

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290323** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.08

(22) Дата подачи заявки
2020.07.29

(51) Int. Cl. *C12N 15/867* (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/0783 (2006.01)

(54) Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/880,505**

(32) **2019.07.30**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2020/057171**

(87) **WO 2021/019471 2021.02.04**

(71) Заявитель:

**ЮНИВЕРСИТИ ХЕЛС НЕТУОРК
(CA)**

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
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 MUC5AC, и молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим их. В некоторых аспектах молекулы нуклеиновой кислоты дополнительно содержат вторую нуклеотидную последовательность, причем вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR. Другие аспекты изобретения относятся к векторам, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, и клеткам, содержащим рекомбинантный TCR, молекулу нуклеиновой кислоты или вектор. Еще другие аспекты изобретения относятся к способам их применения. В некоторых аспектах способы включают лечение рака у нуждающегося в этом субъекта.

A1

202290323

202290323

A1

Т-КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данной заявке РСТ испрашивается приоритет по предварительной заявки США № 62/880 505, поданной 30 июля 2019 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

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

[0002] Содержимое представленного в электронном виде перечня последовательностей (имя: 4285_014PC01_Seqlisting_ST25.txt, размер: 70 689 байта; и дата создания: 28 июля 2020 г.) полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В данном раскрытии представлены рекомбинантные Т-клеточные рецепторы («TCR»), которые специфически связывают человеческий муцин 5AC (MUC5AC), и их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Иммуноterapia стала критически важным инструментом в борьбе с различными заболеваниями, включая рак. Т-клеточная терапия занимает ведущее место в развитии иммунотерапии, а adoptивный перенос противоопухолевых Т-клеток, как было показано, вызывает клинические ответы у пациентов с раком. Хотя многие Т-клеточные терапии нацелены на мутировавшие опухолевые антигены, подавляющее большинство неоантигенов не являются общими и уникальны для каждого пациента.

[0005] Потенциальные немутировавшие антигены превосходят мутировавшие антигены на несколько порядков. Раскрытие эпитопов Т-клеток, полученных из общих антигенов, может способствовать активной разработке эффективных и безопасных adoptивных Т-клеточных терапий, которые будут легко доступны для большей когорты пациентов с раком. Однако огромное количество немутированных антигенов и высокий полиморфизм генов HLA могли препятствовать всестороннему анализу специфичности противоопухолевых Т-клеточных ответов на немутированные антигены.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Определенные аспекты данного раскрытия относятся к молекуле нуклеиновой кислоты, содержащей (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает человеческий муцин 5AC (MUC5AC) («анти-MUC5AC TCR»); и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, причем вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR, причем анти-MUC5AC TCR конкурирует за связывание с человеческим MUC5AC с эталонным TCR, который содержит альфа-цепь и бета-цепь, и причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0007] Определенные аспекты данного раскрытия относятся к молекуле нуклеиновой кислоты, содержащей (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»); и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, причем вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR, причем анти-MUC5AC TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп человеческого MUC5AC, что и эталонный TCR, который содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0008] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах эпитоп образует комплекс с молекулой HLA класса II. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR или их комбинацию. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP4.

[0009] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; а бета-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; причем CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7.

[0010] В некоторых аспектах CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

[0011] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; а бета-цепь содержит вариабельную область, содержащую CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; причем CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

[0012] В некоторых аспектах CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах CDR1 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах CDR1 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах CDR2 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах CDR2 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9.

[0013] В некоторых аспектах вариабельный домен альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах вариабельный домен бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность вариабельного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0014] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем константная область отличается от эндогенной константной области альфа-цепи.

[0015] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем 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 константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0016] В некоторых аспектах 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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0017] В некоторых аспектах бета-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем константная область отличается от эндогенных константных областей бета-цепи.

[0018] В некоторых вариантах осуществления бета-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем 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 константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0019] 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 константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0020] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0021] В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность представляет собой одну или более миРНК, которые снижают экспрессию эндогенных TCR. В некоторых аспектах одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область эндогенных TCR. В некоторых аспектах одна или более миРНК содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25-28.

[0022] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и причем 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.

[0023] В некоторых аспектах альфа-цепь содержит сигнальный пептид, бета-цепь содержит сигнальный пептид или как альфа-цепь, так и бета-цепь содержат один пептид. В некоторых аспектах сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 20-22 и любой их комбинации.

[0024] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты, раскрытую в данном документе. В некоторых аспектах вектор представляет собой вирусный вектор, вектор млекопитающих или бактериальный вектор. В некоторых аспектах вектор представляет собой ретровирусный вектор. В некоторых аспектах вектор выбран из группы, состоящей из аденовирусного вектора, лентивируса, вектора вируса Сендай, бакуловирусного вектора, вектора вируса Эпштейна — Барра, паповавирусного вектора, вектора вируса осповакцины, вектора вируса простого герпеса, гибридного вектора и вектора аденоассоциированного вируса (AAV). В некоторых аспектах вектор представляет собой лентивирус.

[0025] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к Т-клеточному рецептору (TCR) или его антигенсвязывающей части, содержащей переменный домен альфа-цепи раскрытого в данном документе анти-MUC5AC TCR и переменный домен бета-цепи раскрытого в данном документе анти-MUC5AC TCR.

[0026] Определенные аспекты данного изобретения направлены на рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывает человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»), который конкурирует с эталонным TCR за связывание с человеческим MUC5AC; причем эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2; и причем анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область, и причем бета-цепь содержит константную область; причем 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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 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, присутствующей в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

[0027] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к рекомбинантному Т-клеточному рецептору (TCR) или его антигенсвязывающая часть, которая специфически связывает человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»), который связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп человеческого MUC5AC, что и эталонный TCR; причем эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, и причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2; и причем анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область, и причем бета-цепь содержит константную область; причем 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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или 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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0028] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах эпитоп образует комплекс с молекулой HLA класса II. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR или их комбинацию. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP. В некоторых аспектах молекула HLA класса II выбрана из аллеля HLA-DP4.

[0029] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен, содержащий CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и причем бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; причем CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7.

[0030] В некоторых аспектах CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

[0031] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен, содержащий CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен, содержащий CDR1

бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; причем CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

[0032] В некоторых аспектах CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах CDR1 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах CDR1 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах CDR2 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах CDR2 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9.

[0033] В некоторых аспектах переменный домен альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах переменный домен бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0034] В некоторых аспектах 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 с аминокислотной последовательностью константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0035] В некоторых аспектах 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 с аминокислотной последовательностью константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0036] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0037] В некоторых аспектах альфа-цепь содержит сигнальный пептид, бета-цепь содержит сигнальный пептид или как альфа-цепь, так и бета-цепь содержат один пептид. В

некоторых аспектах сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 20-22 и любой их комбинации.

[0038] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к биспецифическому TCR, содержащему первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, причем первый антигенсвязывающий домен содержит TCR или его антигенсвязывающую часть, раскрытую в данном документе.

[0039] В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий домен содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент («scFv»). В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессированным на поверхности Т-клетки. В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD3. В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий домен содержит scFv. В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны или ассоциированы ковалентной связью. В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны пептидной связью.

Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к клетке, включающей молекулу нуклеиновой кислоты, раскрытую в данном документе, вектор, раскрытый в данном документе, TCR, раскрытый в данном документе, рекомбинантный TCR, раскрытый в данном документе, или биспецифический TCR, раскрытый в данном документе. В некоторых аспектах клетка дополнительно экспрессирует CD3.

[0040] В некоторых аспектах клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, естественной киллерной (NK) клетки, естественной киллерной Т-клетки (NKT) или клетки ИЛС.

[0041] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту клетки, раскрытой в данном документе. В некоторых аспектах рак выбран из группы, состоящей из меланомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака яичек, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карцинома вульвы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), трансформированной фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной

железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, хронического или острого лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карцинома почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, виды рака, индуцированные окружающей средой, включая рак, индуцированный асбестом, другие В-клеточные злокачественные опухоли, а также комбинации указанных видов рака.

[0042] В некоторых аспектах рак является рецидивирующим или рефрактерным. В некоторых аспектах рак является местнораспространенным. В некоторых аспектах рак является распространенным. В некоторых аспектах рак является метастатическим.

[0043] В некоторых аспектах клетки получены от субъекта. В некоторых аспектах клетки получают от донора, отличного от субъекта.

[0044] В некоторых аспектах субъект подвергается предварительной подготовке перед введением клеток. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение субъекту химиотерапевтического препарата, цитокина, белка, малой молекулы или любой их комбинации. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение субъекту интерлейкина. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 или любой их комбинации. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение прекондиционирующего средства, выбранного из группы, состоящей из циклофосфида, флударабина, витамина С, ингибитора АКТ, АТРА, рапамицина или любой их комбинации. В некоторых аспектах предварительная подготовка включает в себя введение циклофосфида, флударабина или обоих препаратов.

[0045] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу конструирования антиген-нацеливающей клетки, включающему трансдукцию клетки, полученной от субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии, молекулой нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, или вектором, раскрытым в данном документе. В некоторых аспектах антиген-нацеливающая клетка дополнительно экспрессирует CD4. В некоторых аспектах клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную (NK) клетку.

[0046] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к молекуле HLA класса II, образующей комплекс с пептидом, где молекула HLA класса II содержит альфа-цепь и бета-цепь; и при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.

В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR или их комбинацию. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DQ. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DR.

[0047] В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой мономер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой димер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой тример. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой тетрамер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой пентамер.

[0048] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к антигенпрезентирующей клетке (APC), содержащей молекулу HLA класса II, раскрытую в данном документе. В некоторых аспектах молекула HLA класса II экспрессируется на поверхности APC.

[0049] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека, включающему приведение Т-клеток в контакт с молекулой HLA класса II, раскрытой в данном документе, или APC, раскрытой в данном документе, причем после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II до приведения в контакт.

[0050] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от человека, включающему приведение Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13, причем 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. В некоторых аспектах изобретения Т-клетки, полученные от субъекта-человека, являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL).

[0051] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу лечения опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту одной или более обогащенных Т-клеток, раскрытых в данном документе.

[0052] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способу усиления опосредованного цитотоксическими Т-клетками нацеливания на раковые клетки у субъекта, страдающего раком, включающему введение субъекту пептида, имеющего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13.

[0053] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к противораковой вакцине, содержащей пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13.

Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к способу отбора Т-клеток, способных нацеливаться на опухолевую клетку, включающему приведение популяции выделенных Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.

[0054] В некоторых аспектах Т-клетка представляет собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0055] На фиг. 1A-1B представлены графические изображения окрашивания димером DP4^{L112W/V141M} пептид-специфических CD4⁺ Т-клеток у пациентов с меланомой. Первичные CD4⁺ Т-клетки были выделены у шести пациентов с DP4⁺ меланомой и стимулированы DP4-экспрессирующими aAPC, в которые индивидуально были введены пептиды MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁, и окрашены родственными димерами DP4^{L112W/V141M}. Показаны примеры окрашивания димерами DP4^{L112W/V141M}.

[0056] На фиг. 2A-2D представлены графические изображения данных, иллюстрирующих, что DP4-ограниченные (05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁) TCR, выделенные из положительных на димер DP4^{L112W/V141M} клетки и восстановленные в человеческих TCR-дефектных CD4⁺ Т-клетках, были функциональными DP4-ограниченным и антиген-специфическим образом. 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ были клонированы из положительных на димер DP4^{L112W/V141M} клеток, восстановлены в TCR-дефектных клетках Jurkat 76/CD4 и окрашены соответствующими димерами DP4^{L112W/V141M}.

[0057] На фиг. 3 представлена гистограмма, иллюстрирующая результаты анализов IL-2 EPISPOT 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁, стимулированных aAPC, в которые вводили пептиды MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁, в анализах IL-2 ELISPOT. DP4/WT1 (клон 9) TCR использовали в качестве отрицательного контроля. Было проведено по меньшей мере 2 независимых эксперимента.

Столбцы и планки погрешностей представляют собой среднее значение $\pm$ СО результатов в экспериментах, проведенных в трех повторностях.

[0058] На фиг. 4А-4Е представлены графические изображения данных, показывающих, что DP4-ограниченные MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ TCR, выделенные из положительных на димер DP4^{L112W/V141M} клетки и восстановленные в человеческих первичных CD4⁺ Т-клетках, были функциональными DP4-ограниченным и антиген-специфическим образом. 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ трансдуцировали ретровирусом в первичные CD4⁺ Т-клетки человека и окрашивали соответствующими димерами DP4^{L112W/V141M}. *P<0,05 с помощью критерия Стьюдента. Столбцы и планки погрешностей представляют собой среднее значение $\pm$ СО результатов в экспериментах, проведенных в трех повторностях (фиг. 4Е).

[0059] На фиг. 5 представлена гистограмма, показывающая результаты анализов IFN- γ ELISPOT первичных Т-клеток человека, ретровирусно трансдуцированных с помощью 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ и стимулированных с помощью HLA-нулевых или DP4-aAPC, в которые не вводили пептиды, трансдуцированных минигеном MUC5AC₄₉₁₄₋₄₉₄₉ (MHYQCQCVC SGW GDPHYITFDGTYTFLDNCTYVLVQ; SEQ ID NO: 29). *, P<0,05 с помощью критерия Стьюдента. Столбцы и планки погрешностей представляют собой среднее значение $\pm$ СО результатов в экспериментах, проведенных в трех повторностях.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0060] Настоящее раскрытие относится к TCR или их антигенсвязывающим частям, которые специфически связываются с эпитопом на MUC5AC, молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим их, и клеткам, содержащим TCR или молекулу нуклеиновой кислоты. Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. Другие аспекты настоящего раскрытия относятся к молекулам HLA класса II, объединенным в комплекс с пептидом, содержащим эпитоп MUC5AC.

I. Термины

[0061] Для того, чтобы настоящее раскрытие было более понятным, сначала определены некоторые термины. При использовании в настоящей заявке, если только иное прямо не предусмотрено в данном документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены по всему тексту заявки.

[0062] 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.

[0063] 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).

[0064] 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, термин "около" используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением, например, 10 процентов, вверх или вниз (выше или ниже).

[0065] 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».

[0066] 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.

[0067] 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.

[0068] 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, внутрелимфатическую, внутриочаговую, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию, а также электропорацию *in vivo*. В некоторых аспектах 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 нескольких продолжительных периодов.

[0069] 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, но не ограничивается ими, встречающиеся в природе и не встречающиеся в природе TCR; полноразмерные TCR и их антигенсвязывающие части; химерные TCR; конструкции слияния TCR; и 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) демонстрируют фрагменты чужеродных белков (антигенов), образующие комплекс с главным комплексом гистосовместимости (МНС; также называемые в данном как объединенные в комплекс с молекулой HLA, *например*, молекулой HLA класса II). TCR распознает и связывается с комплексом пептид:HLA и рекрутирует CD8 (для молекул МНС класса I) или CD4 (для

молекул МНС класса II), активируя TCR. Активированный TCR инициирует нисходящую передачу сигналов и иммунный ответ, включая разрушение EPC.

[0070] В целом, TCR может содержать две цепи, альфа-цепь и бета-цепь (или, реже, гамма-цепь и дельта-цепь), связанные 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 переменный домен взаимодействует с антигеном. Константная область расположена проксимальнее клеточной мембраны. TCR может дополнительно содержать трансмембранную область и короткий цитоплазматический концевой сегмент. В контексте данного документа термин «константная область» охватывает трансмембранную область и цитоплазматический концевой сегмент, если он присутствует, а также традиционную «константную область».

[0071] Переменные домены могут быть дополнительно поделены на области гиперпеременности, 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 в каждой цепи задействованы в связывании антигена, считается, что CDR3 является первичной антигенсвязывающей областью, в то время как считается, что CDR1 и CDR2 в первую очередь распознают молекулу HLA.

[0072] Если прямо не указано, и если контекст не указывает на иное, термин «TCR» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого TCR, раскрытого 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 CD4, как описано в данном документе), или описанному в данном документе TCR, который не содержит от клеточной мембраны (*например*, выделенный TCR или растворимый TCR).

[0073] «Антигенсвязывающая молекула», «часть TCR» или «фрагмент TCR» относится к любой части TCR, меньшей по размеру, чем весь TCR. Антигенсвязывающая молекула может включать CDR.

[0074] «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. Иммунный ответ может предполагать или выработку антител, или активацию специфичных иммуно-компетентных клеток, или и то, и другое. Специалисту в данной области техники будет понятно, что любая макромолекула, включая практически все белки или пептиды, может служить в качестве антигена. Антиген и/или эпитоп могут быть эндогенно экспрессированы, *т.е.* экспрессироваться геномной ДНК, или могут быть рекомбинантно экспрессированы. Антиген и/или эпитоп могут быть специфичными для определенной ткани, такой как раковая клетка, или могут быть широко экспрессированы. Кроме того, фрагменты более крупных молекул могут функционировать как антигены. В одном аспекте 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 аспектах эпитоп образует комплекс с главным комплексом гистосовместимости (МНС; также называемый в данном как объединенный в комплекс с молекулой HLA, *например*, молекулой HLA класса 1).

[0075] В контексте данного документа термин «MUC5AC» или «муцин 5AC» относится к человеческому гелеобразующему гликопротеину эпителия желудка и дыхательных путей, который защищает слизистую оболочку от инфекции и химического повреждения посредством связывания с вдыхаемыми микроорганизмами и частицами, которые впоследствии удаляются мукоцилиарной системой.

[0076] В контексте данного документа термин MUC5AC относится не только к полноразмерной канонической последовательности, но также к ее вариантам и фрагментам. Аминокислотная последовательность MUC5AC (SEQ ID NO: 16) представлена в Таблице 1 (UniProtKB – P98088).

