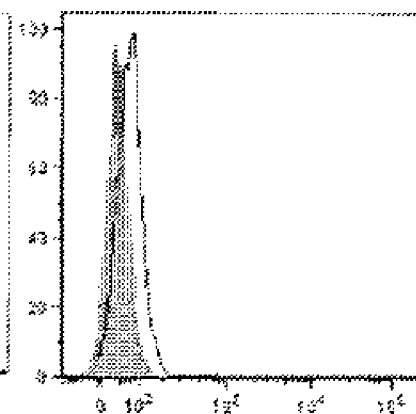
Фиг. 7В

Me275



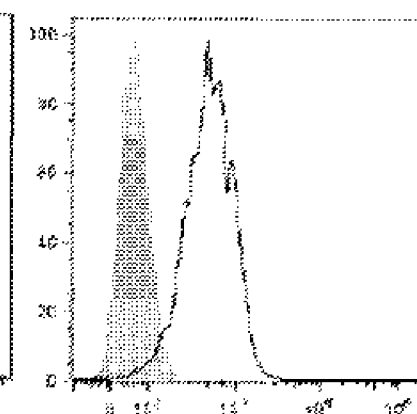
Фиг. 7С

MCF7

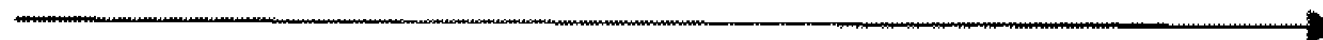


Фиг. 7D

MCF7/тирозиназа

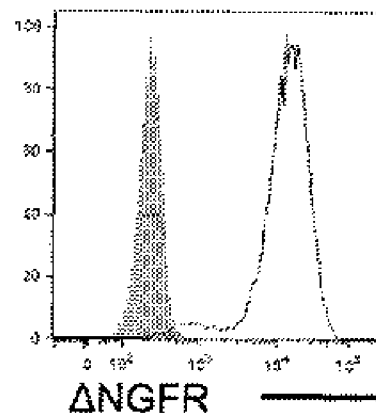


тирозиназа



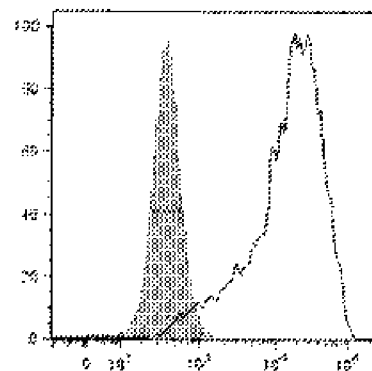
Фиг. 8А

Malme-3M



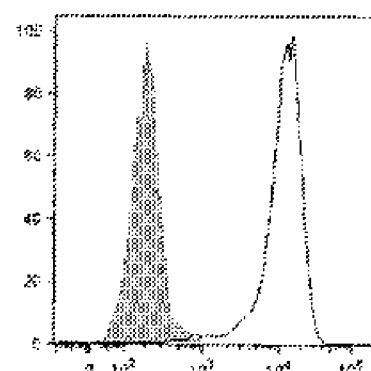
Фиг. 8В

Malme-3M/C*06:01



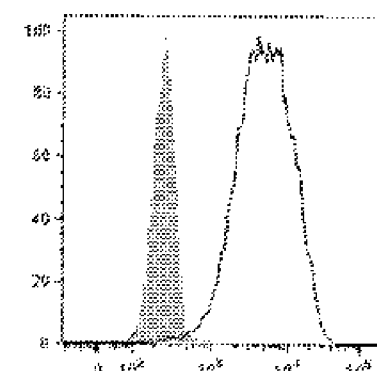
Фиг. 8С

Me275



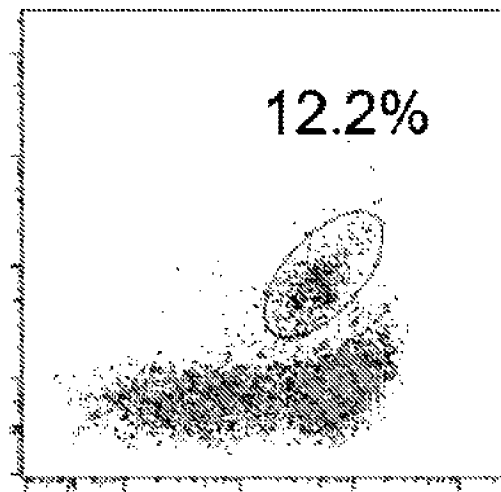
Фиг. 8D

Me275/C*05:01

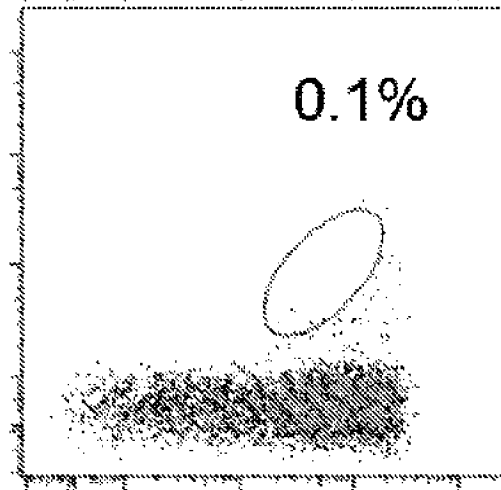


Фиг. 9А

Мультимер В*07:02/
MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇
мультимер