Таблица 1. Аминокислотная последовательность MUC5AC

Аминокислотная последовательность MUC5AC
MSVGRRLALLWALALALACTRHTGHAQDGSSSESSYKHHPALSPIARGPS GVPLRGATVFPSLRTIPVVRASNPANHGRVCSTWGSFHYKTFDGDVFRFPG LCNYVFSEHCGAA YEDFNIQLRRSQESAAPTL SRVLMKVDGVVIQLTKGSV LVNGHPVLLPFSQSGVLIQQSSSYTKVEARLGLVLMWNHDDSLLELDTK YANKTCGLCGDFNGMPVVSELLSHNTKLTPEFGNLQKMDDPTDQCQDP VPEPPRNCSTGFGICEELLHGQLFSGCVALVDVGSYLEACRQDLFCEDTD LLSCVCHTLAEYSRQCTHAGGLPQDWRGPDFCPQKCPNNMQYHECRSPCA DTCSNQEHSRACEDHCVAGCFCPEGTVLDDIGQTGCVPVSKCACVYNGAA YAPGATYSTDCTNCTCSGGRWSCQEVPCPGTCSVLGGAHFSTFDGKQYTV HGDCSYVLTKPCDSSAFTVLAELRRCGLTDSETCLKSVTLSLDGAQTVVVI

KASGEVFLNQIYTQLPISAANVTIFRPSTFFIIAQTSGLQLNLQLVPTMQLF
MQLAPKLRGQTCGLCGNFNSIQADDFRTLSGVVEATAAAFFNTFKTQAAC
PNIRNSFEDPCSLSVENEKYAQHWCSQLTDADGPFGRCHAAVKPGTYYSN
CMFDTNCNCESEDCLCAALSSYVHACAAKGVQLGGWRDGVCTKPMTTCP
KSMTYHYHVSTCQPTCRSLSEGDITCSVGFIIPVDGCICPKGTFLLDDTGKCVQ
ASNCPCYHRGSMIPNGESVHDSGAICTCTHGLKSLCIGGQAPAPVCAAPMV
FDCRNATPGDTGAGCQKSCHTLDMTCYSPQCVPGCVCPDGLVADGEGGCI
TAEDCPCVHNEASYRAGQTIIRVGCNTCTCDSRMWRCTDDPCLATCAVYG
DGHYLTFDGQSYSFNGDCEYTLVQNHCGGKDSTQDSFRVV TENVP CGTTG
TTCSKA IKIFLGGFELKLSHGKVEVIGTDESQEV PYTIRQMGIYLVVDTDIGL
VLLWDDKKT SIFINLSPEFKGRVCGLCGNFDDIAVNDFA TRSRSVVGDVLEF
GNSWKLSPSCPDALAPKDPCTANPFRKSWAQKQCSILHGPTFAACHAHVE
PARYYEACVNDACACDSGGDCECFCTAVAAYA QACHEVGLCVSWRTPSI
CPLFCDYYNPEGQCEWHYQPCGVPCRLTCRNPRGDCLRDVRGLEGCYPKC
PPEAPIFDEDKMQCVATCPTPPLPRCHVHGKSYRPGAVVPSDKNCQSCLC
TERGVECTYKAEACVCTYNGQRFHPGDVIYHTTDGTGGCISARCGANGTIE
RRVYPCSPPTTPVPPTTFSFSTPPLVVSSHTPTSPNGPSSAHTGPPSSAWPTTAG
TSPRTRLPTASASLPPVCGEKLWSPWMDVSRPGRGTDSGDFDTLENLRAH
GYRVCESPRSVECREAEDAPGVPLRALGQRVQCSPDVGLTCRNREQASGLC
YNYQIRVQCCTPLPCSTSSSPAQTTPPTTSKTTETRASGSSAPSTPGTVSLST
ARTTPAPGTATSVKKTFTSTPSPPPVPATSTSSMSTTAPGTSVVSSKPTPTEPS
TSSCLQELCTWTEWIDGSYPAPGINGGDFDTFQNL RDEGYTFCESPRSVQC
RAESFPNTPLADLGQDVICSHTEGLICLNKNQLPPICYNYEIRIQCCETVNVC
RDITRLPKTVATTRPTPHPTGAQTQTFTTHMPASASTEQPTATSRGGPTATS
VTQGTHTTLVTRNCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKI
CRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMC
LNYEVRVLCCETPRGCHMTSTPGSTSSSPAQTTPSTTSKTTETQASGSSAPSS
TPGTVSLSTARTTPAPGTATSVKKTFTSTPSPPPVPATSTSSMSTTAPGTSVVS
SKPTPTEPSTSSCLQELCTWTEWIDGSYPAPGINGGDFDTFQNL RDEGYTFC
ESPRSVQCRAESFPNTPLADLGQDVICSHTEGLICLNKNQLPPICYNYEIRIQ
CCETVNVC RDITRPPKTVATTRPTPHPTGAQTQTFTTHMPASASTEQPTATS
RGGPTATSVTQGTHTTPVTRNCHPRCTWTTWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKI
CRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQ
QGPFKMCLNYEVRVLCCETPKGCPVTSTPVTAPSTPSGRATSPTQSTSSWQ
KSRTTTLVTTSTTSTPQTSTTYAHTTSTTSAPTARTTSAPTTRTTSASPASTTS
GPGNTPSPVPTTSTISAPTTSITSAPTSTTTSAPTSTTSGPGTTPSPVPTTSTITS
APTSTTTSAPTSTTTSARTSTTTSATTTSRISGPETTPSPVPTTSTTSATTTST
SAPTSTTTSAPTSTTSSPQTSTTSAPTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTRT
TSAPKSSTTSAATTSTTSGPETTPRPVPTTSTTSSPTTSTTSAPTSTTTSASTTS
TTSAGATTPSPVPTTSTTSAPTSTTTSAPISSTTSATTTSTTSGPGTTPSPVPTT
STTSAPTSTTSGPGTTPSAVPTTSTITSAPTSTTNSAPISSTTSATTTSRISGPET
TPSPVPTASTTSASTSTTSGPGTTPSPVPTTSTISVPTTSTTSASTSTTSAST
TSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTSTTTSAPTSTTISAPTSTTTSATTTSTTSAP
TPRRTSAPTSTTISASTSTTTSATTTSTTSATTTSTISAPTSTTTLSPTTSTTST
ITSTTSAPISSTTSTPQTSTTSAPTSTTSGPGTTSPPVPTTSTTSAPTSTTTSAP
TTRTTSVPTSSTTSTATTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTRTTSAPTSTTSA
PTTSTTTSAPTSTTTSATTTSTISVPTTSTTSSVP GTTPSPVPTTSTISVPTTSTTSA
STTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTSTTTSAPTSTTISAPTSTTPSAPTSTTL
APTSTTTSAPTSTTSTPTSTTSSPQTSTTSASTTSITSGPGTTPSPVPTTSTTS
APTSTTTSAPTSTTSTISAPTSTTTSAPTSTTTSASTASKTSGLGTTTPSPIPTTST
SPPTTSTTSASTASKTSGPGTTPSPVPTTSTIFAPRTSTTSASTSTTPGPGTTP
SPVPTTSTASVSKTSTSHVSISKTTTHSQPVTRDCHLRCTWTKWFDIDFPSPGP

HGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAESHPEVSIIEHLGQVVQCSREE
 GLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCEPKGCPVTSTPVTAPSTPSGRATS
 PTQSTSSWQKSRTTTLVTTSTTSTPQTSTTSAPTTSTTSAPTTSTTSAPTTSTT
 STPQTSISSAPTSSSTTSAPTSSTISARTTSIISAPTTSTTSSPTTSTTSATTTSTTS
 APTSSTTSTPQTSKTSAAATSSSTSGSGTTPSPVTTTSTASVSKTSTSHVSVSKT
 THSQPVTRDCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRP
 EEITRLQCRAKSHPEVSIIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYE
 VRVLCCEPKGCPVTSTSVTAPSTPSGRATSPTQSTSSWQKSRTTTLVTSSIT
 STTQTSTTSAPTTSTTPASIPSTTSAPTTSTTSAPTTSTTSAPTTSTTSTPQTSTTS
 SAPTSSTTSAPTTSTISAPTTSTISAPTTSTTSAPTAATTSAPTTSTSSAPTTNTTS
 APTTSTTSAPITSTISAPTTSTTSTPQTSTISSPTTSTTSTPQTSTTSSPTTSTTSA
 PTTSTTSAPTTSTTSTPQTSISSAPTSSTTSAPTAATTSAPTTSTTSFHTTSTTSP
 PTSSTSTPQTSKTSAAATSSSTSGSGTTPSPVPTTSTASVSKTSTSHVSVSKT
 HSQPVTRDCHPRCTWTKWFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPE
 EITRLQCRAESHPEVSIIEHLGQVVQCSREEGLVCRNQDQQGPFKMCLNYE
 VRVLCCEPKGCPVTSTPVTAPSTPSGRATSPTQSTSSWQKSRTTTLVTTSTTS
 TPQTSTTSAPTTSTIPASTPSTTSAPTTSTTSAPTTSTTSAPTHRTTSGPTTSTT
 LAPTTSTTSAPTTSTNSAPTTSTISASTTSTISAPTTSTISSPTSSSTTSTPQTSK
 SAATSSSTSGSGTTPSPVPTTSTTSASTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPSTST
 TSAATTSTTSAPTRTTTSAPTSSMTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGT
 TTPSPVPTTSTTSAPITSTTSGPGSTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTASTTSGPG
 TTPSPVPTTSTTSAPTRTTTASTASTTSGPGSTPSPVPTTSTTSAPTRTTTPAS
 TASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSASTTSTISLPTTSTTSAPITSMTSGPGTTPSPV
 PTTSTTSAPTTSTTSASTASTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSASTASTT
 GPGTSLSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTSTTSGPGTTPS
 PVPTTSTTPVSKTSTSHLSVSKTTHSQPVTSCHPLCAWTKWFDVDFPSPGP
 HGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAESHPEVNIEHLGQVVQCSREE
 GLVCRNQDQQGPFKMCLNYEVRVLCCEPKGCPVTSVTPYGTSPNALYP
 SLSTSMVSASVASTSVASSSVASSVAYSTQTCFCNVADRLYPAGSTIYRHR
 DLAGHCYYALCSQDCQVVRGVSDCPSTTLPPAPATSPSISTSEPVTELGCP
 NAVPPRKKGETWATPNCSEATCEGNNVISLRPRTCPRVEKPTCANGYPAV
 KVADQDGCCHHYQCQCVCSGWGDPHYITFDGTYYTFLDNCTYVLVQQIV
 PVYGHFRVLVDNYFCGAEDGLSCPRSIILEYHQDRVVLTRKPVHGVMTNEI
 IFNNKVVSPPGFRKNGIVVSRIGVKMYATIPELGVQVMFSGLIFSVEVPFSKF
 ANNTGQCCTNDRKDECRTPRGTVVASCSEMSGLWNVSIPDQPAHRP
 HPTPTTVGPTTVGSTTVGPTTVGSTTVGPTTPAPCLPSPICQLILSKVFEPCH
 TVIPPLLFYEGCVFDRCHMTDLDVVCSSELEYAALCASHDICIDWRGRTGH
 MCPFTCPADKVYQPCGPSNPSYCYGNDSASLGALPEAGPITEGCFCEPGMT
 LFSTSAQVCVPTGCPRLGPHGEPVKVGHTVGMDCQECTCEAATWTLTCR
 PKLCPLPPACPLPGFVPVPAAPQAGQCCPQYSCACNTSRCAPVGCPEGAR
 AIPTYQEGACCPVQNCSTVCSINGTLYQPGAVVSSSLCETCRCELPGGPPS
 DAFVVSCETQICNTHCPVGFEYQEESGQCCGTCVQVACVTNTSKSPAHLFY
 PGETWSDAGNHCVTHQCEKHQDGLVVVTTKKACPLSLDEARMSKDG
 CCRFCPPPPPPYQNQSTCAVYHRSIIQQQGCSSSEPURLAYCRGNCGDSSS
 MYSLEGNTVEHRCQCCQELRTSLRNVTLHCTDGGSSRAFSYTEVEECGCMG
 RRCAPGDTQHSEEAPEPSQEAESGSWERGVVSPMH (SEQ ID NO: 16)

[0077] 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 задействованы в активации иммунного ответа. Гены HLA класса II кодируют белки MHC класса II, которые экспрессируются на поверхности профессиональных антигенпрезентирующих клеток (APC). Неограничивающие примеры профессиональных APC включают моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК) и В-лимфоциты. Некоторые эндотелиальные и эпителиальные клетки могут также экспрессировать молекулы MHC класса II после активации воспалительных сигналов. Люди, у которых отсутствуют функциональные молекулы MHC класса II, чрезвычайно восприимчивы к целому ряду инфекционных заболеваний и, как правило, умирают в молодом возрасте.

[0078] В контексте данного документа «молекула HLA класса II» или «молекула MHC класса II» относится к белковому продукту дикого типа или варианту гена HLA класса II, кодирующему молекулу MHC класса II. Соответственно, «молекула HLA класса II» и «молекула MHC класса II» используются в данном документе взаимозаменяемо. Типичная молекула MHC класса II состоит из двух белковых цепей: альфа-цепи и бета-цепи. Как правило, встречающиеся в природе альфа-цепи и бета-цепи содержат трансмембранный домен, который прикрепляют альфа/бета-цепь к поверхности клетки, и внеклеточный домен, который несет антиген и взаимодействует с TCR и/или CD4, экспрессированными на Т-клетке.

[0079] И альфа-, и бета-цепи MHC класса II кодируются генным комплексом HLA. Комплекс HLA расположен в области 6p21.3 на коротком плече хромосомы 6 человека и содержит более 220 генов с различными функциями. Генный комплекс HLA является высоко вариативным, с более чем 20 000 аллелей HLA и родственных аллелей, включая более 250 аллелей альфа-цепи MHC класса II и 5000 аллелей бета-цепи MHC класса II, известных в данной области, кодирующих тысячи белков MHC класса II (*см. например, hla.alleles.org*, дата последнего посещения: 20 мая 2019 г., который полностью включен в данный документ посредством ссылки). Например, один такой аллель HLA-DP, DP4, является наиболее часто встречающимся аллелем во многих этнических группах.

[0080] Три локуса в комплексе HLA кодируют белки MHC класса II: HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR. HLA-DO и HLA-DM кодируют белки, которые ассоциируются с молекулой MHC класса II и поддерживают ее конфигурацию и функцию.

[0081] Когда молекула MHC класса II образует комплекс с антигенным пептидом, антигенный пептид длиной 10-30 аминокислот связывается с пептидсвязывающей полостью и внеклеточно представляется CD4+ клеткам. И альфа-, и бета-цепи складываются в два отдельных домена; альфа-1 и альфа-2 для альфа-полипептида и бета-1 и бета-2 для бета-полипептида. Незамкнутая пептидсвязывающая полость, в которой находится представленный антиген, находится между доменами альфа-1 и бета-1. При

взаимодействии с CD4+ Т-клеткой комплекс МНС класса II взаимодействует с Т-клеточным рецептором (TCR), экспрессированным на поверхности Т-клетки. Кроме того, бета-цепь молекулы МНС класса II слабо взаимодействует ($K_D > 2 \text{ мМ}$) с CD4, экспрессируемым на поверхности Т-клетки. Каноническая аминокислотная последовательность CD4 (UniProt - P01730) представлена в таблице 2 (SEQ ID NO: 17).

Таблица 2. Аминокислотная последовательность CD4 человека

MNRGVPFRHLLLVLQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSI QFHWKNSNQIKILGNQGSFLTGPKSLNDRADSRRSLWDQGNFPLIKNL KIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANS DTHLLQGQSLTLTLESPPGSS PSVQCRSPRGKNIQGGKTL SVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIV VLA FQKASSIVYKKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKS WITFDLKNKEVSVKRVTQDPKLQMGKKLPLHLTLPQALPQYAGSGNLT ALEAKTGKLNH QEVN LVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLM LSLKLENK EAKVSKREKAVWVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWSTPVQ PMALIVLGGVAGLL LFIGLGIFFCVRCRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTCQ CPHRFQKTCSPI (SEQ ID NO: 17).
--

[0082] Термин «аутологичный» относится к любому материалу, полученному от того же индивидуума, которому он позже будет повторно введен. Например, терапия аутологичными Т-клетками включает введение субъекту Т-клетки, выделенной из организма того же субъекта. Термин «аллогенный» относится к любому материалу, полученному от одного индивидуума, который затем вводится другому индивидууму того же вида. Например, трансплантация аллогенных Т-клеток включает введение субъекту Т-клетки, полученной от донора, отличного от субъекта.

[0083] «Рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровоток. Термин «рак» или «раковая ткань» может включать в себя опухоль. Примеры видов рака, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак иммунной системы, включая лимфому, лейкоз и другие лейкоцитарные злокачественные образования. В некоторых аспектах способы по настоящему изобретению могут быть применены для уменьшения размера опухоли, происходящей, например, из рака кости, рака почки, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака легкого, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы

шейки матки, карциномы влагалища, карцинома вульвы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), трансформированной фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, хронического или острого лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карцинома почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, виды рака, индуцированные окружающей средой, включая рак, индуцированный асбестом, другие В-клеточные злокачественные опухоли, а также комбинации указанных видов рака. Конкретный вид рака может отвечать на химиотерапию или лучевую терапию, или рак может быть рефрактерным.

[0084] Рефрактерный рак относится к раку, который не поддается хирургическому вмешательству, и рак либо изначально не отвечает на химиотерапию или лучевую терапию, либо рак перестает отвечать с течением времени.

[0085] В контексте данного документа термин «противоопухолевый эффект» относится к биологическому эффекту, который может проявляться в виде уменьшения объема опухоли, уменьшения количества опухолевых клеток, снижения пролиферации опухолевых клеток, уменьшения количества метастазов, повышения общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования, повышения продолжительности жизни или улучшения различных физиологических симптомов, ассоциированных с опухолью. Противоопухолевый эффект также может относиться к предотвращению возникновения опухоли, *например*, к вакцине.

[0086] Термин «выживаемость без прогрессирования», который может быть сокращен как ВБП, в контексте данного документа относится к промежутку времени от даты начала лечения до даты прогрессирования заболевания в соответствии с пересмотренными критериями ответа IWG для злокачественной лимфомы или до даты смерти по любой причине.

[0087] «Прогрессирование заболевания» или «прогрессирующее заболевание», которое в контексте данного документа может быть сокращено как ПЗ, относится к ухудшению одного или более симптомов, ассоциированных с конкретным заболеванием. Например, прогрессирование заболевания у субъекта, страдающего раком, может включать увеличение количества или размера одного или более злокачественных поражений, метастазирование опухоли и смерть.

[0088] Термин «продолжительность ответа», который может быть сокращен как ПрО, в контексте данного документа 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 до датой смерти.

[0089] Термин «общая выживаемость», который может быть сокращен как ОВ, определяется как время от даты проведенного лечения до даты смерти.

[0090] «Цитокин» в контексте данного документа 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 может быть введен субъекту. Цитокины могут высвобождаться иммунными клетками, включая макрофаги, В-клетки, Т-клетки и тучные клетки, для развития 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 развитию воспалительного ответа. Примеры гомеостатических цитокинов включают, но не ограничиваются ими, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15 и интерферон (IFN) гамма. Примеры провоспалительных цитокинов включают, но не ограничиваются ими, IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17a, фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, ФНО-бета, фактор роста фибробластов (FGF) 2, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), растворимую молекулу межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), растворимую молекулу сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты (PLGF). Примеры эффекторов включают, но не ограничиваются ими, гранзим А, гранзим В, растворимый лиганд Fas (sFasL) и перфорин. Примеры белков острой фазы включают, но не ограничиваются ими, С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид А (SAA).

[0091] «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), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1 или CCL2), MCP-4, макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP-1 α , MIP-1a), MIP-1 β (MIP-1b), гамма-индуцированный белок 10 (IP-10) и регулируемый тимусом и активацией хемокин (TARC или CCL17).

[0092] Другие примеры аналитов и цитокинов по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, хемокиновый (мотив C-C) 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 (Г-КСФ), лейкоз-ингибирующий фактор (LIF), онкостатин М (OSM), CD154, лимфотоксин (LT) бета, лиганд 4-1BB (4-1BBL), лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), CD70, CD153, CD178, глюкокортикоид-индуцированный лиганд, связанный с рецептором ФНО (GITRL), член суперсемейства факторов некроза опухоли 14 (TNFSF14), OX40L, лиганд 1, экспрессируемый ФНО- и APOE-связанными лейкоцитами (TALL-1) или ФНО-связанный индуцирующий апоптоз лиганд (TRAIL).