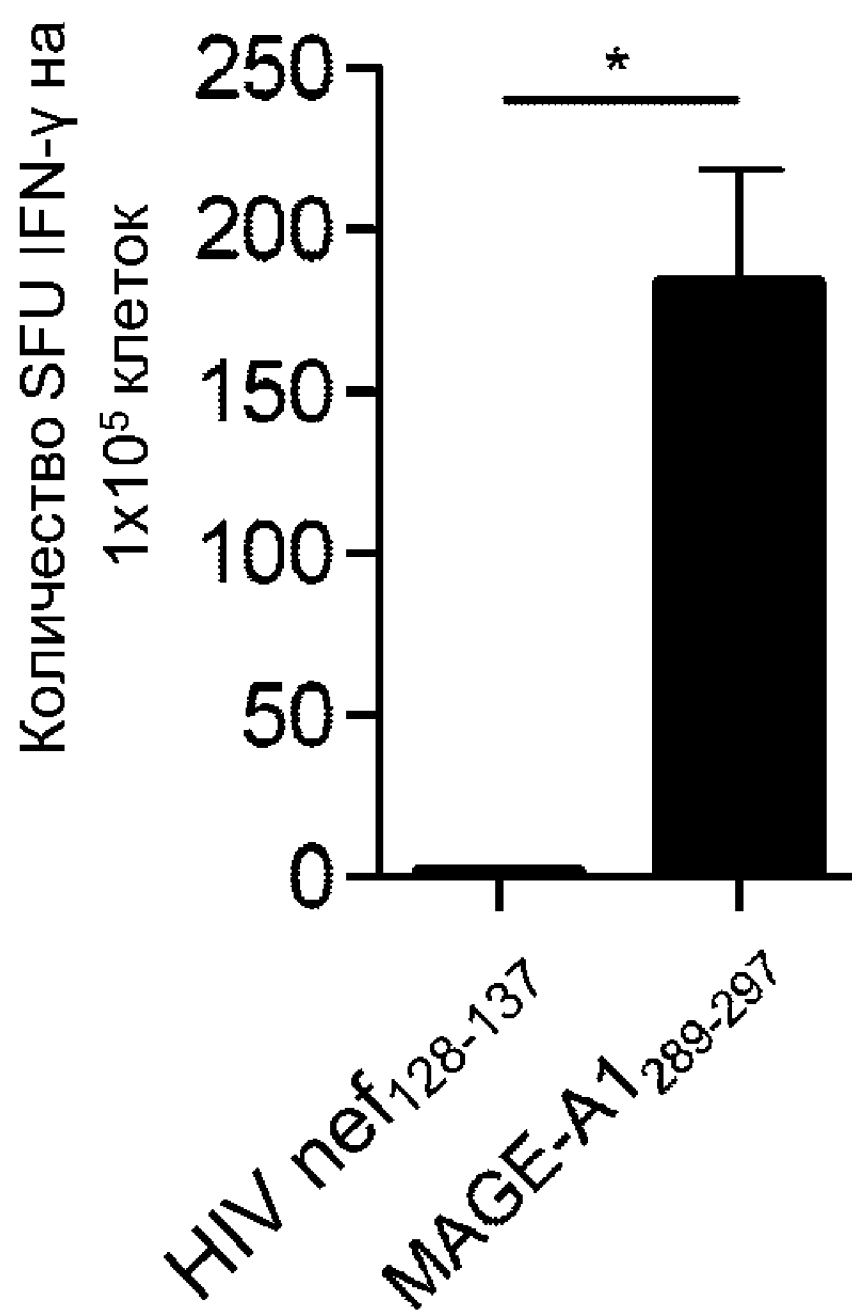
**Фиг. 9В**

Мультимер
В*07:02/
EBV EBNA3A₃₇₉₋₃₈₇
мультимер

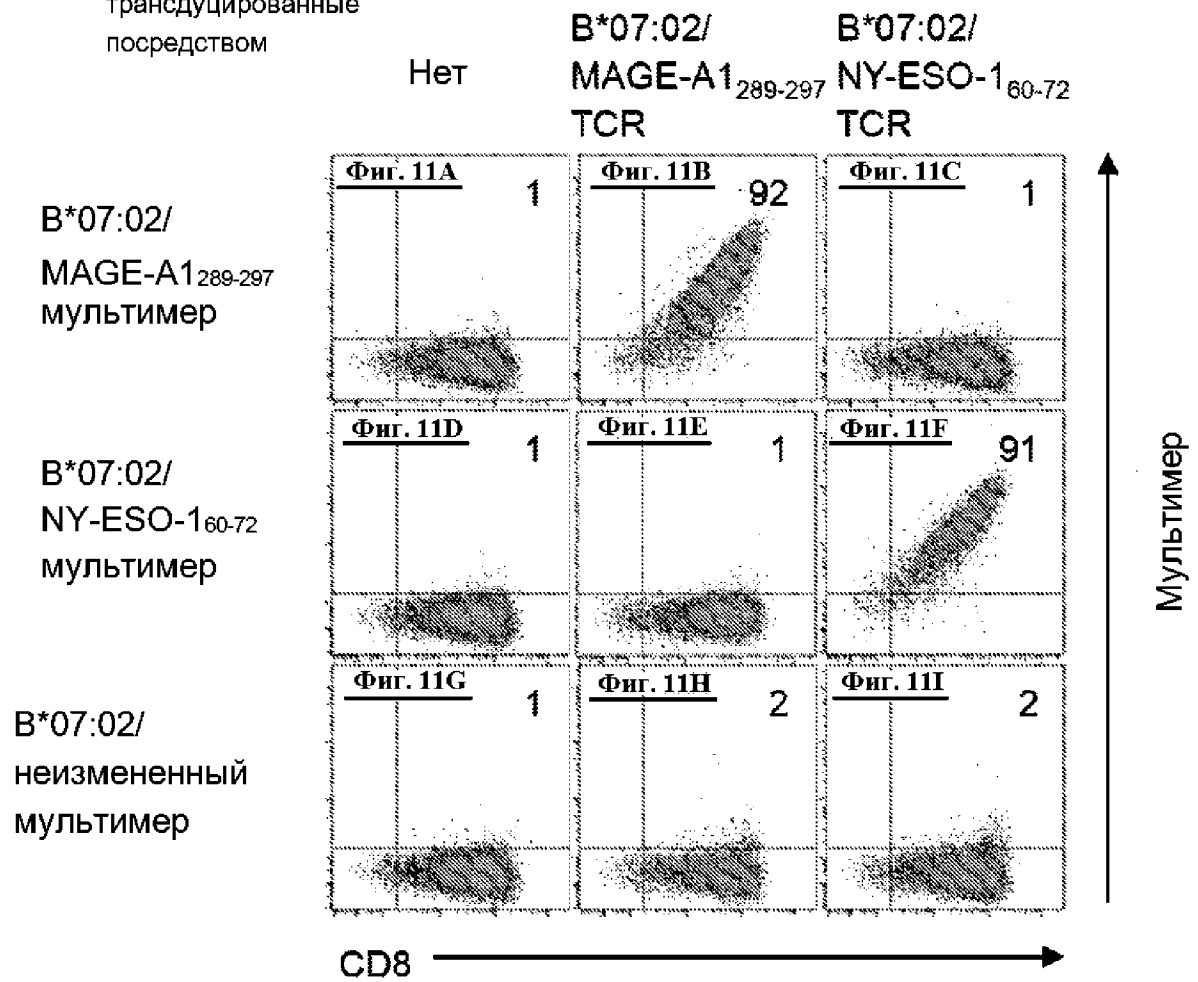


Мультимер

CD8

Фиг. 10

Jurkat76/CD8,
трансдуцированные
посредством



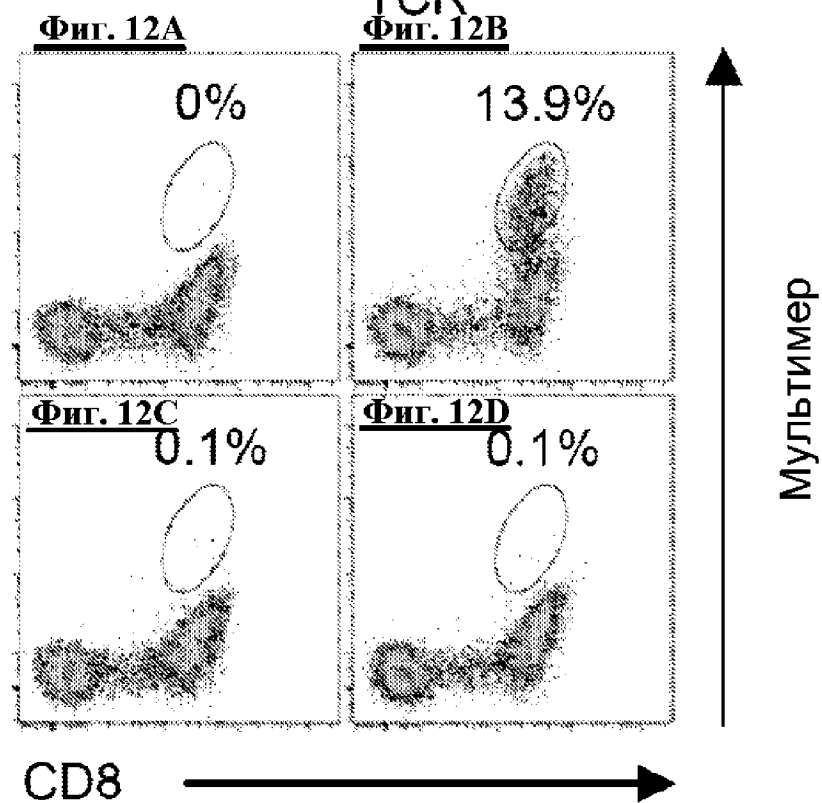
Трансдуцированный с помощью

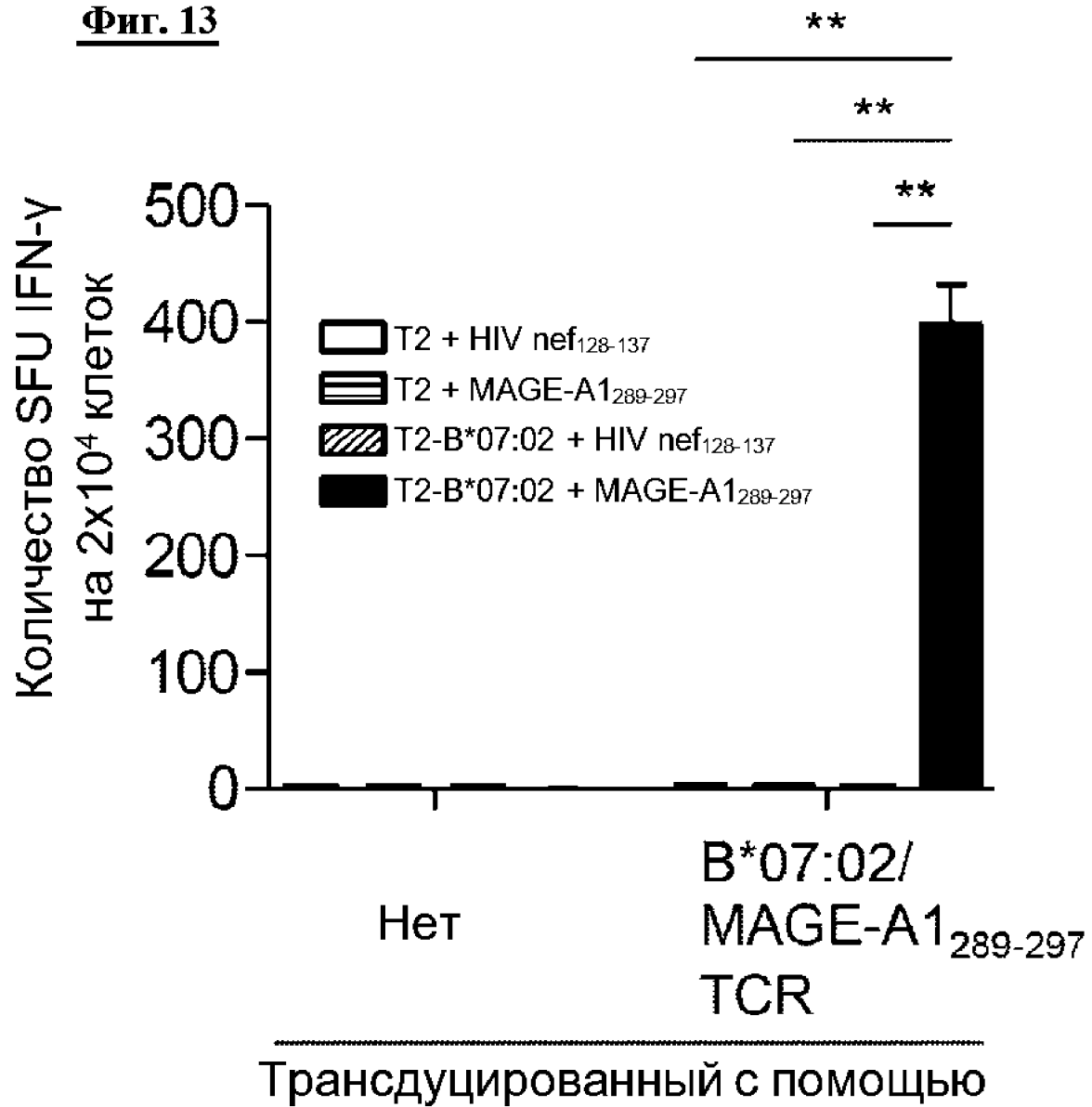
Нет

B*07:02/
MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇

TCR
Фиг. 12B

B*07:02/
MAGE-A1₂₈₉₋₂₉₇
мультимер



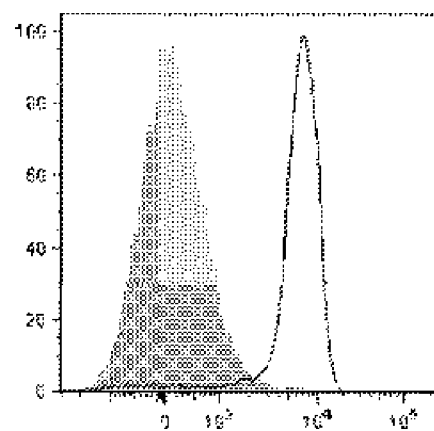
Фиг. 13

Фиг. 14А**Фиг. 14В**

	B*07:02	MAGE-A1
Me275	-	+
Me275/B*07:02	+	+
SK-MEL-37	-	+
SK-MEL-37/B*07:02	+	+
SK-MEL-21	+	-
SK-MEL-21/MAGE-A1	+	+

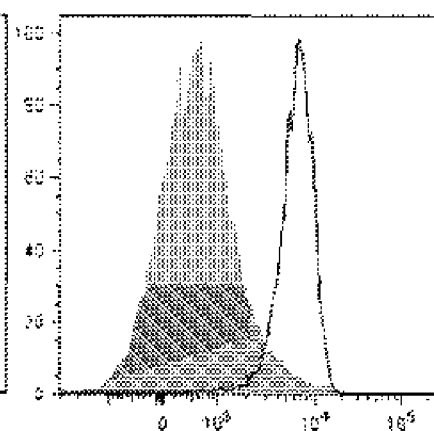
Фиг. 15А

Me275



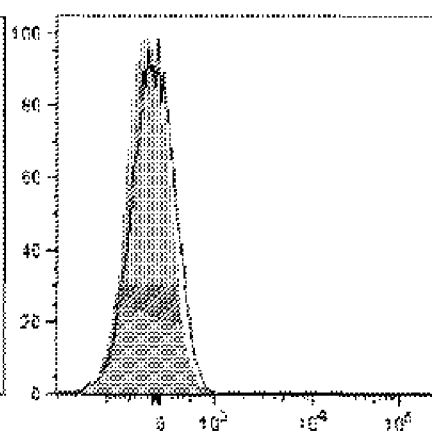
Фиг. 15В

SK-MEL-37



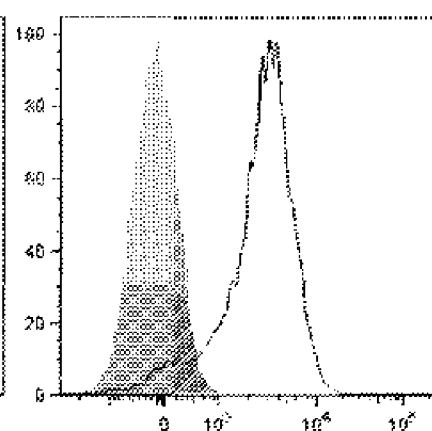
Фиг. 15С

SK-MEL-21

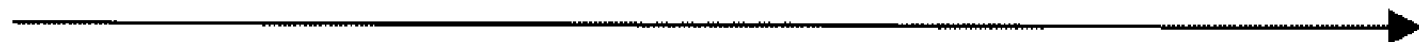


Фиг. 15D

SK-MEL-21/
MAGE-A1

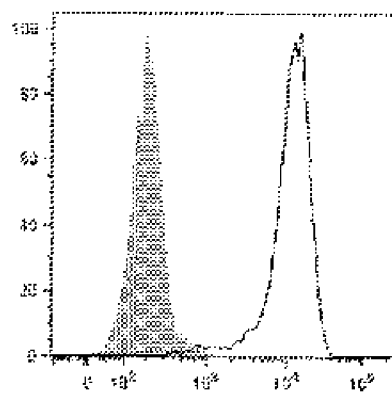


MAGE-A1



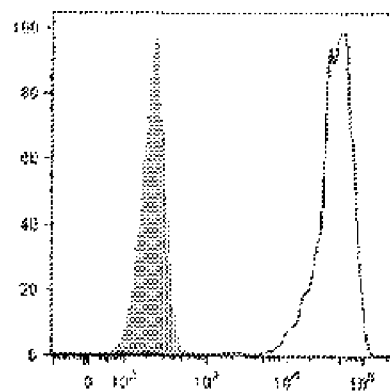
Фиг. 16А

Me275



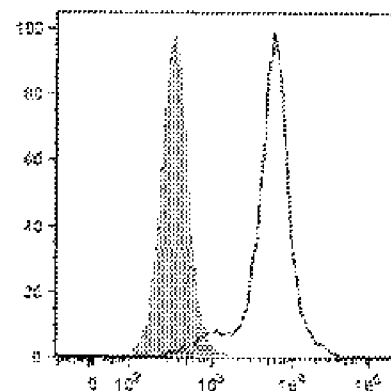
Фиг. 16В

Me275/B*07:02



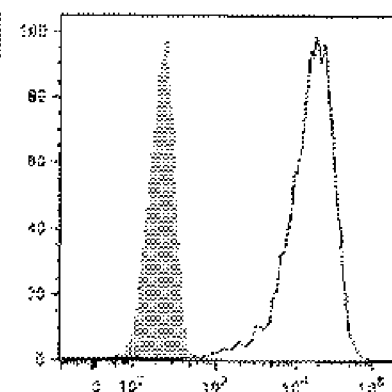
Фиг. 16С

SK-MEL-37



Фиг. 16D

SK-MEL-37/B*07:02



$\Delta NGFR$



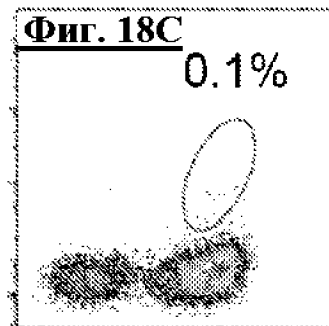
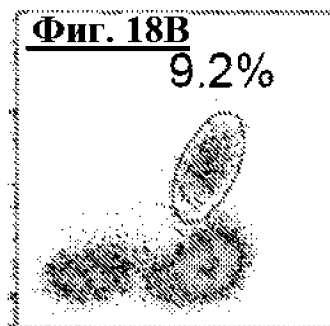
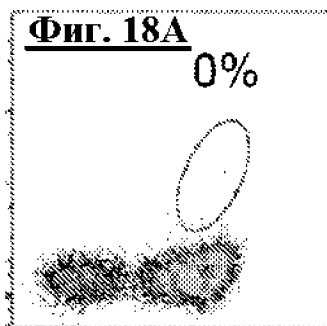
Фиг. 17