[0093] «Терапевтически эффективное количество», «эффективная доза», «эффективное количество» или «терапевтически эффективная дозировка» лекарственного препарата или терапевтического средства представляет собой любое количество лекарственного препарата, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает субъект от развития заболевания или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению нарушений функций или инвалидности из-за болезни. Способность терапевтического средства способствовать регрессии заболевания может быть оценена с использованием множества способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, у людей во время клинических испытаний, в системах животных моделей, предсказывающих эффективность применения у людей или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

[0094] В контексте данного документа термин «лимфоцит» включает естественные киллерные (NK) клетки, Т-клетки или В-клетки. NK-клетки представляют собой тип цитотоксических (токсичных для клеток) лимфоцитов, которые представляют собой основной компонент врожденной иммунной системы. NK-клетки отторгают опухоли и

клетки, инфицированные вирусами. Они работают через процесс апоптоза или запрограммированной гибели клеток. Их назвали «естественными киллерами», потому что они не требуют активации для уничтожения клеток. Т-клетки играют важную роль в клеточном иммунитете (без задействования антител). Т-клеточные рецепторы (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: хелперные Т-клетки (*например*, CD4⁺ клетки), цитотоксические Т-клетки (также известные как ТС, цитотоксический Т-лимфоцит, CTL, клетка Т-киллер, цитолитические Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки или киллерные Т-клетки), Т-клетки памяти ((i), стволовые клетки памяти T_{SCM}, как и наивные клетки, являются CD45RO⁻, CCR7⁺, CD45RA⁺, CD62L⁺ (L-селектин), CD27⁺, CD28⁺ и IL-7Rα⁺, но они также экспрессируют большое количество CD95, IL-2Rβ, CXCR3 и LFA-1, и демонстрируют многочисленные функциональные признаки, характерные для клеток памяти); (ii) центральные клетки памяти T_{CM} экспрессируют L-селектин и CCR7, они секретируют IL-2, но не IFNγ или IL-4, и (iii) эффекторные клетки памяти T_{EM}, хотя 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 задействованием антител). В-клетка вырабатывает антитела и антигены и выполняет роль антигенпрезентирующих клеток (APC) и превращается в В-клетки памяти после активации путем взаимодействия антигенов. У млекопитающих незрелые В-клетки образуются в костном мозге, откуда и произошло их название.

[0095] Термин «генетически сконструированный» или «сконструированный» относится к способу модификации генома клетки, включая, но не ограничиваясь этим, удаление кодирующей или не кодирующей области или ее части, или вставку кодирующей области или ее части. В некоторых аспектах модифицируемая клетка представляет собой лимфоцит, *например*, Т-клетку или модифицированную клетку, экспрессирующую CD4, которая может быть получена от пациента или донора. Клетка может быть модифицирована для экспрессии экзогенной конструкции, такой как, *например*, Т-клеточный рецептор (TCR), раскрытый в данном документе, которая включена в геном клетки. В некоторых аспектах клетка является модифицированной для экспрессии CD4.

[0096] «Иммунный ответ» означает действие клетки иммунной системы (*например*, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллерных (NK) клеток, макрофагов, эозинофилов, тучных клеток, дендритных клеток и нейтрофилов) и растворимых

макромолекул, продуцируемых любой из этих клеток или печенью (включая антитела, цитокины и систему комплемента), что приводит к избирательному нацеливанию, связыванию, повреждению, разрушению и/или удалению из организма позвоночного вторгающихся патогенов, клеток или тканей, инфицированных патогенами, раковых или других аномальных клеток или, в случае аутоиммунитета или патологического воспаления, нормальных клеток или тканей человека.

[0097] 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 иммунного ответа. Примеры иммунотерапии включают, но не ограничиваются ими, Т-клеточные терапии. Т-клеточная терапия может включать адоптивную Т-клеточную терапию, иммунотерапию опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TIL), аутологичную клеточную терапию, сконструированную аутологичную клеточную терапию (eACT) и аллогенную трансплантацию Т-клеток.

[0098] Клетки, используемые в иммунотерапии, описанной в данном документе, могут быть получены из любого источника, известного в данной области техники. Например, Т-клетки могут быть дифференцированы *in vitro* из популяции гемопоэтических стволовых клеток, или Т-клетки могут быть получены от субъекта. Т-клетки могут быть получены, *например*, из мононуклеарных клеток периферической крови, костного мозга, ткани лимфатических узлов, пуповинной крови, ткани тимуса, ткани из очага инфекции, асцита, плеврального выпота, ткани селезенки и опухолей. Кроме того, Т-клетки могут быть получены из одной или более линий Т-клеток, доступных в данной области техники. Т-клетки также могут быть получены из единицы крови, собранной у субъекта, с использованием любого количества методов, известных специалисту в данной области техники, таких как разделение и/или аферез FICOLL™. Дополнительные способы выделения Т-клеток для Т-клеточной терапии раскрыты в патентной публикации США № 2013/0287748, которая полностью включена в данный документ посредством ссылок. Иммунотерапия также может включать введение субъекту модифицированной клетки, причем модифицированная клетка экспрессирует CD4 и TCR, раскрытые в данном документе. В некоторых аспектах модифицированная клетка не является Т-клеткой.

[0099] «Пациент» в контексте данного документа включает любого человека, страдающего раком (*например*, лимфомой или лейкозом). Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0100] Термины «пептид», «полипептид» и «белок» используются 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 более 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.

[0101] «Стимуляция» в контексте данного документа относится к первичному ответу, индуцированному связыванием стимулирующей молекулы с ее распознаваемым лигандом, причем связывание опосредует событие передачи сигнала. «Стимулирующая молекула» представляет собой молекулу на Т-клетке, *например*, комплекс Т-клеточный рецептор (TCR)/CD4, который специфически связывается с распознаваемым стимулирующим лигандом, присутствующим на антигенпрезентирующей клетке. «Стимулирующий лиганд» представляет собой лиганд, который, когда присутствует на антигенпрезентирующей клетке (*например*, аAPC, 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, инициацию иммунного ответа, пролиферацию и т.п. Стимулирующие лиганды включают, но не ограничиваются ими, молекулу МНС класса II, нагруженную пептидом, антитело к CD4, антитело-суперагонист к CD2, антитело-суперагонист к CD28 и антитело-суперагонист к CD3.

[0102] Термины «кондиционирование» и «предварительное кондиционирование» используются в данном документе взаимозаменяемо и указывают на подготовку пациента, нуждающегося в терапии Т-клетками для подходящего состояния. В контексте данного документа кондиционирование включает, но не ограничивается этим, уменьшение количества эндогенных лимфоцитов, удаление стока цитокинов, повышение уровня в сыворотке одного или более гомеостатических цитокинов или провоспалительных факторов, усиление эффекторной функции Т-клеток, вводимых после кондиционирования, усиление активации и/или доступности антигенпрезентирующих клеток, или любая их

комбинация до начала Т-клеточной терапии. В одном аспекте «кондиционирование» включает повышение уровня в сыворотке одного или более 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), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), фактора роста плаценты (PLGF), С-реактивного белка (СРБ), растворимой молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), растворимой молекулы сосудистой адгезии 1 (sVCAM-1) или любой их комбинации. В другом аспекте «кондиционирование» включает повышение сывороточного уровня IL-7, IL-15, IP-10, MCP-1, PLGF, СРБ или любой их комбинации.

[0103] «Лечение» или «процесс лечения» субъекта относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого в отношении субъекта, или к введению активного вещества субъекту с целью обращения вспять, улучшения, облегчения, ингибирования или замедления или предотвращения начала, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения, состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием. В одном аспекте «лечение» или «процесс лечения» включает частичную ремиссию. В другом аспекте «лечение» или «процесс лечения» включает полную ремиссию.

[0104] Использование альтернативы (*например*, «или») следует понимать как означающее один из вариантов, оба варианта или любую их комбинацию альтернатив. В контексте настоящего документа употребление формы единственного числа следует понимать как относящееся к «одному или нескольким» из любого из упомянутых или перечисленных компонентов.

[0105] Термины «около» или «состоящий по существу из» относятся 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 термина «около» или «состоящий по существу

из» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или состава.

[0106] 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.

[0107] Различные аспекты изобретения более подробно описаны в следующих подразделах.

II. Композиции по раскрытию

[0108] Настоящее раскрытие относится к Т-клеточным рецепторам (TCR) или их антигенсвязывающим частям, которые специфически связываются с эпитопом на MUC5AC, молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующим их, и клеткам, содержащим TCR или молекулу нуклеиновой кислоты. Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим ведение субъекту клетки, содержащей TCR, описанные в данном документе. Другие аспекты настоящего раскрытия относятся к эпитопу MUC5AC, с которым связываются TCR, и молекулам HLA класса II, объединенным в комплекс с пептидом, включающим эпитоп MUC5AC.

[0109] Т-клеточный рецептор, или TCR, представляет собой молекулу, находящуюся на поверхности Т-клеток или Т-лимфоцитов, которая отвечает за распознавание фрагментов антигена в виде пептидов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС). Связывание между TCR и антигенными пептидами имеет относительно низкую аффинность и является вырожденным: то есть, многие TCR распознают один и тот же антигенный пептид, и многие антигенные пептиды распознаются одним и тем же TCR.

[0110] TCR состоит из двух разных белковых цепей (то есть является гетеродимером). В 95% человеческих Т-клеток TCR состоит из альфа-цепи (α) и бета-цепи (β) (кодируемых TRA и TRB, соответственно), тогда как в 5% человеческих Т-клеток TCR состоит из гамма- и дельта (γ/δ) цепей (кодируемые TRG и TRD, соответственно). Данное соотношение меняется в процессе онтогенеза и при заболеваниях (например, лейкемии). Оно также различается между видами. Ортологи 4 локусов были картированы у различных видов. Каждый локус может продуцировать множество полипептидов с константными и переменными областями.

[0111] При взаимодействии TCR с антигенным пептидом и МНС (пептид/МНС) Т-лимфоцит активируется посредством сигнальной трансдукции, то есть ряда биохимических событий, опосредованных связанными ферментами, ко-рецепторами, специализированными адаптерными молекулами и активированными или высвобождаемыми факторами транскрипции.

П.А. Молекулы нуклеиновых кислот

[0112] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к молекулам нуклеиновых кислот, содержащим (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный TCR или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»); и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, причем вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR. В определенных аспектах вторая нуклеотидная последовательность представляет собой не встречающуюся в природе последовательность. В других аспектах вторая нуклеотидная последовательность является синтетической. В еще других аспектах вторая нуклеотидная последовательность включает последовательность, нацеленную на нуклеотидную последовательность, кодирующую эндогенный TCR. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR конкурирует с эталонным TCR за связывание с человеческим MUC5AC. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп человеческого MUC5AC, что и эталонный TCR.

[0113] В некоторых аспектах эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь; причем альфа-цепь содержит определяющую комплементарность область 1 (CDR1), CDR2 и CDR3; бета-цепь содержит CDR1, CDR2 и CDR3; и причем эталонный TCR содержит CDR3 альфа-цепи, представленную в SEQ ID NO: 7, и CDR3 бета-цепи, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 альфа-цепи присутствуют в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1, а эталонный TCR содержит последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 бета-цепи, присутствующие в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

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

SE Q ID NO:	Цепь TCR	Последовательность
1	Альфа- цепь (аминокис лота)	QTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESNYLFWYKQPPSRQMI LVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSCLKISDSQLGDTAMYF CAFMKRAETSGSRLTFEGGTQLTVNPDIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAV AWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTN LNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
18	Альфа- цепь (нуклеоти д)	CAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGACCCT GAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAGTAATTATTATTTGTTCTGGTACAAACAGCCTC CCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCCGCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACG GAGAATCGTTTCTCTGTGAACCTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTC AGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTTTCATGAAGCGGGCCGAAA CCAGTGGCTCTAGGTTGACCTTTGGGGAAGGAACACAGCTCACAGTGAATCCTGATATC CAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGT CTGCCTATTACCCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTACAAAGTAAGGATTCTGATG TGTATATCACAGACAAAACCTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGT GCTGTGGCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCAT TATTCAGAAAGACACCTTCTTCCCCAGCCCAGAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCC AGAAAAGCTTTGAAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAAAACCTGTCAAGTATTGGGTTT CGAATCCTCCTCCTGAAAGTGGCCGGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTC CAGC
21	Сигнальн ый пептид альфа- цепи (аминокис лота)	MTRVSLLWAVVVSTCLESGMA
23	Сигнальн ый пептид альфа- цепи (нуклеоти д)	ATGACACGTGTTAGCTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTG TCTTGAATCCGGCATGGCC
2	Бета-цепь (аминокис лота)	NAGVTQTPKFRVLKTGQSMTLLCAQDMNHEYMYWYRQDPGMG LRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQTS VYFCASSYWPRETQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPL KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEND EWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG
19	Бета-цепь (нуклеоти д)	AATGCTGGTGTCACTCAGACCCCAAAATTCCGGGTCCTGAAGA CAGGACAGAGCATGACACTGCTGTGTGCTCAGGATATGAACCA TGAATACATGTACTGGTATCGACAAGACCCAGGCATGGGGCTG AGGCTGATTCATTACTCAGTTGGTGAGGGTACAACCTGCCAAAG GAGAGGTCCCTGATGGCTACAATGTCTCCAGATTAAAAAACA GAATTTCTGCTGGGGTTGGAGTCGGCTGCTCCCTCCCAACAT CTGTGTAATTCTGTGCCAGCAGTTACTGGCCGACGCGGGAGAC CCAGTACTTCGGGGCCAGGCACGCGGCTCCTGGTGCTCGAGGAC CTGAAAAACGTGTTCCCAACCCGAGGTCGCTGTGTTTGAGCCAT CAGAAGCAGAGATCTCCCAACCCCAAAAGGCCACACTGGTATG

		CCTGGCCACAGGCTTCTACCCCGACCACGTGGAGCTGAGCTGG TGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTGGGGTCAGCACAGAC CCGCAGCCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGACTCCAGAT ACTGCCTGAGCAGCCGCCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCCGCAACCACTTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGG CTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCT GTCACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCCTGGGGTAGAGCAGACT GTGGCTTCACCTCCGAGTCTTACCAGCAAGGGGTCTGTCTGCC ACCATCCTCTATGAGATCTTGCTAGGGAAGGCCACCTTGTATG CCGTGCTGGTCAGTGCCCTCGTGCTGATGGCCATGGTCAAGAG AAAGGATAGCAGAGGC
22	Сигнальн ый пептид бета-цепи (аминокис лота)	MGAVASALSFSAGPV
24	Сигнальн ый пептид бета-цепи (нуклеоти д)	ATGGGGGCTGTAGCATCAGCTTTGTCCTTCTCTGCAGGTCCAGT G
20	Сигнальн ый пептид (полученн ый из фиброина- L)	MMRPIVLVLLFATSALA

II.A.1. TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью

[0114] Настоящее раскрытие относится к TCR, кодируемому первой нуклеотидной последовательностью, описанной в данном документе. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит переменный домен, содержащий альфа-цепь CDR1, альфа-цепь CDR2 и альфа-цепь CDR3; а бета-цепь содержит переменный домен, содержащий бета-цепь CDR1, бета-цепь CDR2 и бета-цепь CDR3. В некоторых аспектах CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7 (CAFMKRAETSGSRLTF). В некоторых аспектах CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10 (CASSYWPTRETQYF). В некоторых аспектах не-CDR области в альфа-цепи и/или бета-цепи являются дополнительно модифицированными, *например*, заменой или мутацией одной аминокислоты, двух аминокислот, трех аминокислот, четырех аминокислот, пяти

аминокислот или шести аминокислот, в результате чего альфа-цепь и/или бета-цепь не являются встречающимися в природе. В некоторых аспектах изобретения замены или мутации могут улучшить TCR, описанные в данном документе, различными способами, *например*, аффинность связывания, специфичность связывания, стабильность, вязкость или любую их комбинацию.

[0115] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 альфа-цепи, причем CDR1 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5 (TSESNNYY). В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR1 бета-цепи, причем CDR1 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8 (MNHEY).

[0116] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 альфа-цепи, причем CDR2 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6 (QEAYKQQN). В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит CDR2 бета-цепи, причем CDR2 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9 (SVGEGT).

[0117] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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% идентичности последовательности с вариабельным доменом аминокислотной последовательности альфа-цепи, представленной в SEQ ID NO: 1, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен альфа-цепи,

присутствующий в аминокислотной последовательности альфа-цепи, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0118] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит вариабельный домен бета-цепи, представленный аминокислотной последовательностью, приведенной в SEQ ID NO: 2.

[0119] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первым нуклеотидом, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 1, причем анти-MUC5AC

TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности альфа-цепи, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первым нуклеотидом, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых аспектах 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, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0120] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первым нуклеотидом, дополнительно содержит константную область бета-цепи, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых аспектах 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, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0121] В определенных аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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, представленной в SEQ ID NO: 1, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

[0122] В определенных аспектах анти-MUC5AC TCR, 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0123] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и причем 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.

[0124] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR, кодируемая первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит сигнальный пептид. Любой сигнальный пептид можно использовать в описанных в данном документе альфа-цепях анти-MUC5AC TCR. В некоторых аспектах сигнальный пептид представляет собой встречающийся в природе сигнальный пептид альфа-цепи TCR. В некоторых аспектах сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, 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, представленной в SEQ ID NO: 21. В некоторых аспектах сигнальный пептид представляет собой гетерологичный сигнальный пептид, *например*, сигнальный пептид, полученный из белка, отличного от альфа-цепи TCR. В некоторых аспектах сигнальный пептид представляет собой синтетический сигнальный пептид. В некоторых аспектах сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, 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, представленной в SEQ ID NO: 20 или 22. В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR, кодируемая первой нуклеотидной последовательностью, не содержит сигнального пептида.

[0125] В некоторых аспектах сигнальный пептид альфа-цепи кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, имеющей по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, 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 последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной в SEQ ID NO: 23 или 24.

[0126] В некоторых аспектах бета-цепь анти-MUC5AC TCR, кодируемая первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит сигнальный пептид. Любой сигнальный пептид можно использовать в описанных в данном документе бета-цепях анти-MUC5AC TCR. В некоторых аспектах сигнальный пептид представляет собой встречающийся в природе сигнальный пептид бета-цепи TCR. В некоторых аспектах сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, 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, представленной в SEQ ID NO: 22. В некоторых аспектах сигнальный пептид представляет собой гетерологичный сигнальный пептид, *например*, сигнальный пептид, полученный из белка, отличного от бета-цепи TCR. В некоторых аспектах сигнальный пептид представляет собой синтетический сигнальный пептид. В некоторых аспектах сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, 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, представленной в SEQ ID NO: 20 или 21. В некоторых аспектах бета-цепь анти-MUC5AC TCR, кодируемая первой нуклеотидной последовательностью, не содержит сигнального пептида.

[0127] В некоторых аспектах сигнальный пептид бета-цепи кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты, имеющей по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, 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 последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной в SEQ ID NO: 23 или 24.

[0128] В некоторых аспектах каждая из альфа-цепи и бета-цепи анти-MUC5AC TCR, кодируемая первой нуклеотидной последовательностью, дополнительно содержит сигнальный пептид. В некоторых аспектах сигнальный пептид альфа-цепи является таким

же, как сигнальный пептид бета-цепи. В некоторых аспектах сигнальный пептид альфа-цепи отличается от сигнального пептида бета-цепи.

II.A.2. Эпитопы

[0129] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первой нуклеотидной последовательностью, связывает тот же эпитоп, что и эталонный TCR. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13 (SGWGDPHYITFDGTYTFLD). В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах эпитоп состоит из аминокислотных остатков 4922-4941 MUC5AC (SEQ ID NO: 16), *например*, "MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁."

[0130] В определенных аспектах эпитоп является частью более крупного полипептида, *например*, пептида, который содержит последовательность эпитопа и (i) одну или более дополнительных аминокислот на N-конце последовательности эпитопа и/или (ii) одну или более дополнительных аминокислот на C-конце последовательности эпитопа. В некоторых аспектах полипептид, содержащий эпитоп, имеет длину по меньшей мере около 10 аминокислот, по меньшей мере около 11 аминокислот, по меньшей мере около 12 аминокислот, по меньшей мере около 13 аминокислот, по меньшей мере около 14 аминокислот, по меньшей мере около 15 аминокислот, по меньшей мере около 16 аминокислот, по меньшей мере около 17 аминокислот, по меньшей мере около 18 аминокислот, по меньшей мере около 19 аминокислот, по меньшей мере около 20 аминокислот, по меньшей мере около 25 аминокислот, по меньшей мере около 30 аминокислот, по меньшей мере около 35 аминокислот, по меньшей мере около 40 аминокислот, по меньшей мере около 45 аминокислот или по меньшей мере около 50 аминокислот. В определенных аспектах полипептид, содержащий эпитоп, имеет длину от по меньшей мере около 5 до по меньшей мере около 10, от по меньшей мере около 5 до по меньшей мере около 15, от по меньшей мере около 5 до по меньшей мере около 20, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 15, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 20, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 25, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 30, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 35, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 40, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 45, от по меньшей мере около 10 до по меньшей мере около 50, от по меньшей мере около 15 до по меньшей мере около 20, от по меньшей мере около 15 до по меньшей мере около 25, от по меньшей мере около 15 до по

меньшей мере около 30, от по меньшей мере около 15 до по меньшей мере около 35, от по меньшей мере около 15 до по меньшей мере около 40, от по меньшей мере около 15 до по меньшей мере около 45 или от по меньшей мере около 15 до по меньшей мере около 50 аминокислот.