B*18:01/
неизмененный
мультимер

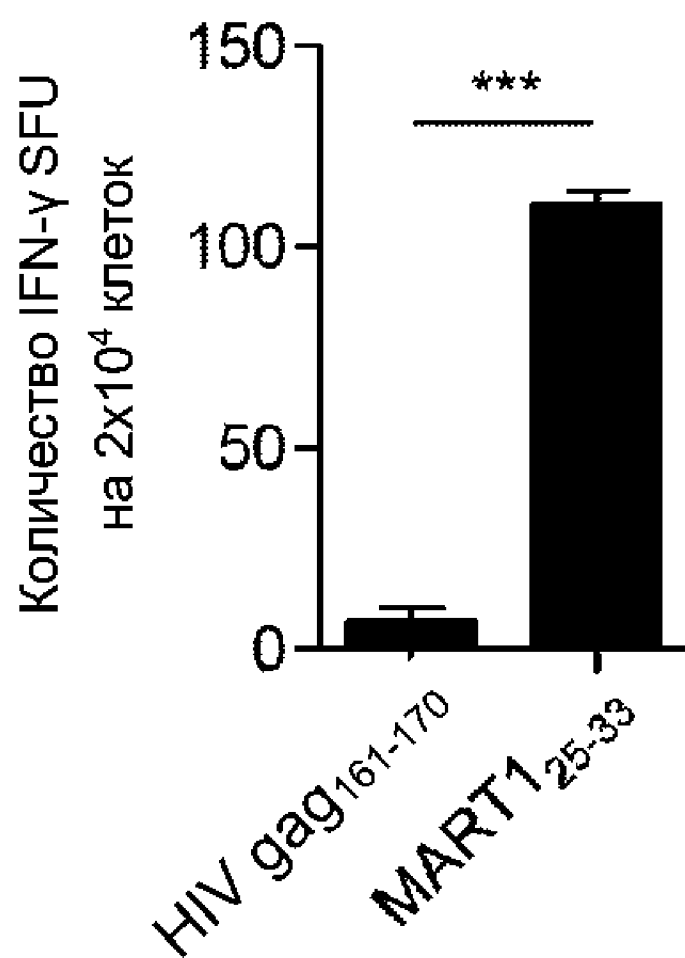
B*18:01/
MART1₂₅₋₃₃
мультимер

B*18:01/
HIV gag₁₆₁₋₁₇₀
мультимер



CD8

Мультимер

Фиг. 19

Jurkat 76/CD8,
трансдуцированные
посредством

Нет

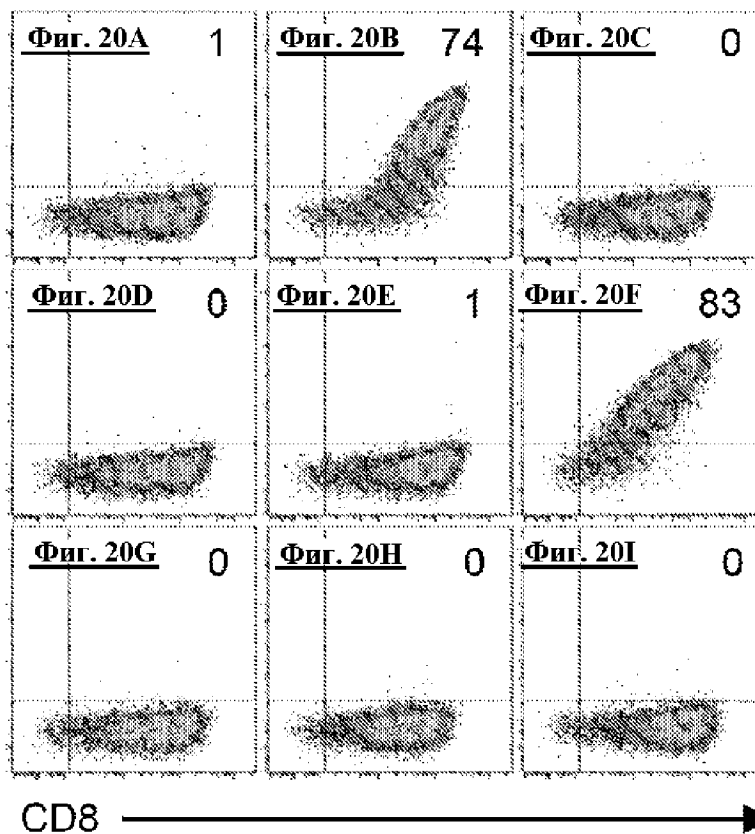
B*18:01/
MART1₂₅₋₃₃
TCR

B*18:01/
MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆
TCR

B*18:01/
MART1₂₅₋₃₃
мультимер

B*18:01/
MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆
мультимер

B*18:01/
неизмененный
мультимер



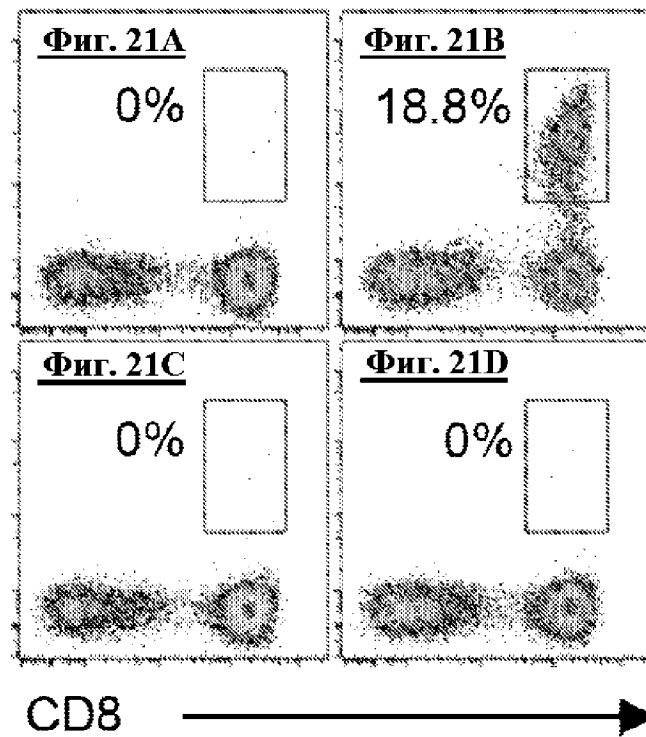
Трансдуцированный
посредством

Нет

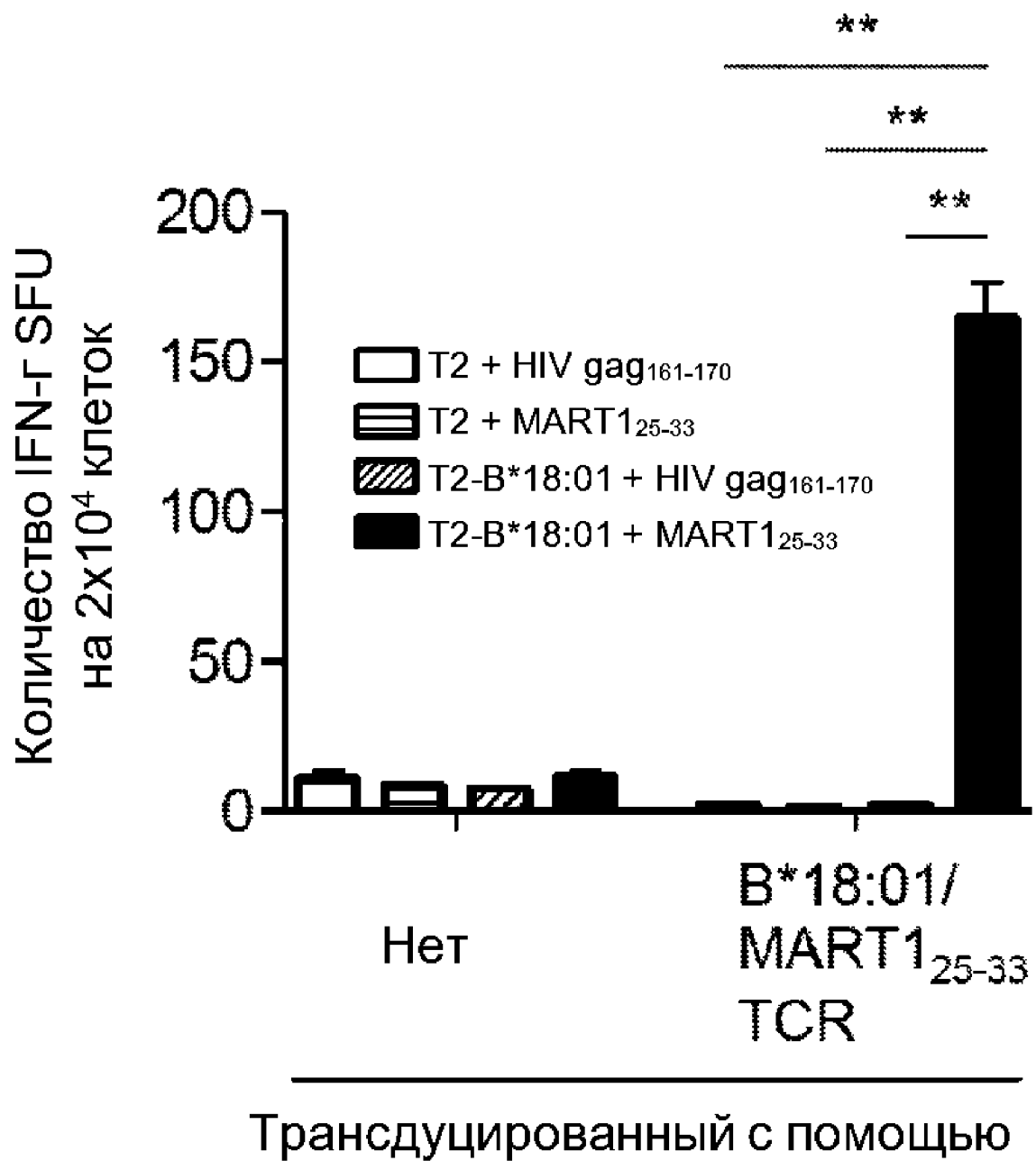
B*18:01/
MART1₂₅₋₃₃
TCR

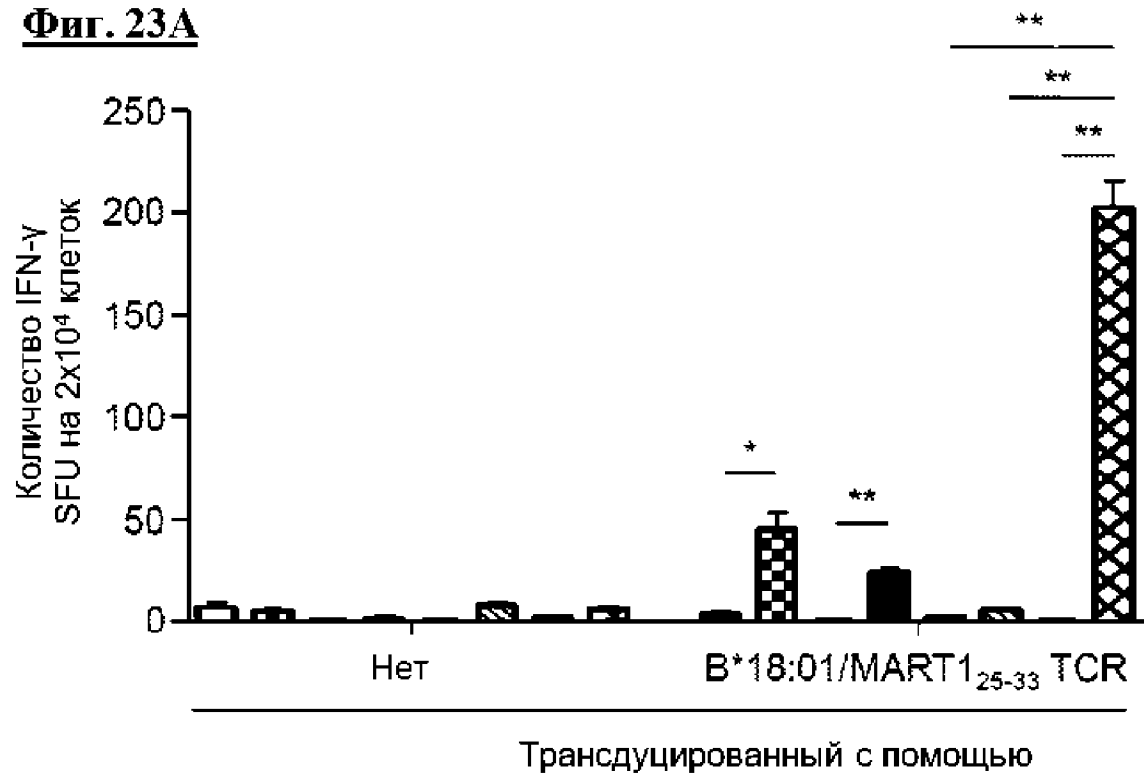
B*18:01/
MART1₂₅₋₃₃
мультимер

B*18:01/
HIV gag₁₆₁₋₁₇₀
мультимер



Мультимер

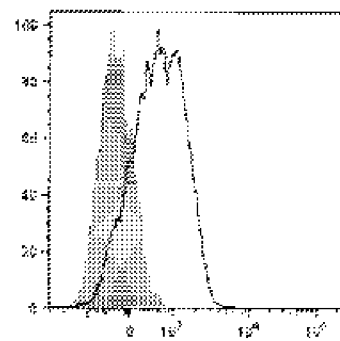
Фиг. 22

Фиг. 23А**Фиг. 23В**

	Б*18:01	MART1
 Malem-3M	-	+
 Malme-3M/Б*18:01	+	+
 SK-MEL-28	-	+
 SK-MEL-28/Б*18:01	+	+
 A375	-	-
 A375/Б*18:01	+	-
 A375/MART1	-	+
 A375/Б*18:01/MART1	+	+

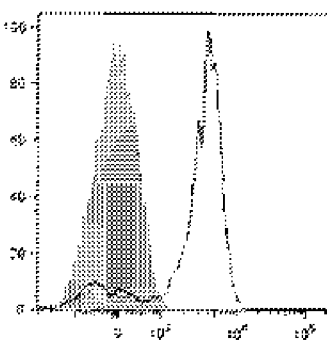
Фиг. 24А

Malme-3M



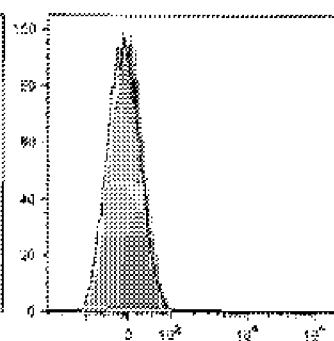
Фиг. 24В

SK-MEL-28



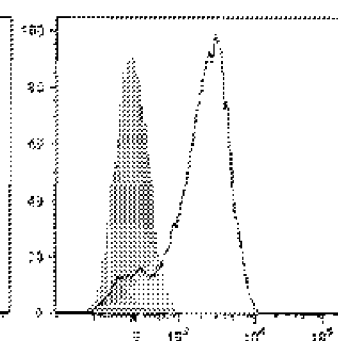
Фиг. 24С

A375



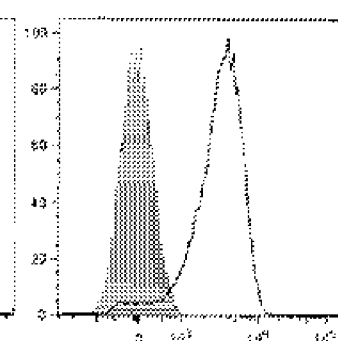
Фиг. 24D

A375/
MART1



Фиг. 24Е

A375/B*18:01/
MART1

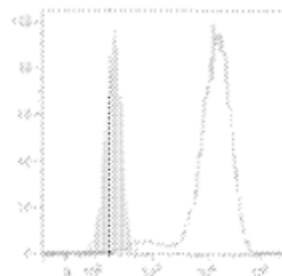


MART1



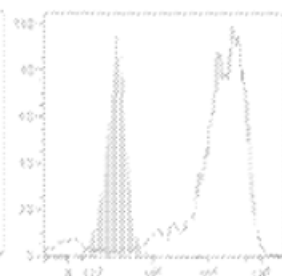
Фиг. 25А

Malme-3M



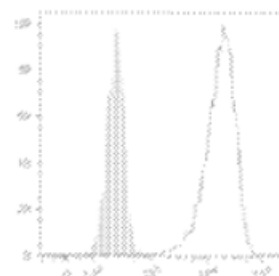
Фиг. 25В

Malme-3M/B*18:01



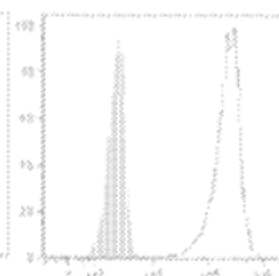
Фиг. 25С

SK-MEL-28



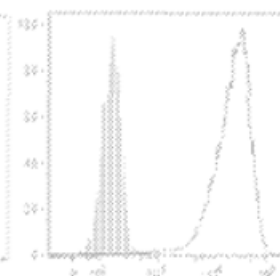
Фиг. 25D

SK-MEL-28/B*18:01



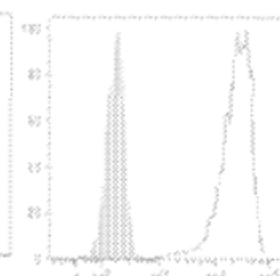
Фиг. 25Е

A375



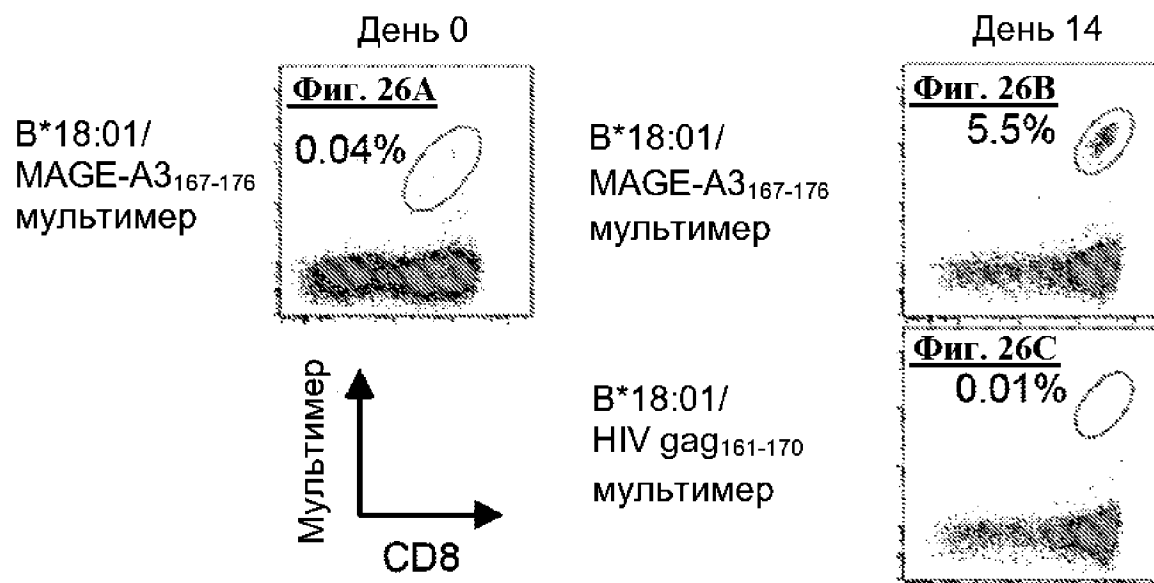
Фиг. 25F

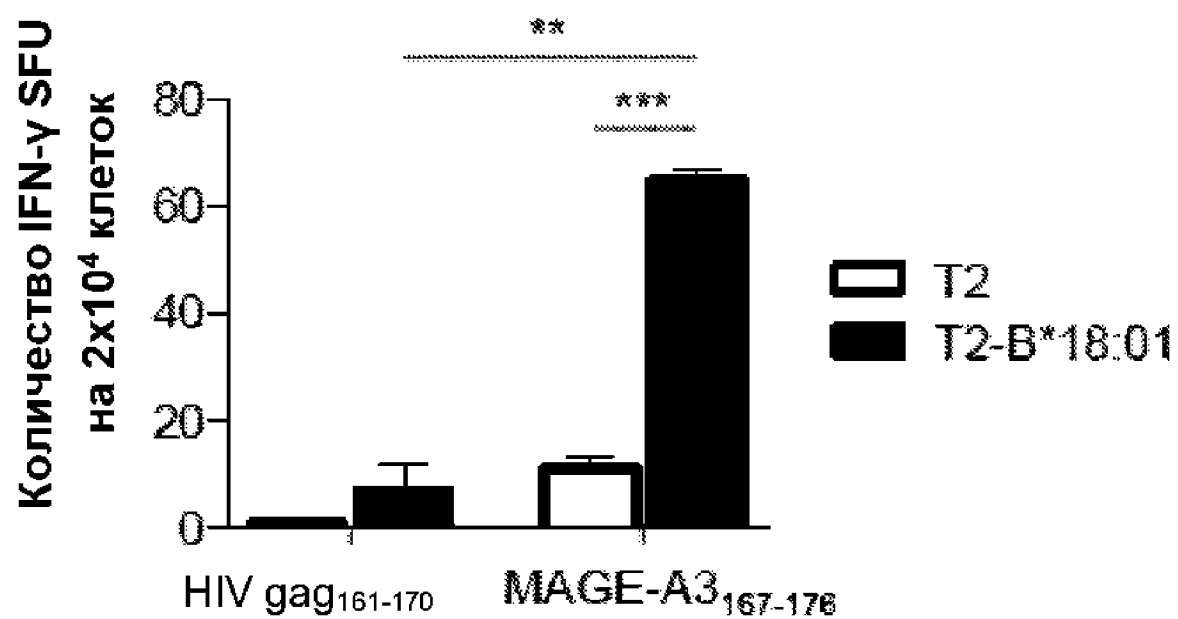
A375/B*18:01



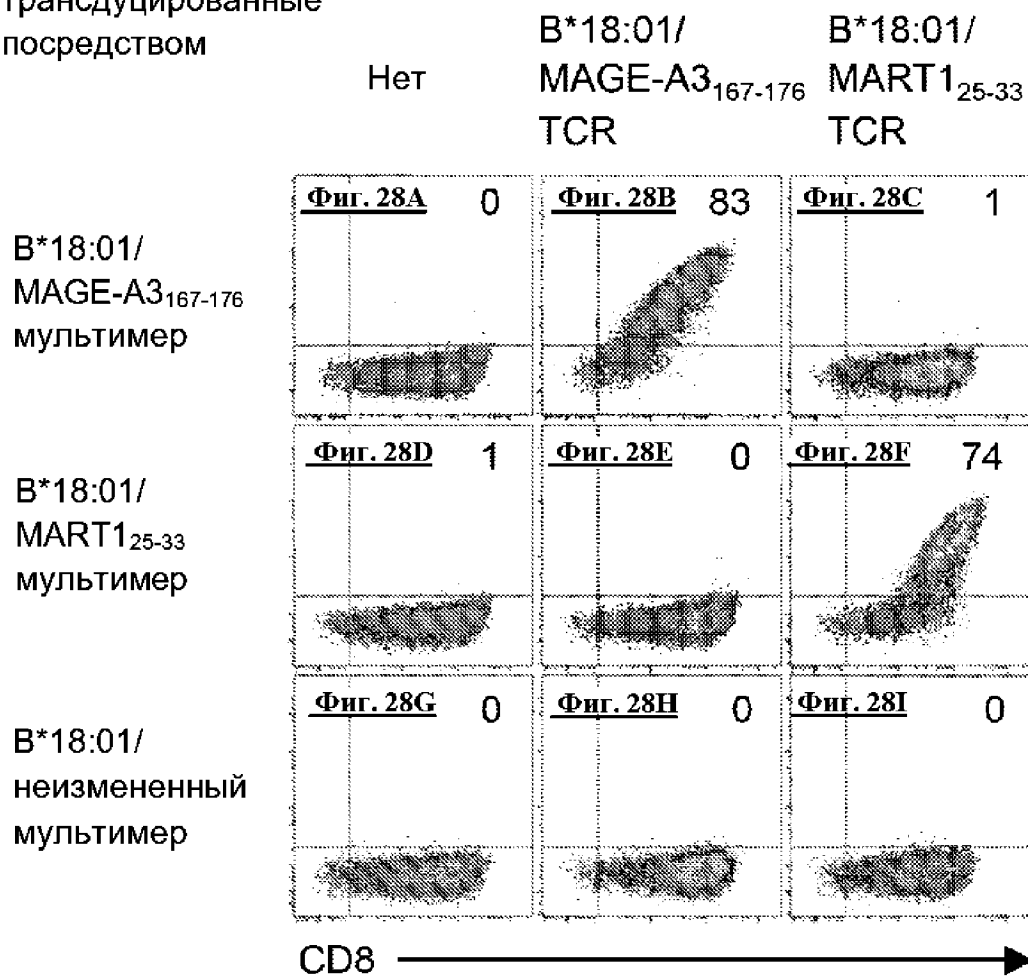
$\Delta NGFR$





Фиг. 27

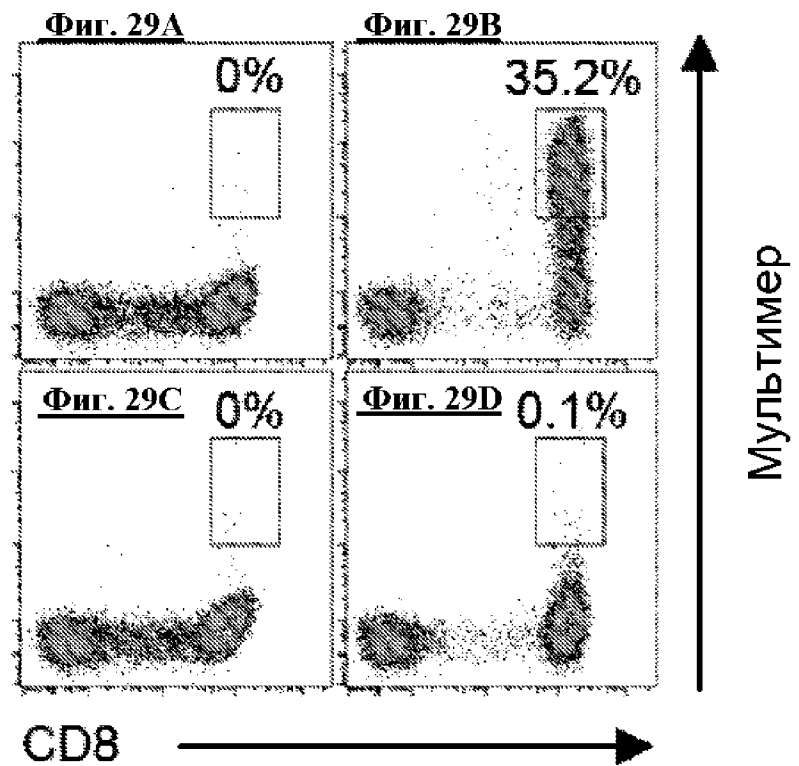
Jurkat 76/CD8,
трансдуцированные
посредством