[0131] В определенных аспектах полипептид, содержащий эпитоп, содержит эпитоп и по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2, по меньшей мере около 3, по меньшей мере около 4, по меньшей мере около 5, по меньшей мере около 6, по меньшей мере около 7, по меньшей мере около 8, по меньшей мере около 9, по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 11, по меньшей мере около 12, по меньшей мере около 13, по меньшей мере около 14, по меньшей мере около 15 дополнительных аминокислот на N-конце эпитопа. В определенных аспектах полипептид, содержащий эпитоп, содержит эпитоп и по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2, по меньшей мере около 3, по меньшей мере около 4, по меньшей мере около 5, по меньшей мере около 6, по меньшей мере около 7, по меньшей мере около 8, по меньшей мере около 9, по меньшей мере около 10, по меньшей мере около 11, по меньшей мере около 12, по меньшей мере около 13, по меньшей мере около 14, по меньшей мере около 15 дополнительных аминокислот на C-конце эпитопа.

[0132] В определенных аспектах эпитоп образует комплекс с молекулой HLA класса II. Система антигенов лейкоцитов человека (HLA) (главный комплекс гистосовместимости [МНС] у людей) является важной частью иммунной системы и контролируется генами, расположенными на хромосоме 6. Она кодирует молекулы клеточной поверхности, специализированные для представления антигенных пептидов Т-клеточному рецептору (TCR) на Т-клетках. (См. также Обзор иммунной системы.) Молекулы МНС, которые представляют антиген (Ag), делятся на 2 основных класса: молекулы МНС класса I и молекулы МНС класса II.

[0133] Молекулы МНС класса II присутствуют в виде трансмембранных гликопротеинов на поверхности профессиональных антигенпрезентирующих клеток (АРС). Неповрежденные молекулы класса II состоят из альфа-цепи и бета-цепи. Ген, кодирующий альфа-цепь молекул МНС класса II, состоит из 5 экзонов, а ген, кодирующий бета-цепь, состоит из 6 экзонов. Экзон 1 кодирует лидерный пептид, экзоны 2 и 3 кодируют два внеклеточных домена, а экзоны 4 и 5 вносят вклад в трансмембранный домен и цитоплазматический хвост для каждой из альфа- и бета-субъединиц. Три локуса в комплексе HLA кодируют белки МНС класса II: HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Т-клетки, экспрессирующие молекулы CD4, вступают в реакцию с молекулами МНС класса II. Эти лимфоциты часто обладают цитотоксической функцией и активируют ответ на элиминацию

собственных клеток, инфицированных внутриклеточными патогенами, или на уничтожение внеклеточных паразитов. Поскольку только профессиональные антигенпрезентирующие клетки (APC) экспрессируют молекулы МНС класса II, только эти клетки представляют антиген для CD4 Т-клеток (CD4 связывается с неполиморфной частью доменов альфа-2 и бета-2 альфа- и бета-цепей молекулы МНС класса II, соответственно).

[0134] В некоторых аспектах альфа- и бета-цепи HLA класса II выбраны из аллелей HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ. В определенных аспектах альфа-цепь HLA класса II представляет собой альфа-цепь HLA-DR. В некоторых аспектах бета-цепь HLA класса II представляет собой бета-цепь HLA-DR. В определенных аспектах альфа-цепь HLA класса II представляет собой альфа-цепь HLA-DP. В некоторых аспектах бета-цепь HLA класса II представляет собой бета-цепь HLA-DP. В определенных аспектах альфа-цепь HLA класса II представляет собой альфа-цепь HLA-DQ. В некоторых аспектах бета-цепь HLA класса II представляет собой бета-цепь HLA-DQ.

[0135] Многие аллели HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ 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/ (дата последнего посещения: 18 июня 2019 г.), который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

II.A.3 Вторая нуклеотидная последовательность

[0136] Вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты, раскрытая в данном документе, может представлять собой любую последовательность или может кодировать любой полипептид, который способен ингибировать экспрессию эндогенного TCR. В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность представляет собой одну или более миРНК. В некоторых аспектах одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область эндогенного TCR. В определенных аспектах одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область TCR человека дикого типа. В некоторых аспектах одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа. В некоторых аспектах одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа. В некоторых аспектах одна или более миРНК включают (i) одну или более миРНК,

комплементарных целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа, и (ii) одну или более миРНК, комплементарных целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа.

[0137] В некоторых аспектах одна или более миРНК содержат нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25-28 (Таблица 4). В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует одну или более миРНК, причем одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа, и причем одна или более миРНК включают последовательности нуклеиновых кислот, представленные в SEQ ID NO: 25 и 26.

Таблица 4. Последовательности миРНК

SEQ ID NO:	миРНК	Последовательность (нуклеотиды 1-19 представляют собой рибонуклеотиды; нуклеотиды 20-21 представляют собой дезоксирибонуклеотиды)
25	siRNA-TCRa-1	GUAAGGAUUCUGAUGUGUATT
26	siRNA-TCRa-2	UACACAUCAGAAUCCUUA CTT
27	siRNA-TCRb-1	CCACCAUCCUCUAUGAGAUTT
28	siRNA-TCRb-2	AUCUCAUAGAGGAUGGUGGTT

[0138] В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует одну или более миРНК, причем одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа, и причем одна или более миРНК включают последовательности нуклеиновых кислот, представленные в SEQ ID NO: 27 и 28. В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует одну или более миРНК, причем одна или более миРНК содержат (i) одну или более миРНК, которые являются комплементарными целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область альфа-цепи TCR дикого типа, причем одна или более миРНК включают последовательности нуклеиновых кислот,

представленные в SEQ ID NO: 29 и 30; и (ii) одну или более миРНК, которые являются комплементарными целевой последовательности в пределах нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область бета-цепи TCR дикого типа, причем одна или более миРНК включают последовательности нуклеиновых кислот, представленные в SEQ ID NO: 27 и 28.

[0139] В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты включает SEQ ID NO: 25-28. В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность включает SEQ ID NO: 25-28, причем одна или более из SEQ ID NO: 25-28 разделены одной или более нуклеиновыми кислотами, которые не кодируют миРНК. В определенных аспектах одна или более миРНК выбраны из миРНК, раскрытых в публикации США № 2010/0273213 A1, которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[0140] В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность молекулы нуклеиновой кислоты кодирует белок, причем белок способен ингибировать экспрессию эндогенного TCR, *например*, TCR дикого типа. В некоторых аспектах вторая нуклеотидная последовательность кодирует Cas9.

II.A.3 Векторы

[0141] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к векторам, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, раскрытую в данном документе. В некоторых аспектах вектор представляет собой вирусный вектор. В некоторых аспектах вектор представляет собой вирусную частицу или вирус. В некоторых аспектах вектор представляет собой вектор млекопитающего. В некоторых аспектах вектор представляет собой бактериальный вектор.

[0142] В определенных аспектах вектор представляет собой ретровирусный вектор. В некоторых аспектах вектор выбран из группы, состоящей из аденовирусного вектора, лентивируса, вектора вируса Сендай, бакуловирусного вектора, вектора вируса Эпштейна — Барра, паповавирусного вектора, вектора вируса осповакцины, вектора вируса простого герпеса, и вектора аденоассоциированного вируса (AAV). В конкретных аспектах вирусный вектор представляет собой вектор AAV. В некоторых аспектах вектор представляет собой лентивирус. В конкретных аспектах вирусный вектор представляет собой вектор AAV. В некоторых аспектах вектор представляет собой вирус Сендай. В некоторых аспектах вектор представляет собой гибридный вектор. Примеры гибридных векторов, которые можно использовать по настоящему раскрытию, 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)

[0143] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к рекомбинантным Т-клеточным рецепторам (TCR) или их антигенсвязывающей части, которая специфически связывается с человеческим MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»). В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR кодируется описанной в данном документе молекулой нуклеиновой кислоты.

[0144] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR конкурирует с эталонным TCR за связывание с человеческим MUC5AC. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп человеческого MUC5AC, что и эталонный TCR. В некоторых аспектах эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах бета-цепь эталонного TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0145] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область, и причем бета-цепь содержит константную область; причем 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, представленную в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область и бета-цепь содержит константную область; причем 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, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0146] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область, и причем бета-цепь содержит константную область; причем (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, представленную 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, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0147] В некоторых аспектах альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен, содержащий CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; а бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи. В некоторых аспектах CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

[0148] В некоторых аспектах CDR1 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5. В некоторых аспектах CDR1 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8.

[0149] В некоторых аспектах CDR2 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6. В некоторых аспектах CDR2 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9.

[0150] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 1, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит переменный домен альфа-цепи, присутствующий в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0151] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит вариабельный домен бета-цепи, представленный аминокислотной последовательностью бета-цепи, приведенной в SEQ ID NO: 2.

[0152] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первым нуклеотидом, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или как константную область альфа-цепи, так и константную область бета-цепи. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 1, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит константную область альфа-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первым нуклеотидом, дополнительно содержит константную область альфа-цепи, которая отличается от

эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей альфа-цепи. В некоторых аспектах 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, представленной в SEQ ID NO: 1.

[0153] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит константную область бета-цепи, присутствующую в аминокислотной последовательности бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR, кодируемый первым нуклеотидом, дополнительно содержит константную область бета-цепи, которая отличается от эндогенных, *например*, встречающихся в природе, константных областей бета-цепи. В некоторых аспектах 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, представленной в SEQ ID NO: 2.

[0154] В определенных аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 1. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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, представленной в SEQ ID NO: 1, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 альфа-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

[0155] В определенных аспектах анти-MUC5AC TCR 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR 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 бета-цепи, представленной в SEQ ID NO: 2, причем анти-MUC5AC TCR содержит CDR3 бета-цепи, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит бета-цепь, содержащую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

[0156] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и причем 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.

II.B.2. Эпитопы

[0157] В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывает тот же эпитоп, что и эталонный TCR. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, содержащим аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В

некоторых аспектах эпитоп состоит из аминокислотных остатков 4922-4941 MUC5AC (SEQ ID NO: 16), *например*, "MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁."

[0158] В определенных аспектах эпитоп образует комплекс с молекулой HLA класса II. В некоторых аспектах молекула HLA класса II содержит альфа-цепь и бета-цепь. В некоторых аспектах альфа-цепь выбрана из альфа-цепи HLA-DR, альфа-цепи HLA-DP и альфа-цепи HLA-DQ. В некоторых аспектах бета-цепь выбрана из бета-цепи HLA-DR, бета-цепи HLA-DP и бета-цепи HLA-DQ. В некоторых аспектах молекула HLA класса II содержит альфа-цепь HLA-DR и бета-цепь HLA-DR. В некоторых аспектах молекула HLA класса II содержит альфа-цепь HLA-DP и бета-цепь HLA-DP. В некоторых аспектах молекула HLA класса II содержит альфа-цепь HLA-DQ и бета-цепь HLA-DQ.

[0159] Многие аллели HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ 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/ (дата последнего посещения: 27 февраля 2019 г.), который полностью включен в данный документ посредством ссылки.

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

[0160] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к биспецифическому TCR, содержащему первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, причем первый антигенсвязывающий домен содержит TCR или его антигенсвязывающую часть, раскрытую в данном документе. В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий домен содержит одноцепочечный варибельный фрагмент («scFv»).

[0161] В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессированным на поверхности Т-клетки. Любой белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, может быть мишенью описанного в данном документе биспецифического антитела. В некоторых аспектах белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, не экспрессируется другими клетками. В некоторых аспектах белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, экспрессируется на поверхности одной или более других иммунных клеток человека. В некоторых аспектах белок, экспрессируемый на поверхности Т-клетки, экспрессируется на поверхности одной или более иммунных клеток человека, но не экспрессируется на поверхности неиммунной клетки человека. В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессируемым на поверхности Т-клетки, выбранной из CD3, CD4, CD2, CD5, CD6, CD8, CD11a (LFA-1 α), CD43, CD45 и CD53. В определенных аспектах второй

антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD3. В определенных аспектах второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD4. В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий домен содержит scFv.

[0162] В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны или ассоциированы ковалентной связью. В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны пептидной связью.

II.C. Клетки, экспрессирующие TCR

[0163] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к клеткам, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты, раскрытую в данном документе, вектор, раскрытый в данном документе, рекомбинантный TCR, раскрытый в данном документе, биспецифический TCR, раскрытый в данном документе, или любой их комбинации. В настоящем раскрытии может быть использована любая клетка.

[0164] В определенных аспектах клетка экспрессирует CD4. Экспрессия CD4 может быть природного происхождения, *например*, CD4 экспрессируется из последовательности нуклеиновой кислоты, которая эндогенно экспрессируется клеткой. Например, Т-клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные киллерные (NK) клетки естественным образом экспрессируют CD4. Таким образом, в некоторых аспектах клетка представляет собой Т-клетку, моноцит, макрофаг, дендритную клетку или естественную киллерную клетку. В определенных аспектах клетка представляет собой Т-клетку, выбранную из естественной киллерной Т-клетки (NKT) и врожденной лимфоидной клетки (ILC). В некоторых аспектах клетка представляет собой моноцит. В некоторых аспектах клетка представляет собой макрофаг. В некоторых аспектах клетка представляет собой дендритную клетку.

[0165] В некоторых аспектах Т-клетка является выделенной из организма субъекта-человека. В некоторых аспектах субъект-человек является тем же субъектом, который в конечном итоге получит Т-клеточную терапию. В других аспектах субъект является субъектом-донором, причем субъект-донор не является тем же субъектом, который будет получать Т-клеточную терапию.

[0166] В некоторых аспектах клетка представляет собой клетку, которая естественным образом не экспрессирует CD4, при этом клетка была модифицирована для экспрессии CD4. В некоторых аспектах клетка содержит трансген, кодирующий CD4, при этом трансген экспрессируется клеткой. В некоторых аспектах клетка содержит трансген, кодирующий белок, который активирует экспрессию эндогенного CD4 клеткой. В

некоторых аспектах клетка содержит трансген, кодирующий белок или мРНК, который ингибирует ингибитор экспрессии CD4 в клетке. В некоторых аспектах трансген включен в геном клетки. В некоторых аспектах трансген не включен в геном клетки.

[0167] В некоторых аспектах клетка, которая модифицирована для экспрессии CD4, является выделенной из организма субъекта-человека. В некоторых аспектах субъект-человек является тем же субъектом, который в конечном итоге получит клеточную терапию. В других аспектах субъект является субъектом-донором, причем субъект-донор не является тем же субъектом, который будет получать клеточную терапию.

II.D. Молекулы HLA класса II

[0168] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к молекуле HLA класса II, объединенной в комплекс с пептидом, причем пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.

[0169] В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DR, HLA-DP или HLA-DQ. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой любой аллель HLA, раскрытый на сайте hla.alleles.org/ (дата последнего посещения: 27 февраля 2019 г.)

[0170] В некоторых аспектах молекула HLA класса II содержит альфа-цепь и бета-цепь. В некоторых вариантах осуществления последовательность альфа-цепи выбрана из любой последовательности белка альфа-цепи HLA, доступной на сайте hla.alleles.org (дата последнего посещения: 27 февраля 2019 года).

II.D.1. Молекулы HLA-DP класса II

[0171] В некоторых аспектах альфа-цепь представляет собой альфа-цепь HLA-DP. Любой аллель альфа-цепи HLA-DP, известный в данной области, можно использовать в композициях и способах, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах альфа-цепь выбрана из аллеля HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02, HLA-DPA1*03 и HLA-DPA1*04. В определенных аспектах альфа-цепь DP содержит аллель HLA-DPA1*01. В определенных аспектах альфа-цепь DP содержит аллель HLA-DPA1*02. В определенных аспектах альфа-цепь DP содержит аллель HLA-DPA1*03. В определенных аспектах альфа-цепь DP содержит аллель HLA-DPA1*04.

[0172] В определенных аспектах альфа-цепь DP выбрана из DPA1*01:03:01:01, DPA1*01:03:01:02, DPA1*01:03:01:03, DPA1*01:03:01:04, DPA1*01:03:01:05, DPA1*01:03:01:06, DPA1*01:03:01:07, DPA1*01:03:01:08, DPA1*01:03:01:09, DPA1*01:03:01:10, DPA1*01:03:01:11, DPA1*01:03:01:12, DPA1*01:03:01:13,

DPA1*01:03:01:14, DPA1*01:03:01:15, DPA1*01:03:01:16, DPA1*01:03:01:17,
DPA1*01:03:01:18Q, DPA1*01:03:01:19, DPA1*01:03:01:20, DPA1*01:03:01:21,
DPA1*01:03:01:22, DPA1*01:03:01:23, DPA1*01:03:02, DPA1*01:03:03, DPA1*01:03:04,
DPA1*01:03:05, DPA1*01:03:06, DPA1*01:03:07, DPA1*01:03:08, DPA1*01:03:09,
DPA1*01:04, DPA1*01:05, DPA1*01:06:01, DPA1*01:06:02, DPA1*01:07, DPA1*01:08,
DPA1*01:09, DPA1*01:10, DPA1*01:11, DPA1*01:12, DPA1*01:13, DPA1*01:14,
DPA1*01:15, DPA1*01:16, DPA1*01:17, DPA1*01:18, DPA1*01:19, DPA1*02:01:01:01,
DPA1*02:01:01:02, DPA1*02:01:01:03, DPA1*02:01:01:04, DPA1*02:01:01:05,
DPA1*02:01:01:06, DPA1*02:01:01:07, DPA1*02:01:01:08, DPA1*02:01:01:09,
DPA1*02:01:01:10, DPA1*02:01:01:11, DPA1*02:01:02:01, DPA1*02:01:02:02,
DPA1*02:01:03, DPA1*02:01:04, DPA1*02:01:05, DPA1*02:01:06, DPA1*02:01:07,
DPA1*02:01:08:01, DPA1*02:01:08:02, DPA1*02:02:02:01, DPA1*02:02:02:02,
DPA1*02:02:02:03, DPA1*02:02:02:04, DPA1*02:02:02:05, DPA1*02:02:03, DPA1*02:02:04,
DPA1*02:02:05, DPA1*02:02:06, DPA1*02:03, DPA1*02:04, DPA1*02:05, DPA1*02:06,
DPA1*02:07:01:01, DPA1*02:07:01:02, DPA1*02:07:01:03, DPA1*02:08, DPA1*02:09,
DPA1*02:10, DPA1*02:11, DPA1*02:12, DPA1*02:13N, DPA1*02:14, DPA1*02:15,
DPA1*02:16, DPA1*03:01:01:01, DPA1*03:01:01:02, DPA1*03:01:01:03, DPA1*03:01:01:04,
DPA1*03:01:01:05, DPA1*03:01:02, DPA1*03:02, DPA1*03:03, DPA1*03:04,
DPA1*04:01:01:01, DPA1*04:01:01:02, DPA1*04:01:01:03, DPA1*04:02 или их комбинации.

[0173] В некоторых аспектах бета-цепь представляет собой бета-цепь HLA-DP. Любой аллель бета-цепи HLA-DP, известный в данной области, можно использовать в композициях и способах, раскрытых в данном документе. В определенных аспектах бета-цепь DP содержит аллель, выбранный из DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*11, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*13, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*14, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*15, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*16, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*17, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*18, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183,

DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*19, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*20, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*21, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*22, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226, DPB1*227, DPB1*228, DPB1*229, DPB1*23, DPB1*230, DPB1*231, DPB1*232, DPB1*233, DPB1*234, DPB1*235, DPB1*236, DPB1*237, DPB1*238, DPB1*239, DPB1*24, DPB1*240, DPB1*241, DPB1*242, DPB1*243, DPB1*244, DPB1*245, DPB1*246, DPB1*247, DPB1*248, DPB1*249, DPB1*25, DPB1*250, DPB1*251, DPB1*252, DPB1*253, DPB1*254, DPB1*255, DPB1*256, DPB1*257, DPB1*258, DPB1*259, DPB1*26, DPB1*260, DPB1*261, DPB1*262, DPB1*263, DPB1*264, DPB1*265, DPB1*266, DPB1*267, DPB1*268, DPB1*269, DPB1*27, DPB1*270, DPB1*271, DPB1*272, DPB1*273, DPB1*274, DPB1*275, DPB1*276, DPB1*277, DPB1*278, DPB1*279, DPB1*28, DPB1*280, DPB1*281, DPB1*282, DPB1*283, DPB1*284, DPB1*285, DPB1*286, DPB1*287, DPB1*288, DPB1*289, DPB1*29, DPB1*290, DPB1*291, DPB1*292, DPB1*293, DPB1*294, DPB1*295, DPB1*296, DPB1*297, DPB1*298, DPB1*299, DPB1*30, DPB1*300, DPB1*301, DPB1*302, DPB1*303, DPB1*304, DPB1*305, DPB1*306, DPB1*307, DPB1*308, DPB1*309, DPB1*31, DPB1*310, DPB1*311, DPB1*312, DPB1*313, DPB1*314, DPB1*315, DPB1*316, DPB1*317, DPB1*318, DPB1*319, DPB1*32, DPB1*320, DPB1*321, DPB1*322, DPB1*323, DPB1*324, DPB1*325, DPB1*326, DPB1*327, DPB1*328, DPB1*329, DPB1*33, DPB1*330, DPB1*331, DPB1*332, DPB1*333, DPB1*334, DPB1*335, DPB1*336, DPB1*337, DPB1*338, DPB1*339, DPB1*34, DPB1*340, DPB1*341, DPB1*342, DPB1*343, DPB1*344, DPB1*345, DPB1*346, DPB1*347, DPB1*348, DPB1*349, DPB1*35, DPB1*350, DPB1*351, DPB1*352, DPB1*353, DPB1*354, DPB1*355, DPB1*356, DPB1*357, DPB1*358, DPB1*359, DPB1*36, DPB1*360, DPB1*361, DPB1*362, DPB1*363, DPB1*364, DPB1*365, DPB1*366, DPB1*367, DPB1*368, DPB1*369, DPB1*37, DPB1*370, DPB1*371, DPB1*372, DPB1*373, DPB1*374, DPB1*375, DPB1*376, DPB1*377, DPB1*378, DPB1*379, DPB1*38, DPB1*380, DPB1*381, DPB1*382, DPB1*383, DPB1*384, DPB1*385, DPB1*386, DPB1*387, DPB1*388, DPB1*389, DPB1*39, DPB1*390, DPB1*391, DPB1*392, DPB1*393, DPB1*394, DPB1*395, DPB1*396, DPB1*397, DPB1*398, DPB1*399, DPB1*40, DPB1*400, DPB1*401, DPB1*402, DPB1*403, DPB1*404, DPB1*405, DPB1*406, DPB1*407, DPB1*408, DPB1*409, DPB1*41, DPB1*410, DPB1*411, DPB1*412, DPB1*413, DPB1*414, DPB1*415, DPB1*416, DPB1*417, DPB1*418, DPB1*419, DPB1*420, DPB1*421, DPB1*422, DPB1*423, DPB1*424, DPB1*425, DPB1*426, DPB1*427, DPB1*428, DPB1*429, DPB1*430, DPB1*431, DPB1*432, DPB1*433, DPB1*434, DPB1*435, DPB1*436, DPB1*437, DPB1*438, DPB1*439, DPB1*44,

DPB1*440, DPB1*441, DPB1*442, DPB1*443, DPB1*444, DPB1*445, DPB1*446, DPB1*447, DPB1*448, DPB1*449, DPB1*45, DPB1*450, DPB1*451, DPB1*452, DPB1*453, DPB1*454, DPB1*455, DPB1*456, DPB1*457, DPB1*458, DPB1*459, DPB1*46, DPB1*460, DPB1*461, DPB1*462, DPB1*463, DPB1*464, DPB1*465, DPB1*466, DPB1*467, DPB1*468, DPB1*469, DPB1*47, DPB1*470, DPB1*471, DPB1*472, DPB1*473, DPB1*474, DPB1*475, DPB1*476, DPB1*477, DPB1*478, DPB1*479, DPB1*48, DPB1*480, DPB1*481, DPB1*482, DPB1*483, DPB1*484, DPB1*485, DPB1*486, DPB1*487, DPB1*488, DPB1*489, DPB1*49, DPB1*490, DPB1*491, DPB1*492, DPB1*493, DPB1*494, DPB1*495, DPB1*496, DPB1*497, DPB1*498, DPB1*499, DPB1*50, DPB1*500, DPB1*501, DPB1*502, DPB1*503, DPB1*504, DPB1*505, DPB1*506, DPB1*507, DPB1*508, DPB1*509, DPB1*51, DPB1*510, DPB1*511, DPB1*512, DPB1*513, DPB1*514, DPB1*515, DPB1*516, DPB1*517, DPB1*518, DPB1*519, DPB1*52, DPB1*520, DPB1*521, DPB1*522, DPB1*523, DPB1*524, DPB1*525, DPB1*526, DPB1*527, DPB1*528, DPB1*529, DPB1*53, DPB1*530, DPB1*531, DPB1*532, DPB1*533, DPB1*534, DPB1*535, DPB1*536, DPB1*537, DPB1*538, DPB1*539, DPB1*54, DPB1*540, DPB1*541, DPB1*542, DPB1*543, DPB1*544, DPB1*545, DPB1*546, DPB1*547, DPB1*548, DPB1*549, DPB1*55, DPB1*550, DPB1*551, DPB1*552, DPB1*553, DPB1*554, DPB1*555, DPB1*556, DPB1*557, DPB1*558, DPB1*559, DPB1*56, DPB1*560, DPB1*561, DPB1*562, DPB1*563, DPB1*564, DPB1*565, DPB1*566, DPB1*567, DPB1*568, DPB1*569, DPB1*57, DPB1*570, DPB1*571, DPB1*572, DPB1*573, DPB1*574, DPB1*575, DPB1*576, DPB1*577, DPB1*578, DPB1*579, DPB1*58, DPB1*580, DPB1*581, DPB1*582, DPB1*583, DPB1*584, DPB1*585, DPB1*586, DPB1*587, DPB1*588, DPB1*589, DPB1*59, DPB1*590, DPB1*591, DPB1*592, DPB1*593, DPB1*594, DPB1*595, DPB1*596, DPB1*597, DPB1*598, DPB1*599, DPB1*60, DPB1*600, DPB1*601, DPB1*602, DPB1*603, DPB1*604, DPB1*605, DPB1*606, DPB1*607, DPB1*608, DPB1*609, DPB1*61, DPB1*610, DPB1*611, DPB1*612, DPB1*613, DPB1*614, DPB1*615, DPB1*616, DPB1*617, DPB1*618, DPB1*619, DPB1*62, DPB1*620, DPB1*621, DPB1*622, DPB1*623, DPB1*624, DPB1*625, DPB1*626, DPB1*627, DPB1*628, DPB1*629, DPB1*63, DPB1*630, DPB1*631, DPB1*632, DPB1*633, DPB1*634, DPB1*635, DPB1*636, DPB1*637, DPB1*638, DPB1*639, DPB1*64, DPB1*640, DPB1*641, DPB1*642, DPB1*643, DPB1*644, DPB1*645, DPB1*646, DPB1*647, DPB1*648, DPB1*649, DPB1*65, DPB1*650, DPB1*651, DPB1*652, DPB1*653, DPB1*654, DPB1*655, DPB1*656, DPB1*657, DPB1*658, DPB1*659, DPB1*66, DPB1*660, DPB1*661, DPB1*662, DPB1*663, DPB1*664, DPB1*665, DPB1*666, DPB1*667, DPB1*668, DPB1*669, DPB1*67, DPB1*670, DPB1*671, DPB1*672, DPB1*673, DPB1*674, DPB1*675, DPB1*676, DPB1*677, DPB1*678, DPB1*679, DPB1*68, DPB1*680, DPB1*681, DPB1*682, DPB1*683, DPB1*684, DPB1*685, DPB1*686, DPB1*687, DPB1*688, DPB1*689, DPB1*69, DPB1*690, DPB1*691, DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694,

DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*70, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*71, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*72, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*73, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*74, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*75, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*76, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*77, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774, DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*78, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*79, DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*80, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*81, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*82, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*83, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*84, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*85, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*86, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*87, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*88, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*89, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*90, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*91, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*92, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*93, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*94, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*95,

DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*96, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*97, DPB1*98 и DPB1*99. В некоторых аспектах бета-цепь DP содержит аллель HLA-DPB1*01, HLA-DPB1*02, HLA-DPB1*01, HLA-DPB1*03, HLA-DPB1*04, HLA-DPB1*05, HLA-DPB1*06, HLA-DPB1*08, HLA-DPB1*09 и любую их комбинацию. В определенных аспектах бета-цепь DP содержит аллель HLA-DPB1*04. В конкретных аспектах бета-цепь DP содержит аллель HLA-DPB1*04:01.

[0174] В определенных аспектах бета-цепь DP содержит аллель, выбранный из

DPB1*01:01:01:01,	DPB1*01:01:01:02,	DPB1*01:01:01:03,	DPB1*01:01:01:04,
DPB1*01:01:01:05,	DPB1*01:01:01:06,	DPB1*01:01:01:07,	DPB1*01:01:01:08,
DPB1*01:01:01:09,	DPB1*01:01:01:10,	DPB1*01:01:02:01,	DPB1*01:01:02:02,
DPB1*01:01:03,	DPB1*01:01:04,	DPB1*01:01:05,	DPB1*01:01:06,
DPB1*02:01:02:01,	DPB1*02:01:02:02,	DPB1*02:01:02:03,	DPB1*02:01:02:04,
DPB1*02:01:02:05,	DPB1*02:01:02:06,	DPB1*02:01:02:07,	DPB1*02:01:02:08,
DPB1*02:01:02:09,	DPB1*02:01:02:10,	DPB1*02:01:02:11,	DPB1*02:01:02:12,
DPB1*02:01:02:13,	DPB1*02:01:02:14,	DPB1*02:01:02:15,	DPB1*02:01:02:16,
DPB1*02:01:02:17,	DPB1*02:01:02:18,	DPB1*02:01:02:19,	DPB1*02:01:02:20,
DPB1*02:01:02:21,	DPB1*02:01:02:22,	DPB1*02:01:02:23,	DPB1*02:01:02:24,
DPB1*02:01:02:25,	DPB1*02:01:02:26,	DPB1*02:01:02:27,	DPB1*02:01:02:28,
DPB1*02:01:02:29,	DPB1*02:01:02:30,	DPB1*02:01:02:31,	DPB1*02:01:02:32,
DPB1*02:01:02:33,	DPB1*02:01:02:34,	DPB1*02:01:02:35,	DPB1*02:01:02:36,
DPB1*02:01:02:37,	DPB1*02:01:02:38,	DPB1*02:01:02:39,	DPB1*02:01:02:40,
DPB1*02:01:02:41,	DPB1*02:01:02:42,	DPB1*02:01:02:43,	DPB1*02:01:03,
DPB1*02:01:04,	DPB1*02:01:05,	DPB1*02:01:06,	DPB1*02:01:07,
DPB1*02:01:08,	DPB1*02:01:09,	DPB1*02:01:10,	DPB1*02:01:11,
DPB1*02:01:12,	DPB1*02:01:13,	DPB1*02:01:14,	DPB1*02:01:15,
DPB1*02:01:16,	DPB1*02:01:17,	DPB1*02:01:18,	DPB1*02:01:19,
DPB1*02:01:20,	DPB1*02:01:21,	DPB1*02:01:22,	DPB1*02:01:23,
DPB1*02:01:24,	DPB1*02:01:25,	DPB1*02:01:26,	DPB1*02:01:27,
DPB1*02:01:28,	DPB1*02:01:29,	DPB1*02:01:30,	DPB1*02:01:31,
DPB1*02:01:32,	DPB1*02:01:33,	DPB1*02:01:34,	DPB1*02:01:35,
DPB1*02:01:36,	DPB1*02:01:37,	DPB1*02:01:38,	DPB1*02:01:39,
DPB1*02:01:40,	DPB1*02:01:41,	DPB1*02:01:42,	DPB1*02:01:43,
DPB1*02:02:01:01,	DPB1*02:02:01:02,	DPB1*02:02:01:03,	DPB1*02:02:01:04,
DPB1*02:02:01:05,	DPB1*02:02:01:06,	DPB1*02:02:01:07,	DPB1*02:02:02,
DPB1*02:02:03,	DPB1*03:01:01:01,	DPB1*03:01:01:02,	DPB1*03:01:01:03,
DPB1*03:01:01:04,	DPB1*03:01:01:05,	DPB1*03:01:01:06,	DPB1*03:01:01:07,
DPB1*03:01:01:08,	DPB1*03:01:01:09,	DPB1*03:01:01:10,	

DPB1*03:01:01:11, DPB1*03:01:02, DPB1*03:01:03, DPB1*03:01:04, DPB1*03:01:05,
 DPB1*03:01:06, DPB1*03:01:07, DPB1*03:01:08, DPB1*03:01:09, DPB1*03:01:10,
 DPB1*03:01:11, DPB1*03:01:12, DPB1*04:01:01:01, DPB1*04:01:01:02, DPB1*04:01:01:03,
 DPB1*04:01:01:04, DPB1*04:01:01:05, DPB1*04:01:01:06, DPB1*04:01:01:07,
 DPB1*04:01:01:08, DPB1*04:01:01:09, DPB1*04:01:01:10, DPB1*04:01:01:11,
 DPB1*04:01:01:12, DPB1*04:01:01:13, DPB1*04:01:01:14, DPB1*04:01:01:15,
 DPB1*04:01:01:16, DPB1*04:01:01:17, DPB1*04:01:01:18, DPB1*04:01:01:19,
 DPB1*04:01:01:20, DPB1*04:01:01:21, DPB1*04:01:01:22, DPB1*04:01:01:23,
 DPB1*04:01:01:24N, DPB1*04:01:01:25, DPB1*04:01:01:26, DPB1*04:01:01:27,
 DPB1*04:01:01:28, DPB1*04:01:01:29, DPB1*04:01:01:30, DPB1*04:01:01:31,
 DPB1*04:01:01:32, DPB1*04:01:01:33, DPB1*04:01:01:34, DPB1*04:01:02, DPB1*04:01:03,
 DPB1*04:01:04:01, DPB1*04:01:04:02, DPB1*04:01:05, DPB1*04:01:06, DPB1*04:01:07,
 DPB1*04:01:08, DPB1*04:01:09, DPB1*04:01:10, DPB1*04:01:11, DPB1*04:01:12,
 DPB1*04:01:13, DPB1*04:01:14, DPB1*04:01:15, DPB1*04:01:16, DPB1*04:01:17,
 DPB1*04:01:18, DPB1*04:01:19, DPB1*04:01:20, DPB1*04:01:21, DPB1*04:01:22,
 DPB1*04:01:23, DPB1*04:01:24, DPB1*04:01:25, DPB1*04:01:26, DPB1*04:01:27,
 DPB1*04:01:28, DPB1*04:01:29, DPB1*04:01:30, DPB1*04:01:31, DPB1*04:01:32,
 DPB1*04:01:33, DPB1*04:01:34, DPB1*04:01:35, DPB1*04:01:36, DPB1*04:01:37,
 DPB1*04:01:38, DPB1*04:01:39, DPB1*04:01:40, DPB1*04:02:01:01, DPB1*04:02:01:02,
 DPB1*04:02:01:03, DPB1*04:02:01:04, DPB1*04:02:01:05, DPB1*04:02:01:06,
 DPB1*04:02:01:07, DPB1*04:02:01:08, DPB1*04:02:01:09, DPB1*04:02:01:10,
 DPB1*04:02:01:11, DPB1*04:02:01:12, DPB1*04:02:01:13, DPB1*04:02:01:14,
 DPB1*04:02:02, DPB1*04:02:03, DPB1*04:02:04, DPB1*04:02:05, DPB1*04:02:06,
 DPB1*04:02:07, DPB1*04:02:08, DPB1*04:02:09, DPB1*04:02:10, DPB1*04:02:11,
 DPB1*04:02:12, DPB1*04:02:13, DPB1*04:02:14, DPB1*05:01:01:01, DPB1*05:01:01:02,
 DPB1*05:01:01:03, DPB1*05:01:01:04, DPB1*05:01:01:05, DPB1*05:01:01:06,
 DPB1*05:01:01:07, DPB1*05:01:01:08, DPB1*05:01:01:09, DPB1*05:01:01:10,
 DPB1*05:01:02, DPB1*05:01:03, DPB1*05:01:04, DPB1*05:01:05, DPB1*05:01:06,
 DPB1*05:01:07, DPB1*05:01:08, DPB1*05:01:09, DPB1*06:01:01:01, DPB1*06:01:01:02,
 DPB1*06:01:01:03, DPB1*06:01:02, DPB1*06:01:03, DPB1*06:01:04, DPB1*06:01:05,
 DPB1*08:01, DPB1*09:01:01, DPB1*09:01:02, DPB1*09:01:03, DPB1*09:01:04,
 DPB1*100:01, DPB1*101:01, DPB1*102:01, DPB1*103:01, DPB1*104:01:01:01,
 DPB1*104:01:01:02, DPB1*104:01:01:03, DPB1*104:01:01:04, DPB1*104:01:01:05,
 DPB1*104:01:01:06, DPB1*104:01:02, DPB1*105:01:01:01, DPB1*105:01:01:02,
 DPB1*105:01:01:03, DPB1*105:01:01:04, DPB1*105:01:01:05, DPB1*105:01:01:06,