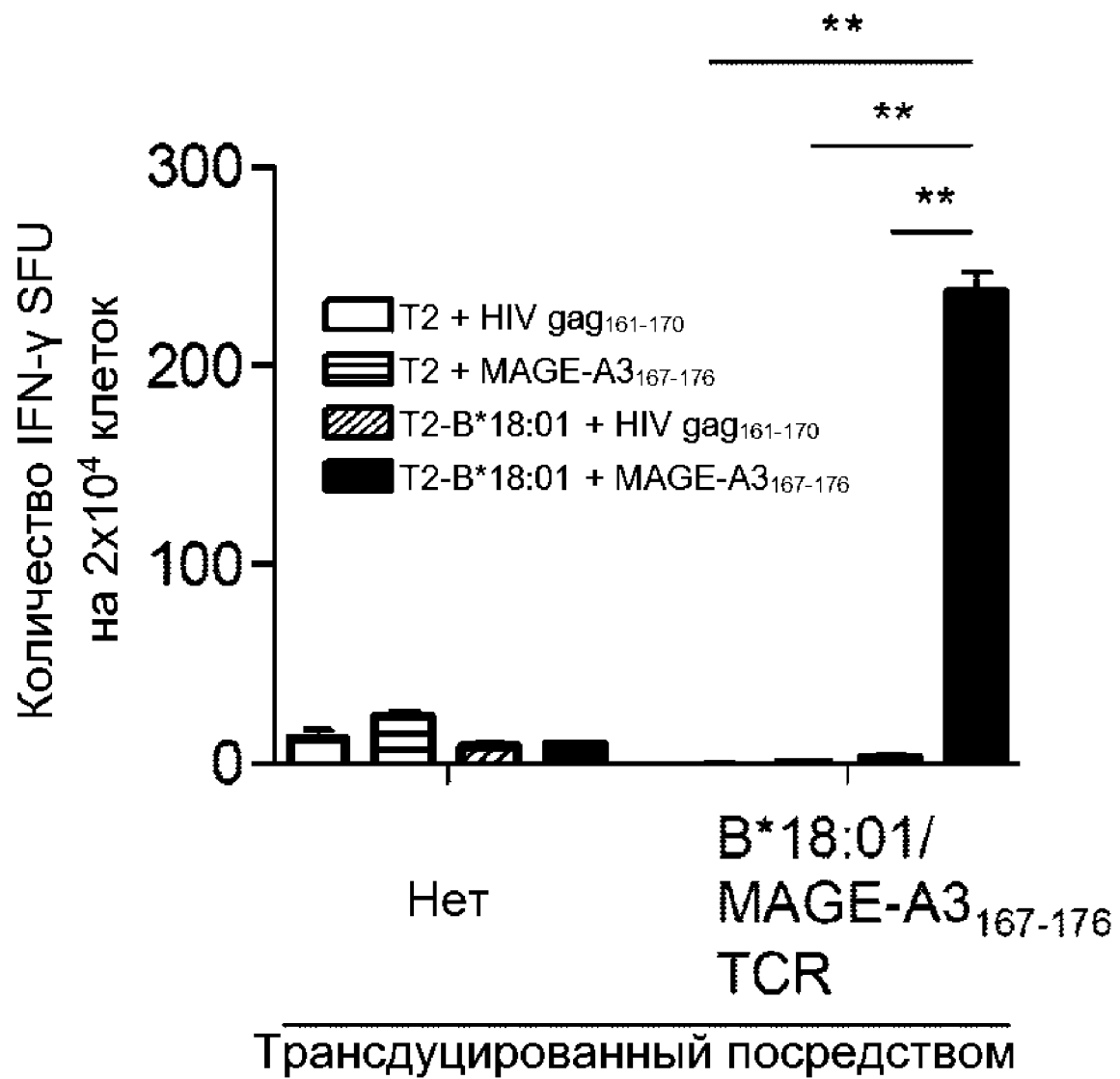


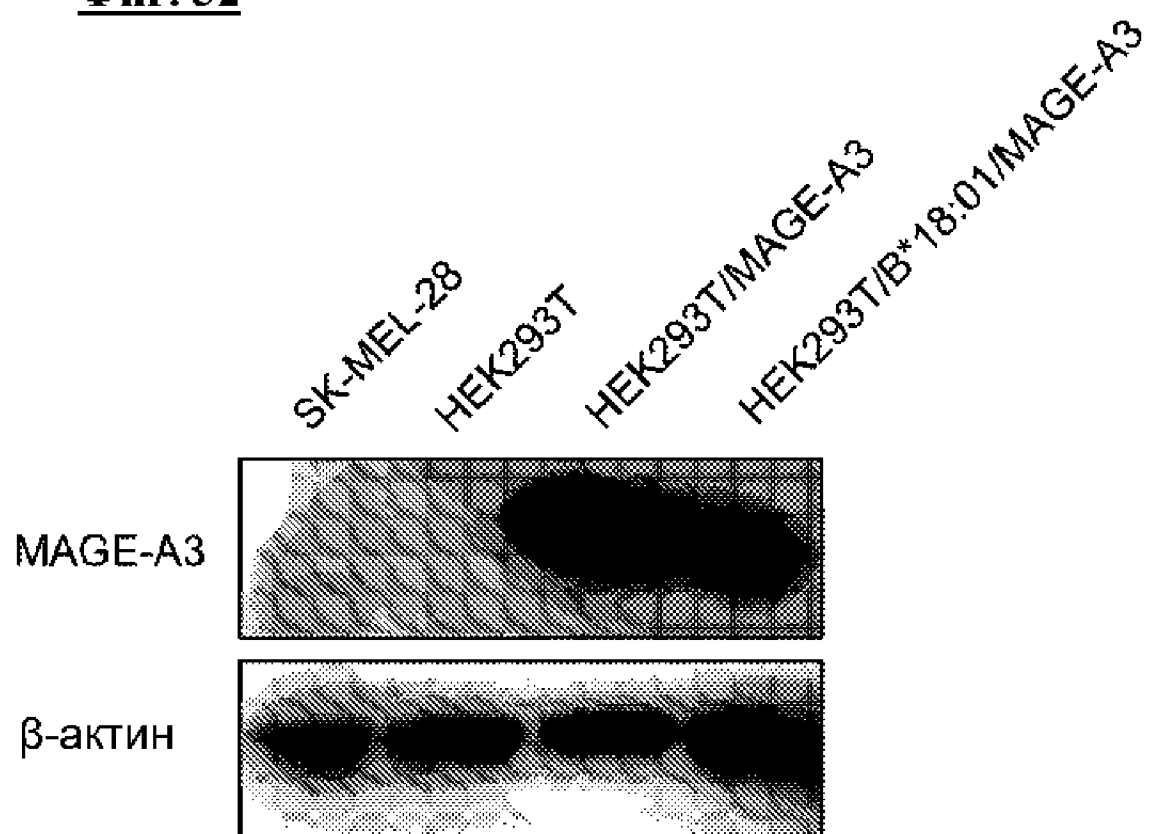
Трансдуцированный с помощью Нет

B18*:01/
MAGE-A3₁₆₇₋₁₇₆
мультимер

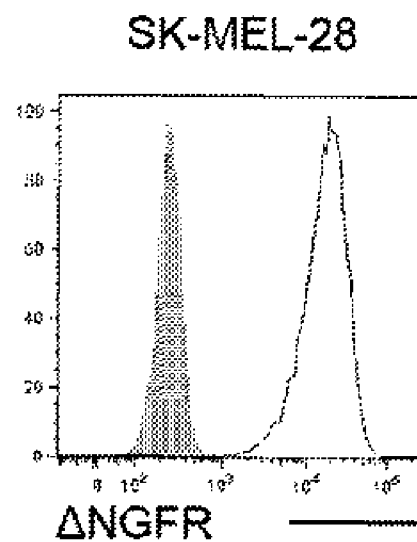
B*18:01/
HIV gag₁₆₁₋₁₇₀
мультимер



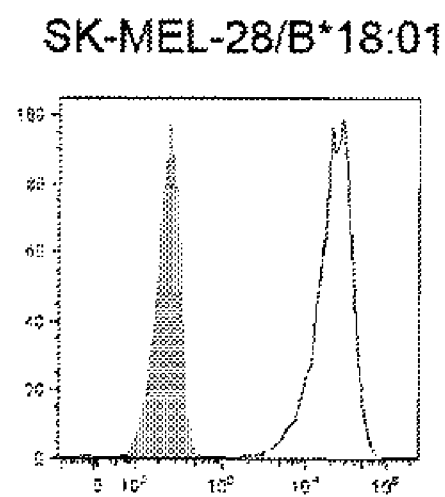
Фиг. 30

Фиг. 32

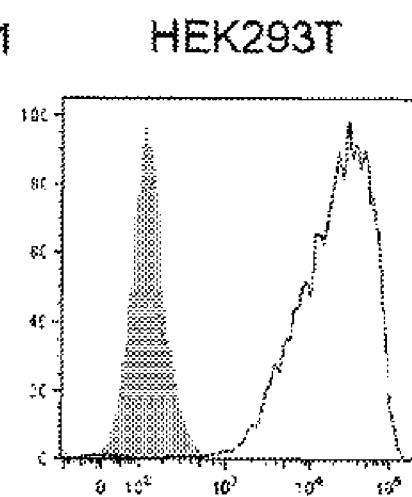
Фиг. 33А



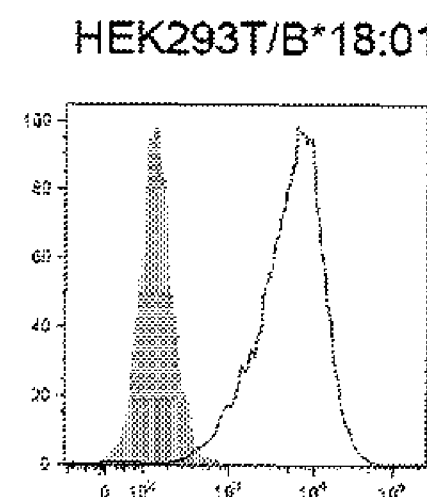
Фиг. 33В



Фиг. 33С