DPB1*105:01:01:07, DPB1*105:01:01:08, DPB1*105:01:01:09, DPB1*105:01:01:10,
 DPB1*106:01, DPB1*107:01, DPB1*108:01, DPB1*109:01, DPB1*10:01:01:01,
 DPB1*10:01:01:02, DPB1*10:01:02, DPB1*10:01:03, DPB1*10:01:04, DPB1*110:01,
 DPB1*111:01, DPB1*112:01, DPB1*113:01, DPB1*114:01, DPB1*115:01, DPB1*116:01,
 DPB1*117:01, DPB1*118:01, DPB1*119:01, DPB1*11:01:01:01, DPB1*11:01:01:02,
 DPB1*11:01:02, DPB1*11:01:03, DPB1*11:01:04, DPB1*120:01N, DPB1*121:01,
 DPB1*122:01, DPB1*123:01, DPB1*124:01:01:01, DPB1*124:01:01:02, DPB1*124:01:02:01,
 DPB1*124:01:02:02, DPB1*125:01, DPB1*126:01:01:01, DPB1*126:01:01:02, DPB1*127:01,
 DPB1*128:01, DPB1*129:01, DPB1*130:01, DPB1*131:01:01:01, DPB1*131:01:01:02,
 DPB1*131:01:02, DPB1*131:01:03, DPB1*132:01, DPB1*133:01, DPB1*134:01,
 DPB1*135:01, DPB1*136:01, DPB1*137:01, DPB1*138:01, DPB1*139:01, DPB1*13:01:01:01,
 DPB1*13:01:01:02, DPB1*13:01:01:03, DPB1*13:01:01:04, DPB1*13:01:01:05,
 DPB1*13:01:01:06, DPB1*13:01:01:07, DPB1*13:01:01:08, DPB1*13:01:02, DPB1*13:01:03,
 DPB1*140:01, DPB1*141:01, DPB1*142:01, DPB1*143:01, DPB1*144:01, DPB1*145:01,
 DPB1*146:01, DPB1*147:01, DPB1*148:01, DPB1*149:01, DPB1*14:01:01:01,
 DPB1*14:01:01:02, DPB1*14:01:01:03, DPB1*14:01:02, DPB1*14:01:03, DPB1*14:01:04,
 DPB1*14:01:05, DPB1*14:01:06, DPB1*14:01:07, DPB1*14:01:08, DPB1*14:01:09,
 DPB1*150:01, DPB1*151:01, DPB1*152:01, DPB1*153:01, DPB1*154:01N, DPB1*155:01:01,
 DPB1*155:01:02, DPB1*156:01, DPB1*157:01, DPB1*158:01, DPB1*159:01N,
 DPB1*15:01:01:01, DPB1*15:01:01:02, DPB1*15:01:01:03, DPB1*15:01:01:04,
 DPB1*15:01:02, DPB1*15:01:03, DPB1*160:01, DPB1*161:01N, DPB1*162:01:01,
 DPB1*162:01:02, DPB1*163:01, DPB1*164:01, DPB1*165:01, DPB1*166:01, DPB1*167:01,
 DPB1*168:01, DPB1*169:01, DPB1*16:01:01:01, DPB1*16:01:01:02, DPB1*16:01:02,
 DPB1*16:01:03, DPB1*170:01, DPB1*171:01, DPB1*172:01, DPB1*173:01, DPB1*174:01,
 DPB1*175:01, DPB1*176:01, DPB1*177:01, DPB1*178:01, DPB1*179:01, DPB1*17:01:01:01,
 DPB1*17:01:01:02, DPB1*17:01:02, DPB1*17:01:03, DPB1*180:01, DPB1*181:01,
 DPB1*182:01, DPB1*183:01, DPB1*184:01, DPB1*185:01, DPB1*186:01, DPB1*187:01,
 DPB1*188:01, DPB1*189:01, DPB1*18:01:01:01, DPB1*18:01:01:02, DPB1*18:01:01:03,
 DPB1*18:01:02, DPB1*18:01:03, DPB1*190:01, DPB1*191:01, DPB1*192:01, DPB1*193:01,
 DPB1*194:01, DPB1*195:01, DPB1*196:01, DPB1*197:01, DPB1*198:01, DPB1*199:01,
 DPB1*19:01:01:01, DPB1*19:01:01:02, DPB1*19:01:01:03, DPB1*200:01, DPB1*201:01,
 DPB1*202:01, DPB1*203:01:01, DPB1*203:01:02, DPB1*204:01, DPB1*205:01,
 DPB1*206:01, DPB1*207:01, DPB1*208:01, DPB1*209:01, DPB1*20:01:01:01,
 DPB1*20:01:01:02, DPB1*20:01:02, DPB1*20:01:03, DPB1*20:01:04, DPB1*210:01,
 DPB1*211:01, DPB1*212:01, DPB1*213:01:01, DPB1*213:01:02, DPB1*214:01,

DPB1*215:01, DPB1*216:01N, DPB1*217:01, DPB1*218:01N, DPB1*219:01, DPB1*21:01,
 DPB1*220:01, DPB1*221:01, DPB1*222:01, DPB1*223:01, DPB1*224:01, DPB1*225:01,
 DPB1*226:01, DPB1*227:01:01, DPB1*227:01:02, DPB1*228:01, DPB1*229:01,
 DPB1*22:01:01:01, DPB1*22:01:01:02, DPB1*230:01, DPB1*231:01, DPB1*232:01,
 DPB1*233:01, DPB1*234:01, DPB1*235:01, DPB1*236:01:01, DPB1*236:01:02,
 DPB1*237:01, DPB1*238:01, DPB1*239:01, DPB1*23:01:01:01, DPB1*23:01:01:02,
 DPB1*23:01:02, DPB1*240:01, DPB1*241:01, DPB1*242:01, DPB1*243:01, DPB1*244:01,
 DPB1*245:01, DPB1*246:01, DPB1*247:01, DPB1*248:01, DPB1*249:01, DPB1*24:01,
 DPB1*250:01, DPB1*251:01, DPB1*252:01, DPB1*253:01, DPB1*254:01, DPB1*255:01,
 DPB1*256:01, DPB1*257:01, DPB1*258:01, DPB1*259:01, DPB1*25:01, DPB1*260:01,
 DPB1*261:01, DPB1*262:01, DPB1*263:01, DPB1*264:01, DPB1*265:01, DPB1*266:01,
 DPB1*267:01, DPB1*268:01, DPB1*269:01, DPB1*26:01:01, DPB1*26:01:02,
 DPB1*26:01:03, DPB1*270:01, DPB1*271:01, DPB1*272:01, DPB1*273:01, DPB1*274:01,
 DPB1*275:01, DPB1*276:01, DPB1*277:01, DPB1*278:01, DPB1*279:01:01,
 DPB1*279:01:02, DPB1*27:01, DPB1*280:01, DPB1*281:01, DPB1*282:01, DPB1*283:01,
 DPB1*284:01, DPB1*285:01, DPB1*286:01, DPB1*287:01, DPB1*288:01, DPB1*289:01,
 DPB1*28:01, DPB1*290:01, DPB1*291:01, DPB1*292:01, DPB1*293:01, DPB1*294:01,
 DPB1*295:01, DPB1*296:01, DPB1*297:01, DPB1*298:01, DPB1*299:01, DPB1*29:01,
 DPB1*300:01, DPB1*301:01, DPB1*302:01, DPB1*303:01, DPB1*304:01, DPB1*305:01,
 DPB1*306:01, DPB1*307:01, DPB1*308:01, DPB1*309:01, DPB1*30:01:01:01,
 DPB1*30:01:01:02, DPB1*310:01, DPB1*311:01, DPB1*312:01, DPB1*313:01, DPB1*314:01,
 DPB1*315:01, DPB1*316:01, DPB1*317:01, DPB1*318:01, DPB1*319:01, DPB1*31:01:01:01,
 DPB1*31:01:01:02, DPB1*320:01, DPB1*321:01, DPB1*322:01, DPB1*323:01, DPB1*324:01,
 DPB1*325:01, DPB1*326:01, DPB1*327:01, DPB1*328:01N, DPB1*329:01, DPB1*32:01,
 DPB1*330:01, DPB1*331:01, DPB1*332:01, DPB1*333:01, DPB1*334:01, DPB1*335:01,
 DPB1*336:01, DPB1*337:01, DPB1*338:01, DPB1*339:01, DPB1*33:01:01:01,
 DPB1*33:01:01:02, DPB1*33:01:01:03, DPB1*33:01:01:04, DPB1*33:01:01:05, DPB1*340:01,
 DPB1*341:01, DPB1*342:01, DPB1*343:01, DPB1*344:01, DPB1*345:01, DPB1*346:01,
 DPB1*347:01, DPB1*348:01:01, DPB1*348:01:02, DPB1*349:01, DPB1*34:01:01:01,
 DPB1*34:01:01:02, DPB1*34:01:02, DPB1*350:01, DPB1*351:01, DPB1*352:01:01,
 DPB1*352:01:02, DPB1*353:01, DPB1*354:01:01, DPB1*354:01:02, DPB1*355:01,
 DPB1*356:01, DPB1*357:01N, DPB1*358:01, DPB1*359:01, DPB1*35:01:01, DPB1*360:01,
 DPB1*361:01, DPB1*362:01, DPB1*363:01, DPB1*364:01, DPB1*365:01, DPB1*366:01,
 DPB1*367:01, DPB1*368:01, DPB1*369:01, DPB1*36:01, DPB1*370:01, DPB1*371:01,
 DPB1*372:01, DPB1*373:01, DPB1*374:01, DPB1*375:01, DPB1*376:01, DPB1*377:01,

DPB1*378:01, DPB1*379:01, DPB1*37:01, DPB1*380:01, DPB1*381:01, DPB1*382:01N,
 DPB1*383:01, DPB1*384:01, DPB1*385:01, DPB1*386:01, DPB1*387:01, DPB1*388:01,
 DPB1*389:01, DPB1*38:01, DPB1*390:01, DPB1*391:01, DPB1*392:01, DPB1*393:01,
 DPB1*394:01, DPB1*395:01, DPB1*396:01, DPB1*397:01, DPB1*398:01, DPB1*399:01,
 DPB1*39:01:01:01, DPB1*39:01:01:02, DPB1*39:01:01:03, DPB1*39:01:01:04,
 DPB1*39:01:02, DPB1*39:01:03, DPB1*400:01, DPB1*401:01N, DPB1*402:01,
 DPB1*403:01N, DPB1*404:01, DPB1*405:01, DPB1*406:01, DPB1*407:01, DPB1*408:01,
 DPB1*409:01, DPB1*40:01:01:01, DPB1*40:01:01:02, DPB1*40:01:01:03, DPB1*40:01:02,
 DPB1*410:01, DPB1*411:01, DPB1*412:01, DPB1*413:01, DPB1*414:01:01:01,
 DPB1*414:01:01:02, DPB1*415:01, DPB1*416:01:01:01, DPB1*416:01:01:02,
 DPB1*416:01:01:03, DPB1*416:01:02, DPB1*417:01:01, DPB1*417:01:02, DPB1*418:01,
 DPB1*419:01, DPB1*41:01:01:01, DPB1*41:01:01:02, DPB1*41:01:02, DPB1*420:01,
 DPB1*421:01, DPB1*422:01, DPB1*423:01:01, DPB1*423:01:02, DPB1*424:01,
 DPB1*425:01, DPB1*426:01, DPB1*427:01, DPB1*428:01, DPB1*429:01, DPB1*430:01,
 DPB1*431:01, DPB1*432:01, DPB1*433:01, DPB1*434:01, DPB1*435:01, DPB1*436:01,
 DPB1*437:01, DPB1*438:01, DPB1*439:01, DPB1*440:01, DPB1*441:01, DPB1*442:01,
 DPB1*443:01, DPB1*444:01, DPB1*445:01, DPB1*446:01, DPB1*447:01, DPB1*448:01,
 DPB1*449:01, DPB1*44:01, DPB1*450:01N, DPB1*451:01, DPB1*452:01, DPB1*453:01,
 DPB1*454:01, DPB1*455:01N, DPB1*456:01, DPB1*457:01, DPB1*458:01, DPB1*459:01,
 DPB1*45:01, DPB1*460:01, DPB1*461:01, DPB1*462:01, DPB1*463:01:01:01,
 DPB1*463:01:01:02, DPB1*463:01:01:03, DPB1*464:01, DPB1*465:01, DPB1*466:01,
 DPB1*467:01, DPB1*468:01, DPB1*469:01, DPB1*46:01:01, DPB1*46:01:02, DPB1*470:01,
 DPB1*471:01, DPB1*472:01, DPB1*473:01, DPB1*474:01, DPB1*475:01, DPB1*476:01,
 DPB1*477:01, DPB1*478:01, DPB1*479:01, DPB1*47:01:01:01, DPB1*47:01:01:02,
 DPB1*47:01:01:03, DPB1*480:01, DPB1*481:01, DPB1*482:01, DPB1*483:01, DPB1*484:01,
 DPB1*485:01, DPB1*486:01, DPB1*487:01, DPB1*488:01, DPB1*489:01, DPB1*48:01,
 DPB1*490:01, DPB1*491:01, DPB1*492:01, DPB1*493:01, DPB1*494:01, DPB1*495:01,
 DPB1*496:01, DPB1*497:01, DPB1*498:01, DPB1*499:01, DPB1*49:01:01:01,
 DPB1*49:01:01:02, DPB1*49:01:01:03, DPB1*500:01, DPB1*501:01, DPB1*502:01,
 DPB1*503:01, DPB1*504:01, DPB1*505:01, DPB1*506:01, DPB1*507:01N, DPB1*508:01,
 DPB1*509:01, DPB1*50:01, DPB1*510:01, DPB1*511:01, DPB1*512:01, DPB1*513:01,
 DPB1*514:01, DPB1*515:01, DPB1*516:01, DPB1*517:01, DPB1*518:01, DPB1*519:01,
 DPB1*51:01:01:01, DPB1*51:01:01:02, DPB1*520:01, DPB1*521:01, DPB1*522:01,
 DPB1*523:01:01, DPB1*523:01:02, DPB1*524:01, DPB1*525:01, DPB1*526:01,
 DPB1*527:01, DPB1*528:01, DPB1*529:01, DPB1*52:01, DPB1*530:01, DPB1*531:01,

DPB1*532:01, DPB1*533:01, DPB1*534:01, DPB1*535:01, DPB1*536:01, DPB1*537:01,
DPB1*538:01, DPB1*539:01, DPB1*53:01, DPB1*540:01, DPB1*541:01, DPB1*542:01,
DPB1*543:01, DPB1*544:01, DPB1*545:01, DPB1*546:01, DPB1*547:01, DPB1*548:01,
DPB1*549:01, DPB1*54:01, DPB1*550:01, DPB1*551:01N, DPB1*552:01, DPB1*553:01,
DPB1*554:01, DPB1*555:01, DPB1*556:01, DPB1*557:01, DPB1*558:01, DPB1*559:01,
DPB1*55:01:01:01, DPB1*55:01:01:02, DPB1*55:01:01:03, DPB1*55:01:01:04,
DPB1*55:01:01:05, DPB1*55:01:02, DPB1*560:01, DPB1*561:01, DPB1*562:01,
DPB1*563:01, DPB1*564:01, DPB1*565:01, DPB1*566:01, DPB1*567:01, DPB1*568:01,
DPB1*569:01, DPB1*56:01, DPB1*570:01N, DPB1*571:01, DPB1*572:01, DPB1*573:01,
DPB1*574:01, DPB1*575:01, DPB1*576:01, DPB1*577:01, DPB1*578:01, DPB1*579:01,
DPB1*57:01, DPB1*580:01, DPB1*581:01, DPB1*582:01, DPB1*583:01, DPB1*584:01:01:01,
DPB1*584:01:01:02, DPB1*584:01:01:03, DPB1*584:01:02:01, DPB1*584:01:02:02,
DPB1*585:01:01:01, DPB1*585:01:01:02, DPB1*586:01, DPB1*587:01, DPB1*588:01,
DPB1*589:01, DPB1*58:01, DPB1*590:01, DPB1*591:01, DPB1*592:01, DPB1*593:01,
DPB1*594:01, DPB1*595:01, DPB1*596:01, DPB1*597:01, DPB1*598:01N, DPB1*599:01,
DPB1*59:01, DPB1*600:01, DPB1*601:01, DPB1*602:01, DPB1*603:01, DPB1*604:01,
DPB1*605:01, DPB1*606:01, DPB1*607:01, DPB1*608:01, DPB1*609:01, DPB1*60:01,
DPB1*610:01, DPB1*611:01, DPB1*612:01, DPB1*613:01, DPB1*614:01, DPB1*615:01,
DPB1*616:01, DPB1*617:01, DPB1*618:01, DPB1*619:01, DPB1*61:01N, DPB1*620:01,
DPB1*621:01, DPB1*622:01, DPB1*623:01, DPB1*624:01, DPB1*625:01, DPB1*626:01,
DPB1*627:01, DPB1*628:01, DPB1*629:01, DPB1*62:01, DPB1*630:01, DPB1*631:01,
DPB1*632:01, DPB1*633:01, DPB1*634:01, DPB1*635:01, DPB1*636:01, DPB1*637:01,
DPB1*638:01, DPB1*639:01, DPB1*63:01, DPB1*640:01, DPB1*641:01, DPB1*642:01,
DPB1*643:01, DPB1*644:01, DPB1*645:01, DPB1*646:01, DPB1*647:01,
DPB1*648:01:01:01, DPB1*648:01:01:02, DPB1*649:01, DPB1*64:01N, DPB1*650:01,
DPB1*651:01, DPB1*652:01, DPB1*653:01, DPB1*654:01, DPB1*655:01, DPB1*656:01,
DPB1*657:01N, DPB1*658:01, DPB1*659:01, DPB1*65:01:01, DPB1*65:01:02,
DPB1*660:01, DPB1*661:01N, DPB1*662:01, DPB1*663:01, DPB1*664:01, DPB1*665:01,
DPB1*666:01, DPB1*667:01, DPB1*668:01:01:01, DPB1*668:01:01:02, DPB1*669:01,
DPB1*66:01, DPB1*670:01, DPB1*671:01, DPB1*672:01, DPB1*673:01, DPB1*674:01,
DPB1*675:01, DPB1*676:01, DPB1*677:01, DPB1*678:01, DPB1*679:01, DPB1*67:01,
DPB1*680:01, DPB1*681:01, DPB1*682:01, DPB1*683:01, DPB1*684:01, DPB1*685:01,
DPB1*686:01, DPB1*687:01, DPB1*688:01, DPB1*689:01, DPB1*68:01, DPB1*690:01,
DPB1*691:01N, DPB1*692:01, DPB1*693:01N, DPB1*694:01, DPB1*695:01, DPB1*696:01N,
DPB1*697:01Q, DPB1*698:01, DPB1*699:01, DPB1*69:01:01:01, DPB1*69:01:01:02,

DPB1*700:01N, DPB1*701:01, DPB1*702:01, DPB1*703:01, DPB1*704:01, DPB1*705:01, DPB1*706:01, DPB1*707:01, DPB1*708:01, DPB1*709:01, DPB1*70:01, DPB1*710:01, DPB1*711:01, DPB1*712:01N, DPB1*713:01, DPB1*714:01, DPB1*715:01, DPB1*716:01, DPB1*717:01, DPB1*718:01, DPB1*719:01, DPB1*71:01:01, DPB1*71:01:02, DPB1*720:01, DPB1*721:01, DPB1*722:01, DPB1*723:01, DPB1*724:01N, DPB1*725:01, DPB1*726:01, DPB1*727:01, DPB1*728:01, DPB1*729:01, DPB1*72:01:01:01, DPB1*72:01:01:02, DPB1*72:01:01:03, DPB1*730:01, DPB1*731:01, DPB1*732:01N, DPB1*733:01, DPB1*734:01, DPB1*735:01, DPB1*736:01, DPB1*737:01, DPB1*738:01N, DPB1*739:01, DPB1*73:01, DPB1*740:01, DPB1*741:01, DPB1*742:01, DPB1*743:01N, DPB1*744:01, DPB1*745:01, DPB1*746:01, DPB1*747:01, DPB1*748:01N, DPB1*749:01, DPB1*74:01, DPB1*750:01, DPB1*751:01, DPB1*752:01, DPB1*753:01, DPB1*754:01N, DPB1*755:01, DPB1*756:01N, DPB1*757:01, DPB1*758:01, DPB1*759:01, DPB1*75:01, DPB1*760:01, DPB1*761:01, DPB1*762:01, DPB1*763:01, DPB1*764:01, DPB1*765:01, DPB1*766:01, DPB1*767:01, DPB1*768:01, DPB1*769:01, DPB1*76:01, DPB1*770:01, DPB1*771:01, DPB1*772:01, DPB1*773:01, DPB1*774:01, DPB1*775:01, DPB1*776:01, DPB1*777:01N, DPB1*778:01, DPB1*779:01, DPB1*77:01, DPB1*780:01, DPB1*781:01, DPB1*782:01, DPB1*783:01, DPB1*784:01, DPB1*785:01, DPB1*786:01:01N, DPB1*786:01:02N, DPB1*787:01, DPB1*788:01, DPB1*789:01, DPB1*78:01, DPB1*790:01, DPB1*791:01, DPB1*792:01N, DPB1*794:01N, DPB1*795:01, DPB1*796:01, DPB1*797:01, DPB1*798:01, DPB1*799:01, DPB1*79:01, DPB1*800:01N, DPB1*801:01, DPB1*802:01, DPB1*803:01, DPB1*804:01, DPB1*805:01, DPB1*806:01:01:01, DPB1*806:01:01:02, DPB1*807:01, DPB1*808:01, DPB1*809:01, DPB1*80:01, DPB1*810:01, DPB1*811:01, DPB1*812:01, DPB1*813:01, DPB1*814:01, DPB1*815:01, DPB1*816:01, DPB1*817:01, DPB1*818:01, DPB1*819:01, DPB1*81:01:01:01, DPB1*81:01:01:02, DPB1*81:01:02, DPB1*820:01, DPB1*821:01N, DPB1*822:01, DPB1*823:01, DPB1*824:01, DPB1*825:01, DPB1*826:01, DPB1*827:01, DPB1*828:01, DPB1*829:01, DPB1*82:01, DPB1*830:01, DPB1*831:01N, DPB1*832:01, DPB1*833:01, DPB1*834:01, DPB1*835:01, DPB1*836:01, DPB1*837:01, DPB1*838:01N, DPB1*839:01, DPB1*83:01, DPB1*840:01, DPB1*841:01, DPB1*842:01, DPB1*843:01, DPB1*844:01N, DPB1*845:01, DPB1*846:01, DPB1*847:01, DPB1*848:01, DPB1*849:01, DPB1*84:01, DPB1*850:01, DPB1*851:01, DPB1*852:01, DPB1*853:01, DPB1*854:01, DPB1*855:01, DPB1*856:01, DPB1*857:01, DPB1*858:01, DPB1*859:01, DPB1*85:01:01:01, DPB1*85:01:01:02, DPB1*85:01:02, DPB1*860:01, DPB1*861:01, DPB1*862:01N, DPB1*863:01, DPB1*864:01, DPB1*865:01N, DPB1*866:01N, DPB1*867:01N, DPB1*868:01N, DPB1*869:01N, DPB1*86:01, DPB1*870:01N, DPB1*871:01N, DPB1*872:01N, DPB1*873:01N, DPB1*874:01N, DPB1*875:01N,

DPB1*876:01N, DPB1*877:01N, DPB1*878:01N, DPB1*879:01:01:01, DPB1*879:01:01:02, DPB1*879:01:01:03, DPB1*87:01, DPB1*880:01, DPB1*881:01, DPB1*882:01, DPB1*883:01, DPB1*884:01, DPB1*885:01, DPB1*886:01, DPB1*887:01, DPB1*888:01, DPB1*889:01, DPB1*88:01, DPB1*890:01, DPB1*891:01, DPB1*892:01, DPB1*893:01, DPB1*894:01N, DPB1*895:01, DPB1*896:01, DPB1*897:01, DPB1*898:01, DPB1*899:01, DPB1*89:01, DPB1*900:01, DPB1*901:01, DPB1*902:01, DPB1*903:01, DPB1*904:01, DPB1*905:01, DPB1*906:01, DPB1*907:01, DPB1*908:01, DPB1*909:01, DPB1*90:01:01, DPB1*90:01:02, DPB1*910:01, DPB1*911:01N, DPB1*912:01, DPB1*913:01, DPB1*914:01, DPB1*915:01, DPB1*916:01, DPB1*917:01N, DPB1*918:01, DPB1*919:01N, DPB1*91:01:01:01, DPB1*91:01:01:02, DPB1*920:01, DPB1*921:01, DPB1*922:01, DPB1*923:01, DPB1*924:01, DPB1*925:01N, DPB1*926:01, DPB1*927:01, DPB1*928:01, DPB1*929:01, DPB1*92:01, DPB1*930:01, DPB1*931:01, DPB1*932:01, DPB1*933:01, DPB1*934:01Q, DPB1*935:01Q, DPB1*936:01Q, DPB1*937:01, DPB1*938:01, DPB1*939:01N, DPB1*93:01, DPB1*940:01, DPB1*941:01N, DPB1*942:01, DPB1*943:01, DPB1*944:01, DPB1*945:01, DPB1*946:01, DPB1*947:01, DPB1*948:01, DPB1*949:01, DPB1*94:01, DPB1*950:01N, DPB1*951:01, DPB1*952:01, DPB1*953:01, DPB1*954:01, DPB1*955:01, DPB1*956:01, DPB1*957:01, DPB1*958:01, DPB1*959:01N, DPB1*95:01, DPB1*960:01N, DPB1*961:01, DPB1*962:01, DPB1*963:01, DPB1*964:01, DPB1*965:01:01:01, DPB1*965:01:01:02, DPB1*96:01, DPB1*97:01, DPB1*98:01, DPB1*99:01 и любой их комбинации.

II.D.2. Молекулы HLA-DQ класса II

[0175] В некоторых аспектах альфа-цепь представляет собой альфа-цепь HLA-DQ. Любой аллель альфа-цепи HLA-DQ, известный в данной области, можно использовать в композициях и способах, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах альфа-цепь выбрана из аллелей HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05 и HLA-DQA1*06. В некоторых аспектах альфа-цепь представляет собой аллель HLA-DQA1, выбранный из *01:01:01:01, *01:01:01:02, *01:01:01:03, *01:01:01:05, *01:01:01:06, *01:01:02, *01:01:03, *01:01:04, *01:01:05, *01:02:01:01, *01:02:01:02, *01:02:01:03, *01:02:01:04, *01:02:01:05, *01:02:01:06, *01:02:01:07, *01:02:01:08, *01:02:01:09, *01:02:01:10, *01:02:01:11, *01:02:01:12, *01:02:02:01, *01:02:02:02, *01:02:02:03, *01:02:02:04, *01:02:03, *01:02:04, *01:03:01:01, *01:03:01:02, *01:03:01:03, *01:03:01:04, *01:03:01:05, *01:03:01:06, *01:03:01:07, *01:03:01:08, *01:03:01:09, *01:04:01:01, *01:04:01:02, *01:04:01:03, *01:04:01:04, *01:04:02, *01:05:01, *01:05:02, *01:06, *01:07Q, *01:08, *01:09, *01:10, *01:11, *01:12, *01:13, *01:14, *01:15N, *01:16N, *01:17, *01:18, *01:19, *01:20, *01:21, *01:22, *01:23, *01:24, *01:25, *01:26, *02:01:01:01,

*02:01:01:02, *02:01:02, *02:02N, *02:03, *03:01:01, *03:01:03, *03:02:01:01, *03:02:01:02, *03:03:01:01, *03:03:01:02, *03:03:01:03, *03:03:01:04, *03:03:01:05, *03:03:01:06, *03:03:01:07, *03:03:02, *03:04, *03:05, *03:06, *03:07, *04:01:01:01, *04:01:01:02, *04:01:01:03, *04:01:01:04, *04:01:01:05, *04:01:01:06, *04:01:01:07, *04:01:01:08, *04:01:02:01, *04:01:02:02, *04:01:03, *04:02, *04:03N, *04:04, *04:05, *05:01:01:01, *05:01:01:02, *05:01:01:03, *05:01:01:04, *05:01:02, *05:01:04, *05:01:05, *05:01:06, *05:02, *05:03:01:01, *05:03:01:02, *05:04, *05:05:01:01, *05:05:01:02, *05:05:01:03, *05:05:01:04, *05:05:01:05, *05:05:01:06, *05:05:01:07, *05:05:01:08, *05:05:01:09, *05:05:01:10, *05:05:01:11, *05:05:01:12, *05:05:01:13, *05:05:01:14, *05:05:01:15, *05:05:01:16, *05:05:01:17, *05:05:01:18, *05:05:01:19, *05:05:01:20, *05:06:01:01, *05:06:01:02, *05:07, *05:08, *05:09, *05:10, *05:11, *05:12, *05:13, *05:14, *05:15N, *06:01:01:01, *06:01:01:02, *06:01:01:03, *06:01:01:04, *06:01:02, *06:02 и любой их комбинации.

[0176] В некоторых аспектах бета-цепь представляет собой бета-цепь HLA-DQ. Любой аллель бета-цепи HLA-DQ, известный в данной области, можно использовать в композициях и способах, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах бета-цепь выбрана из аллеля HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05 и HLA-DQB1*06.

[0177] В определенных аспектах бета-цепь DQ содержит аллель, выбранный из DQB1*02:01:01, DQB1*02:01:02, DQB1*02:01:03, DQB1*02:01:04, DQB1*02:01:05, DQB1*02:01:06, DQB1*02:01:07, DQB1*02:01:08, DQB1*02:01:09, DQB1*02:01:10, DQB1*02:01:11, DQB1*02:01:12, DQB1*02:01:13, DQB1*02:01:14, DQB1*02:01:15, DQB1*02:01:16, DQB1*02:01:17, DQB1*02:01:18, DQB1*02:01:19, DQB1*02:01:20, DQB1*02:01:21, DQB1*02:01:22, DQB1*02:01:23, DQB1*02:01:24, DQB1*02:01:25, DQB1*02:01:26, DQB1*02:01:27, DQB1*02:01:28, DQB1*02:01:29, DQB1*02:01:30, DQB1*02:01:31, DQB1*02:02:01:01, DQB1*02:02:01:02, DQB1*02:02:01:03, DQB1*02:02:01:04, DQB1*02:02:02, DQB1*02:02:03, DQB1*02:02:04, DQB1*02:02:05, DQB1*02:02:06, DQB1*02:02:07, DQB1*02:02:08, DQB1*02:02:09, DQB1*02:03:01, DQB1*02:03:02, DQB1*02:04, DQB1*02:05, DQB1*02:06, DQB1*02:07:01, DQB1*02:07:02, DQB1*02:08, DQB1*02:09, DQB1*02:10, DQB1*02:100, DQB1*02:101, DQB1*02:102, DQB1*02:103, DQB1*02:104, DQB1*02:105, DQB1*02:106, DQB1*02:107, DQB1*02:108, DQB1*02:109, DQB1*02:11, DQB1*02:110, DQB1*02:111, DQB1*02:112, DQB1*02:113, DQB1*02:114, DQB1*02:115, DQB1*02:116, DQB1*02:117, DQB1*02:118, DQB1*02:119, DQB1*02:12, DQB1*02:120, DQB1*02:121, DQB1*02:122, DQB1*02:123, DQB1*02:124, DQB1*02:125, DQB1*02:126, DQB1*02:127, DQB1*02:128, DQB1*02:129N, DQB1*02:13, DQB1*02:130, DQB1*02:131, DQB1*02:132N, DQB1*02:133, DQB1*02:134N,

DQB1*02:135, DQB1*02:136, DQB1*02:137, DQB1*02:138, DQB1*02:139, DQB1*02:140,
 DQB1*02:141, DQB1*02:142, DQB1*02:14:01, DQB1*02:14:02, DQB1*02:15, DQB1*02:16,
 DQB1*02:17, DQB1*02:18N, DQB1*02:19, DQB1*02:20N, DQB1*02:21, DQB1*02:22,
 DQB1*02:23, DQB1*02:24, DQB1*02:25, DQB1*02:26, DQB1*02:27, DQB1*02:28,
 DQB1*02:29, DQB1*02:30, DQB1*02:31, DQB1*02:32, DQB1*02:33, DQB1*02:34,
 DQB1*02:35, DQB1*02:36, DQB1*02:37, DQB1*02:38, DQB1*02:39, DQB1*02:40,
 DQB1*02:41, DQB1*02:42, DQB1*02:43, DQB1*02:44, DQB1*02:45, DQB1*02:46,
 DQB1*02:47, DQB1*02:48, DQB1*02:49, DQB1*02:50, DQB1*02:51, DQB1*02:52,
 DQB1*02:53Q, DQB1*02:54, DQB1*02:55, DQB1*02:56, DQB1*02:57, DQB1*02:58N,
 DQB1*02:59, DQB1*02:60, DQB1*02:61, DQB1*02:62, DQB1*02:63, DQB1*02:64,
 DQB1*02:65, DQB1*02:66, DQB1*02:67NX, DQB1*02:68, DQB1*02:69, DQB1*02:70,
 DQB1*02:71, DQB1*02:72, DQB1*02:73, DQB1*02:74, DQB1*02:75, DQB1*02:76,
 DQB1*02:77, DQB1*02:78, DQB1*02:79, DQB1*02:80, DQB1*02:81, DQB1*02:82,
 DQB1*02:83, DQB1*02:84, DQB1*02:85, DQB1*02:86, DQB1*02:87, DQB1*02:88,
 DQB1*02:89:01, DQB1*02:89:02, DQB1*02:90, DQB1*02:91, DQB1*02:92, DQB1*02:93,
 DQB1*02:94, DQB1*02:95, DQB1*02:96N, DQB1*02:97, DQB1*02:98, DQB1*02:99,
 DQB1*03:01:01:01, DQB1*03:01:01:02, DQB1*03:01:01:03, DQB1*03:01:01:04,
 DQB1*03:01:01:05, DQB1*03:01:01:06, DQB1*03:01:01:07, DQB1*03:01:01:08,
 DQB1*03:01:01:09, DQB1*03:01:01:10, DQB1*03:01:01:11, DQB1*03:01:01:12,
 DQB1*03:01:01:14, DQB1*03:01:01:15, DQB1*03:01:01:16, DQB1*03:01:01:17,
 DQB1*03:01:01:18, DQB1*03:01:01:19, DQB1*03:01:01:20, DQB1*03:01:02,
 DQB1*03:01:03, DQB1*03:01:04, DQB1*03:01:05, DQB1*03:01:06, DQB1*03:01:07,
 DQB1*03:01:08, DQB1*03:01:09, DQB1*03:01:10, DQB1*03:01:11, DQB1*03:01:12,
 DQB1*03:01:13, DQB1*03:01:14, DQB1*03:01:15, DQB1*03:01:16, DQB1*03:01:17,
 DQB1*03:01:18, DQB1*03:01:19, DQB1*03:01:20, DQB1*03:01:21, DQB1*03:01:22,
 DQB1*03:01:23, DQB1*03:01:24, DQB1*03:01:25, DQB1*03:01:26, DQB1*03:01:27,
 DQB1*03:01:28, DQB1*03:01:29, DQB1*03:01:30, DQB1*03:01:31, DQB1*03:01:32,
 DQB1*03:01:33, DQB1*03:01:34, DQB1*03:01:35, DQB1*03:01:36, DQB1*03:01:37,
 DQB1*03:01:38, DQB1*03:01:39, DQB1*03:01:40, DQB1*03:01:41, DQB1*03:01:42,
 DQB1*03:01:43, DQB1*03:01:44, DQB1*03:01:45, DQB1*03:01:46, DQB1*03:02:01:01,
 DQB1*03:02:01:02, DQB1*03:02:01:03, DQB1*03:02:01:04, DQB1*03:02:01:05,
 DQB1*03:02:01:06, DQB1*03:02:01:07, DQB1*03:02:01:08, DQB1*03:02:02,
 DQB1*03:02:03, DQB1*03:02:04, DQB1*03:02:05, DQB1*03:02:06, DQB1*03:02:07,
 DQB1*03:02:08, DQB1*03:02:09, DQB1*03:02:10, DQB1*03:02:11, DQB1*03:02:12,
 DQB1*03:02:13, DQB1*03:02:14, DQB1*03:02:15, DQB1*03:02:16, DQB1*03:02:17,

DQB1*03:02:18, DQB1*03:02:19, DQB1*03:02:20, DQB1*03:02:21, DQB1*03:02:22,
DQB1*03:02:23, DQB1*03:02:24, DQB1*03:02:25, DQB1*03:02:26, DQB1*03:02:27,
DQB1*03:02:28, DQB1*03:02:29, DQB1*03:02:30, DQB1*03:03:02:01, DQB1*03:03:02:02,
DQB1*03:03:02:03, DQB1*03:03:02:04, DQB1*03:03:02:05, DQB1*03:03:03,
DQB1*03:03:04, DQB1*03:03:05, DQB1*03:03:06, DQB1*03:03:07, DQB1*03:03:08,
DQB1*03:03:09, DQB1*03:03:10, DQB1*03:03:11, DQB1*03:03:12, DQB1*03:03:13,
DQB1*03:03:14, DQB1*03:03:15, DQB1*03:03:16, DQB1*03:03:17, DQB1*03:03:18,
DQB1*03:03:19, DQB1*03:03:20, DQB1*03:03:21, DQB1*03:04:01, DQB1*03:04:02,
DQB1*03:04:03, DQB1*03:04:04, DQB1*03:05:01, DQB1*03:05:02, DQB1*03:05:03,
DQB1*03:05:04, DQB1*03:06, DQB1*03:07, DQB1*03:08, DQB1*03:09, DQB1*03:100,
DQB1*03:101, DQB1*03:102, DQB1*03:103, DQB1*03:104, DQB1*03:105, DQB1*03:106,
DQB1*03:107, DQB1*03:108, DQB1*03:109, DQB1*03:10:01, DQB1*03:10:02:01,
DQB1*03:10:02:02, DQB1*03:11, DQB1*03:110, DQB1*03:111, DQB1*03:112,
DQB1*03:113, DQB1*03:114, DQB1*03:115, DQB1*03:116, DQB1*03:117, DQB1*03:118N,
DQB1*03:119, DQB1*03:12, DQB1*03:120, DQB1*03:121, DQB1*03:122, DQB1*03:123,
DQB1*03:124, DQB1*03:125, DQB1*03:126, DQB1*03:127, DQB1*03:128, DQB1*03:129,
DQB1*03:13, DQB1*03:130, DQB1*03:131, DQB1*03:132, DQB1*03:133, DQB1*03:134,
DQB1*03:135, DQB1*03:136, DQB1*03:137, DQB1*03:138, DQB1*03:139, DQB1*03:140,
DQB1*03:141, DQB1*03:142, DQB1*03:143, DQB1*03:144, DQB1*03:145, DQB1*03:146,
DQB1*03:147, DQB1*03:148, DQB1*03:149, DQB1*03:14:01, DQB1*03:14:02, DQB1*03:15,
DQB1*03:150, DQB1*03:151, DQB1*03:152, DQB1*03:153, DQB1*03:154, DQB1*03:155,
DQB1*03:156, DQB1*03:157, DQB1*03:158, DQB1*03:159, DQB1*03:16, DQB1*03:160,
DQB1*03:161, DQB1*03:162, DQB1*03:163, DQB1*03:164, DQB1*03:165, DQB1*03:166,
DQB1*03:167, DQB1*03:168, DQB1*03:169, DQB1*03:170, DQB1*03:171, DQB1*03:172,
DQB1*03:173, DQB1*03:174, DQB1*03:175, DQB1*03:176, DQB1*03:177, DQB1*03:178,
DQB1*03:179, DQB1*03:17:01, DQB1*03:17:02, DQB1*03:18, DQB1*03:180, DQB1*03:181,
DQB1*03:182, DQB1*03:183, DQB1*03:184, DQB1*03:185, DQB1*03:186, DQB1*03:187,
DQB1*03:188, DQB1*03:189, DQB1*03:190, DQB1*03:191, DQB1*03:192, DQB1*03:193,
DQB1*03:194, DQB1*03:195, DQB1*03:196, DQB1*03:197Q, DQB1*03:198:01,
DQB1*03:198:02, DQB1*03:199, DQB1*03:19:01, DQB1*03:19:02, DQB1*03:19:03,
DQB1*03:19:04, DQB1*03:20, DQB1*03:200, DQB1*03:201, DQB1*03:202, DQB1*03:203,
DQB1*03:204, DQB1*03:205, DQB1*03:206, DQB1*03:207, DQB1*03:208, DQB1*03:209,
DQB1*03:21, DQB1*03:210, DQB1*03:211, DQB1*03:212, DQB1*03:213NX, DQB1*03:214,
DQB1*03:215, DQB1*03:216, DQB1*03:217, DQB1*03:218, DQB1*03:219, DQB1*03:220,
DQB1*03:221, DQB1*03:222, DQB1*03:223, DQB1*03:224, DQB1*03:225, DQB1*03:226,