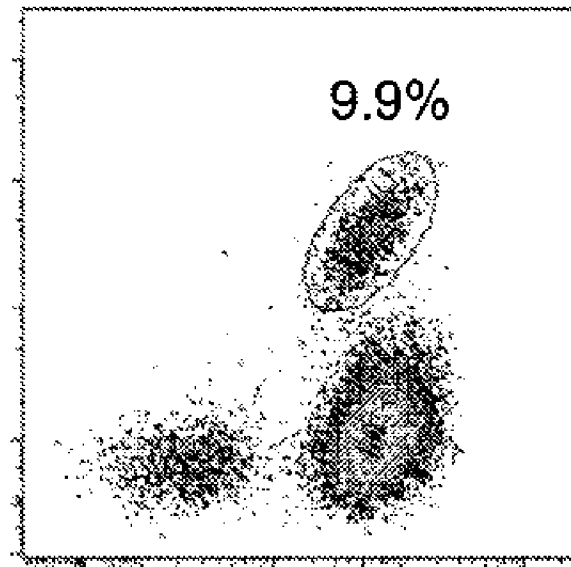


Фиг. 33D

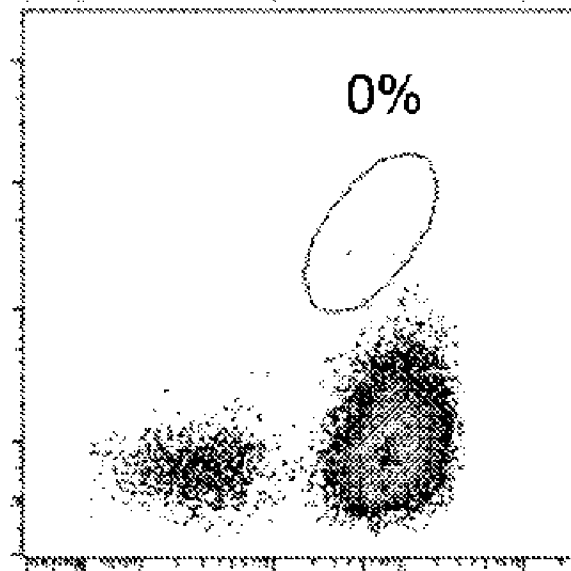


Фиг. 34А

A*02:01/
SSX2₄₁₋₄₉
мультимер

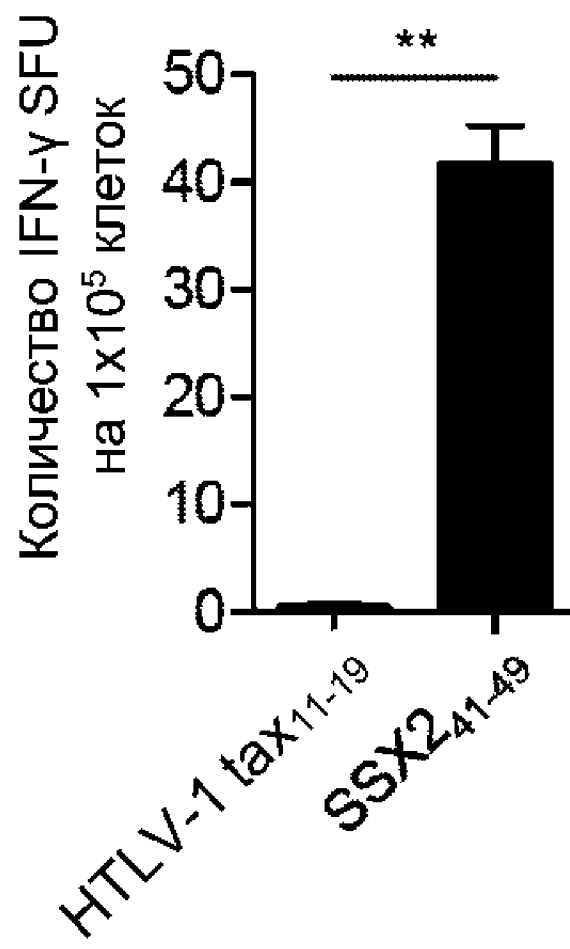
**Фиг. 34В**

A*02:01/
HTLV-1 tax₁₁₋₁₉
мультимер



Мультимер

CD8

Фиг. 35

Jurkat 76/CD8,
трансдуцированные
посредством

Нет

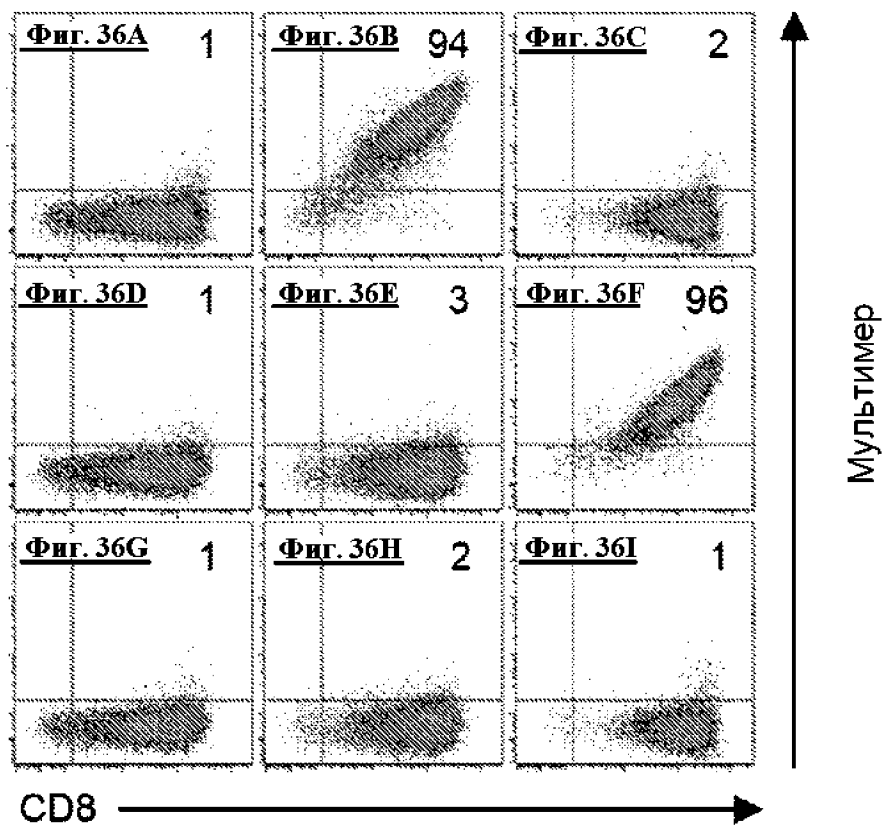
A*02:01/
SSX2₄₁₋₄₉
TCR

A*02:01/
NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅
TCR (1G4LY)

A*02:01/
SSX2₄₁₋₄₉
мультимер
р

A*02:01/
Мультимер
NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅

A*02:01/
неизмененный
мультимер



Трансдуцированный посредством

Нет

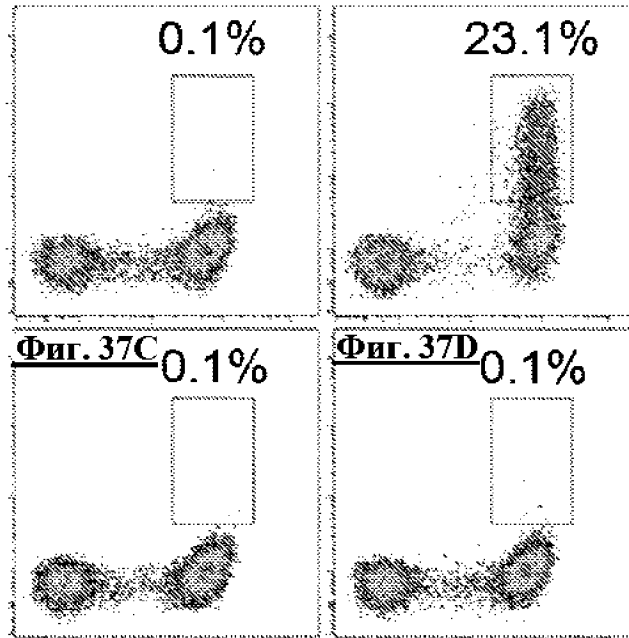
A*02:01/
SSX2₄₁₋₄₉
TCR

A*02:01/
SSX2₄₁₋₄₉
мультимер

A*02:01/
HTLV-1 tax₁₁₋₁₉
мультимер

Фиг. 37A

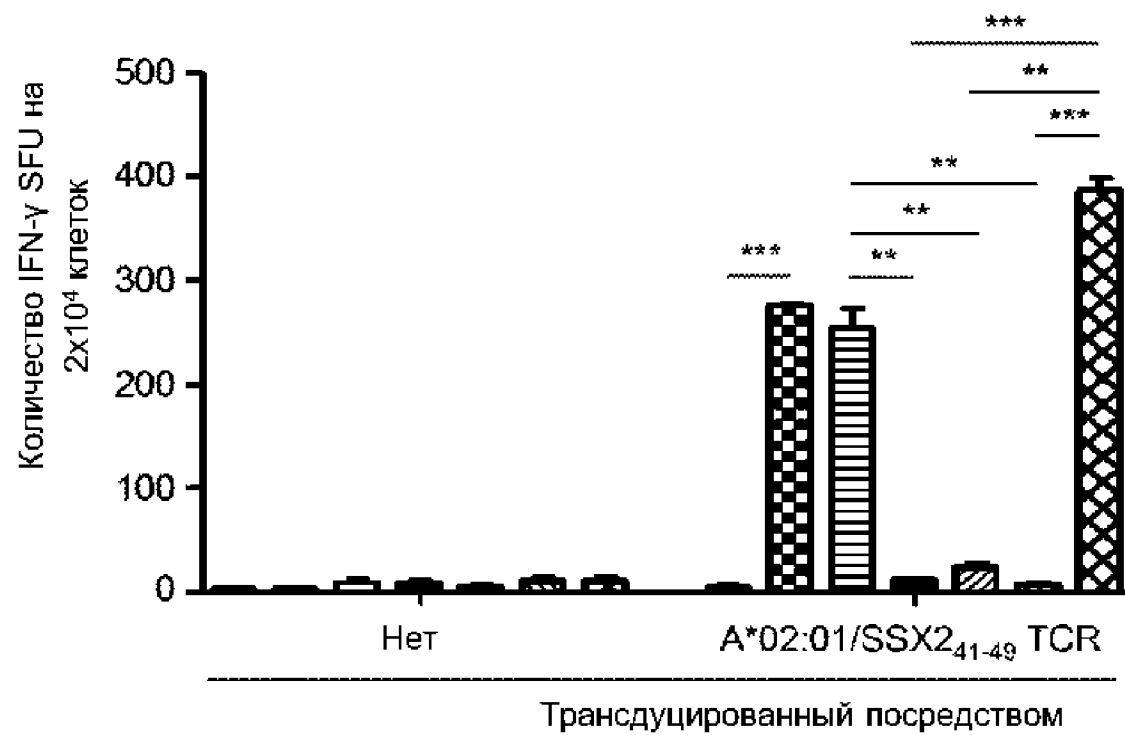
Фиг. 37B



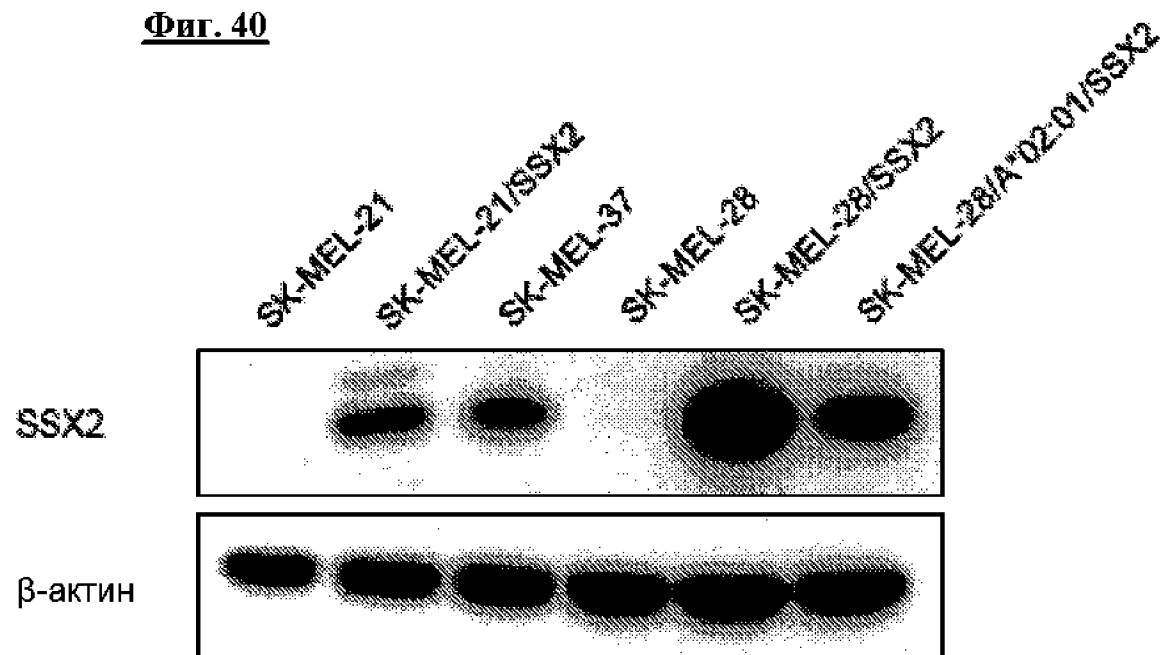
Мультимер

CD8

Фиг. 38

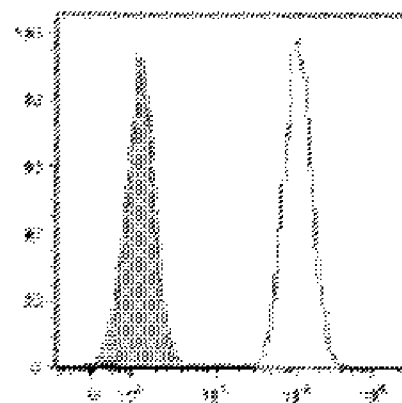
Фиг. 39А**Фиг. 39В**

	A*02:01	SSX2
SK-MEL-21	+	-
SK-MEL-21/SSX2	+	+
SK-MEL-37	+	+
SK-MEL-28	-	-
SK-MEL-28/A*02:01	+	-
SK-MEL-28/SSX2	-	+
SK-MEL-28/A*02:01/SSX2	+	+

Фиг. 40

Фиг. 41А

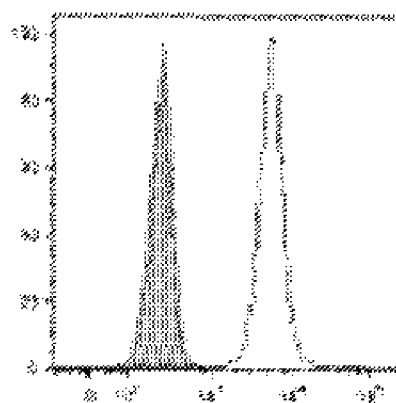
SK-MEL-21



HLA-A2

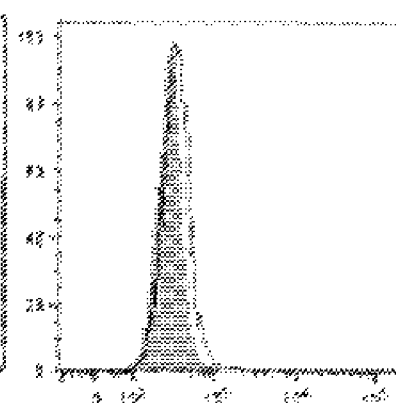
Фиг. 41В

SK-MEL-37



Фиг. 41С

SK-MEL-28



Фиг. 41D

SK-MEL-28/A*02:01