DQB1*03:227, DQB1*03:228, DQB1*03:229, DQB1*03:22:01, DQB1*03:22:02, DQB1*03:230, DQB1*03:231, DQB1*03:232, DQB1*03:233, DQB1*03:234, DQB1*03:235, DQB1*03:236, DQB1*03:237N, DQB1*03:238, DQB1*03:239, DQB1*03:23:01, DQB1*03:23:02, DQB1*03:23:03, DQB1*03:24, DQB1*03:240, DQB1*03:241, DQB1*03:242, DQB1*03:243, DQB1*03:244, DQB1*03:245, DQB1*03:246, DQB1*03:247, DQB1*03:248, DQB1*03:249, DQB1*03:250, DQB1*03:251, DQB1*03:252, DQB1*03:253, DQB1*03:254, DQB1*03:255, DQB1*03:256, DQB1*03:257, DQB1*03:258, DQB1*03:259, DQB1*03:25:01, DQB1*03:25:02, DQB1*03:26, DQB1*03:260, DQB1*03:261, DQB1*03:262, DQB1*03:263, DQB1*03:264, DQB1*03:265, DQB1*03:266, DQB1*03:267, DQB1*03:268, DQB1*03:269N, DQB1*03:27, DQB1*03:270, DQB1*03:271, DQB1*03:272, DQB1*03:273, DQB1*03:274, DQB1*03:275, DQB1*03:277, DQB1*03:278, DQB1*03:279, DQB1*03:28, DQB1*03:280, DQB1*03:281, DQB1*03:282N, DQB1*03:283, DQB1*03:284, DQB1*03:285, DQB1*03:286, DQB1*03:287, DQB1*03:288, DQB1*03:289, DQB1*03:29, DQB1*03:290, DQB1*03:291, DQB1*03:292, DQB1*03:293, DQB1*03:294, DQB1*03:295, DQB1*03:296, DQB1*03:297, DQB1*03:298, DQB1*03:299, DQB1*03:30, DQB1*03:300, DQB1*03:301, DQB1*03:302, DQB1*03:303N, DQB1*03:304, DQB1*03:305, DQB1*03:306, DQB1*03:307, DQB1*03:308, DQB1*03:309, DQB1*03:31, DQB1*03:310N, DQB1*03:311, DQB1*03:312, DQB1*03:313, DQB1*03:314, DQB1*03:315, DQB1*03:316, DQB1*03:317:01, DQB1*03:317:02, DQB1*03:318, DQB1*03:319, DQB1*03:32, DQB1*03:320, DQB1*03:321, DQB1*03:322, DQB1*03:323, DQB1*03:324, DQB1*03:326, DQB1*03:327, DQB1*03:328, DQB1*03:329, DQB1*03:33, DQB1*03:330, DQB1*03:331, DQB1*03:332, DQB1*03:333, DQB1*03:334N4bp, DQB1*03:335, DQB1*03:336, DQB1*03:337, DQB1*03:338N, DQB1*03:339N, DQB1*03:34, DQB1*03:340N, DQB1*03:341, DQB1*03:342, DQB1*03:343, DQB1*03:344, DQB1*03:345, DQB1*03:346, DQB1*03:347, DQB1*03:348, DQB1*03:349, DQB1*03:35, DQB1*03:350, DQB1*03:351, DQB1*03:352, DQB1*03:353, DQB1*03:354N, DQB1*03:355, DQB1*03:356NX, DQB1*03:357N, DQB1*03:358N, DQB1*03:36, DQB1*03:37, DQB1*03:38:01, DQB1*03:38:02, DQB1*03:39, DQB1*03:40, DQB1*03:41, DQB1*03:42, DQB1*03:43, DQB1*03:44, DQB1*03:45, DQB1*03:46, DQB1*03:47, DQB1*03:48, DQB1*03:49, DQB1*03:50, DQB1*03:51, DQB1*03:52, DQB1*03:53, DQB1*03:54, DQB1*03:55, DQB1*03:56, DQB1*03:57, DQB1*03:58, DQB1*03:59, DQB1*03:60, DQB1*03:61, DQB1*03:62, DQB1*03:63, DQB1*03:64, DQB1*03:65, DQB1*03:66N, DQB1*03:67, DQB1*03:68, DQB1*03:69, DQB1*03:70, DQB1*03:71, DQB1*03:72, DQB1*03:73, DQB1*03:74, DQB1*03:75, DQB1*03:76, DQB1*03:77, DQB1*03:78, DQB1*03:79, DQB1*03:80, DQB1*03:81, DQB1*03:82, DQB1*03:83, DQB1*03:84N, DQB1*03:85, DQB1*03:86, DQB1*03:87, DQB1*03:88, DQB1*03:89,

DQB1*03:90N, DQB1*03:91Q, DQB1*03:92, DQB1*03:93, DQB1*03:94, DQB1*03:95N,
 DQB1*03:96, DQB1*03:97, DQB1*03:98, DQB1*03:99Q, DQB1*04:01:01:01,
 DQB1*04:01:01:02, DQB1*04:01:02, DQB1*04:01:03, DQB1*04:01:04, DQB1*04:01:05,
 DQB1*04:02:01:01, DQB1*04:02:01:04, DQB1*04:02:01:05, DQB1*04:02:01:06,
 DQB1*04:02:01:07, DQB1*04:02:01:08, DQB1*04:02:01:09, DQB1*04:02:01:10,
 DQB1*04:02:02, DQB1*04:02:03, DQB1*04:02:04, DQB1*04:02:05, DQB1*04:02:06,
 DQB1*04:02:07, DQB1*04:02:08, DQB1*04:02:09, DQB1*04:02:10, DQB1*04:02:11,
 DQB1*04:02:12, DQB1*04:02:13, DQB1*04:02:14, DQB1*04:02:15, DQB1*04:02:16,
 DQB1*04:02:17, DQB1*04:02:18, DQB1*04:03:01, DQB1*04:03:02, DQB1*04:03:03,
 DQB1*04:04, DQB1*04:05, DQB1*04:06, DQB1*04:07, DQB1*04:08, DQB1*04:09,
 DQB1*04:10, DQB1*04:11, DQB1*04:12, DQB1*04:13, DQB1*04:14, DQB1*04:15,
 DQB1*04:16, DQB1*04:17, DQB1*04:18, DQB1*04:19, DQB1*04:20, DQB1*04:21,
 DQB1*04:22, DQB1*04:23, DQB1*04:24, DQB1*04:25N, DQB1*04:26, DQB1*04:27,
 DQB1*04:28, DQB1*04:29, DQB1*04:30, DQB1*04:31, DQB1*04:32, DQB1*04:33,
 DQB1*04:34, DQB1*04:35, DQB1*04:36N, DQB1*04:37, DQB1*04:38, DQB1*04:39,
 DQB1*04:40, DQB1*04:41N, DQB1*04:42, DQB1*04:43, DQB1*04:44, DQB1*04:45,
 DQB1*04:46N, DQB1*04:47, DQB1*04:48, DQB1*04:49, DQB1*04:50, DQB1*04:51,
 DQB1*04:52, DQB1*04:53, DQB1*04:54, DQB1*04:55, DQB1*04:56, DQB1*04:57,
 DQB1*04:58, DQB1*04:59N, DQB1*04:60, DQB1*04:61, DQB1*04:62, DQB1*05:01:01:01,
 DQB1*05:01:01:02, DQB1*05:01:01:03, DQB1*05:01:01:04, DQB1*05:01:01:05,
 DQB1*05:01:02, DQB1*05:01:03, DQB1*05:01:04, DQB1*05:01:05, DQB1*05:01:06,
 DQB1*05:01:07, DQB1*05:01:08, DQB1*05:01:09, DQB1*05:01:10, DQB1*05:01:11,
 DQB1*05:01:12, DQB1*05:01:13, DQB1*05:01:14, DQB1*05:01:15, DQB1*05:01:16,
 DQB1*05:01:17, DQB1*05:01:18, DQB1*05:01:19, DQB1*05:01:20, DQB1*05:01:21,
 DQB1*05:01:22, DQB1*05:01:23, DQB1*05:01:24:01, DQB1*05:01:24:02, DQB1*05:01:25,
 DQB1*05:01:26, DQB1*05:01:27, DQB1*05:01:28, DQB1*05:01:29, DQB1*05:01:30,
 DQB1*05:01:31, DQB1*05:01:32, DQB1*05:01:33, DQB1*05:01:34, DQB1*05:02:01:01,
 DQB1*05:02:01:02, DQB1*05:02:01:03, DQB1*05:02:01:04, DQB1*05:02:01:05,
 DQB1*05:02:01:06, DQB1*05:02:02, DQB1*05:02:03, DQB1*05:02:04, DQB1*05:02:05,
 DQB1*05:02:06, DQB1*05:02:07, DQB1*05:02:08, DQB1*05:02:09, DQB1*05:02:10,
 DQB1*05:02:11, DQB1*05:02:12, DQB1*05:02:13, DQB1*05:02:14, DQB1*05:02:15,
 DQB1*05:02:16, DQB1*05:02:17, DQB1*05:02:18, DQB1*05:02:19, DQB1*05:03:01:01,
 DQB1*05:03:01:02, DQB1*05:03:01:03, DQB1*05:03:02, DQB1*05:03:03, DQB1*05:03:04,
 DQB1*05:03:05, DQB1*05:03:06, DQB1*05:03:07, DQB1*05:03:08, DQB1*05:03:09,
 DQB1*05:03:10, DQB1*05:03:11, DQB1*05:03:12, DQB1*05:03:13, DQB1*05:03:14,

DQB1*05:03:15, DQB1*05:03:16, DQB1*05:03:17, DQB1*05:03:18, DQB1*05:03:19,
DQB1*05:03:20, DQB1*05:04, DQB1*05:05:01, DQB1*05:05:02, DQB1*05:06:01,
DQB1*05:06:02, DQB1*05:07, DQB1*05:08, DQB1*05:09, DQB1*05:10, DQB1*05:100,
DQB1*05:101, DQB1*05:102, DQB1*05:103, DQB1*05:104, DQB1*05:105, DQB1*05:106,
DQB1*05:107, DQB1*05:108, DQB1*05:109, DQB1*05:110N, DQB1*05:111, DQB1*05:112,
DQB1*05:113, DQB1*05:114, DQB1*05:115, DQB1*05:116, DQB1*05:117, DQB1*05:118,
DQB1*05:119, DQB1*05:11:01, DQB1*05:11:02, DQB1*05:12, DQB1*05:120, DQB1*05:121,
DQB1*05:122, DQB1*05:123, DQB1*05:124, DQB1*05:125, DQB1*05:126, DQB1*05:127,
DQB1*05:128N, DQB1*05:129, DQB1*05:13, DQB1*05:130, DQB1*05:131, DQB1*05:132Q,
DQB1*05:133, DQB1*05:134, DQB1*05:135, DQB1*05:136, DQB1*05:137, DQB1*05:138,
DQB1*05:139, DQB1*05:14, DQB1*05:140, DQB1*05:141, DQB1*05:142, DQB1*05:143,
DQB1*05:144, DQB1*05:145, DQB1*05:146, DQB1*05:147, DQB1*05:148, DQB1*05:149,
DQB1*05:15, DQB1*05:150, DQB1*05:151, DQB1*05:152, DQB1*05:153, DQB1*05:154,
DQB1*05:155, DQB1*05:156, DQB1*05:157, DQB1*05:158, DQB1*05:159, DQB1*05:16,
DQB1*05:160, DQB1*05:161, DQB1*05:162, DQB1*05:163, DQB1*05:164, DQB1*05:165,
DQB1*05:166, DQB1*05:167, DQB1*05:168, DQB1*05:169, DQB1*05:17, DQB1*05:170,
DQB1*05:171, DQB1*05:172, DQB1*05:173, DQB1*05:174, DQB1*05:175, DQB1*05:176,
DQB1*05:177, DQB1*05:178, DQB1*05:179, DQB1*05:18, DQB1*05:180, DQB1*05:181,
DQB1*05:182, DQB1*05:183, DQB1*05:184, DQB1*05:185N, DQB1*05:186, DQB1*05:187,
DQB1*05:188, DQB1*05:189, DQB1*05:19, DQB1*05:190, DQB1*05:191, DQB1*05:192,
DQB1*05:193, DQB1*05:194, DQB1*05:195, DQB1*05:196, DQB1*05:197, DQB1*05:198,
DQB1*05:199, DQB1*05:20, DQB1*05:200, DQB1*05:201, DQB1*05:202, DQB1*05:203,
DQB1*05:204, DQB1*05:205, DQB1*05:206N, DQB1*05:207, DQB1*05:208N5bp,
DQB1*05:209, DQB1*05:21, DQB1*05:210, DQB1*05:211, DQB1*05:212, DQB1*05:213,
DQB1*05:214, DQB1*05:215N, DQB1*05:216, DQB1*05:217, DQB1*05:22, DQB1*05:23,
DQB1*05:24, DQB1*05:25, DQB1*05:26, DQB1*05:27, DQB1*05:28, DQB1*05:29,
DQB1*05:30, DQB1*05:31, DQB1*05:32, DQB1*05:33, DQB1*05:34, DQB1*05:35,
DQB1*05:36, DQB1*05:37, DQB1*05:38, DQB1*05:39, DQB1*05:40, DQB1*05:41N,
DQB1*05:42, DQB1*05:43:01, DQB1*05:43:02, DQB1*05:44, DQB1*05:45, DQB1*05:46,
DQB1*05:47, DQB1*05:48, DQB1*05:49, DQB1*05:50, DQB1*05:51, DQB1*05:52,
DQB1*05:53, DQB1*05:54, DQB1*05:55, DQB1*05:56, DQB1*05:57, DQB1*05:58,
DQB1*05:59, DQB1*05:60, DQB1*05:61, DQB1*05:62, DQB1*05:63, DQB1*05:64,
DQB1*05:65, DQB1*05:66:01, DQB1*05:66:02, DQB1*05:67, DQB1*05:68, DQB1*05:69,
DQB1*05:70, DQB1*05:71, DQB1*05:72, DQB1*05:73, DQB1*05:74, DQB1*05:75,
DQB1*05:76, DQB1*05:77, DQB1*05:78, DQB1*05:79, DQB1*05:80, DQB1*05:81,

DQB1*05:82, DQB1*05:83, DQB1*05:84, DQB1*05:85, DQB1*05:86, DQB1*05:87Q,
DQB1*05:88, DQB1*05:89:01, DQB1*05:89:02, DQB1*05:90N, DQB1*05:91, DQB1*05:92,
DQB1*05:93, DQB1*05:94, DQB1*05:95, DQB1*05:96, DQB1*05:97, DQB1*05:98,
DQB1*05:99, DQB1*06:01:01:01, DQB1*06:01:01:02, DQB1*06:01:02, DQB1*06:01:03,
DQB1*06:01:04, DQB1*06:01:05, DQB1*06:01:06, DQB1*06:01:07, DQB1*06:01:08,
DQB1*06:01:09, DQB1*06:01:10, DQB1*06:01:11, DQB1*06:01:12, DQB1*06:01:13,
DQB1*06:01:14, DQB1*06:01:15, DQB1*06:01:16, DQB1*06:01:17, DQB1*06:01:18,
DQB1*06:01:19, DQB1*06:01:20, DQB1*06:01:21, DQB1*06:02:01:01, DQB1*06:02:01:02,
DQB1*06:02:01:03, DQB1*06:02:01:04, DQB1*06:02:02, DQB1*06:02:03, DQB1*06:02:04,
DQB1*06:02:05, DQB1*06:02:06, DQB1*06:02:07, DQB1*06:02:08, DQB1*06:02:09,
DQB1*06:02:10, DQB1*06:02:11, DQB1*06:02:12, DQB1*06:02:13, DQB1*06:02:14,
DQB1*06:02:15, DQB1*06:02:16, DQB1*06:02:17, DQB1*06:02:18, DQB1*06:02:19,
DQB1*06:02:20, DQB1*06:02:21, DQB1*06:02:22, DQB1*06:02:23, DQB1*06:02:24,
DQB1*06:02:25, DQB1*06:02:26, DQB1*06:02:27, DQB1*06:02:28, DQB1*06:02:29,
DQB1*06:02:30, DQB1*06:02:31, DQB1*06:02:32, DQB1*06:02:33, DQB1*06:02:34,
DQB1*06:02:35, DQB1*06:02:36, DQB1*06:02:37, DQB1*06:02:38, DQB1*06:03:01:01,
DQB1*06:03:01:02, DQB1*06:03:01:03, DQB1*06:03:02, DQB1*06:03:03, DQB1*06:03:04,
DQB1*06:03:05, DQB1*06:03:06, DQB1*06:03:07, DQB1*06:03:08, DQB1*06:03:09,
DQB1*06:03:10, DQB1*06:03:11, DQB1*06:03:12, DQB1*06:03:13, DQB1*06:03:14,
DQB1*06:03:15, DQB1*06:03:16, DQB1*06:03:17, DQB1*06:03:18, DQB1*06:03:19,
DQB1*06:03:20, DQB1*06:03:21, DQB1*06:03:22, DQB1*06:03:23, DQB1*06:03:24,
DQB1*06:03:25, DQB1*06:03:26, DQB1*06:03:27, DQB1*06:03:28, DQB1*06:03:29,
DQB1*06:03:30, DQB1*06:03:31, DQB1*06:03:32, DQB1*06:03:33, DQB1*06:03:34,
DQB1*06:03:35, DQB1*06:04:01, DQB1*06:04:02, DQB1*06:04:03, DQB1*06:04:04,
DQB1*06:04:05, DQB1*06:04:06, DQB1*06:04:07, DQB1*06:04:08, DQB1*06:04:09,
DQB1*06:04:10, DQB1*06:04:11, DQB1*06:04:12, DQB1*06:05:01, DQB1*06:05:02,
DQB1*06:06, DQB1*06:07:01, DQB1*06:07:02, DQB1*06:08:01, DQB1*06:08:02,
DQB1*06:08:03, DQB1*06:09:01:01, DQB1*06:09:01:02, DQB1*06:09:02, DQB1*06:09:03,
DQB1*06:09:04, DQB1*06:09:05, DQB1*06:09:06, DQB1*06:09:07, DQB1*06:09:08,
DQB1*06:09:09, DQB1*06:09:10, DQB1*06:10, DQB1*06:100, DQB1*06:101,
DQB1*06:102N, DQB1*06:103, DQB1*06:104, DQB1*06:105, DQB1*06:106, DQB1*06:107,
DQB1*06:108, DQB1*06:109, DQB1*06:110, DQB1*06:111, DQB1*06:112N, DQB1*06:113,
DQB1*06:114, DQB1*06:115, DQB1*06:116, DQB1*06:117, DQB1*06:118:01,
DQB1*06:118:02, DQB1*06:118:03, DQB1*06:119, DQB1*06:11:01, DQB1*06:11:02,
DQB1*06:11:03, DQB1*06:11:04, DQB1*06:12, DQB1*06:120, DQB1*06:121, DQB1*06:122,

DQB1*06:123, DQB1*06:124, DQB1*06:125, DQB1*06:126, DQB1*06:127, DQB1*06:128, DQB1*06:129, DQB1*06:130, DQB1*06:131, DQB1*06:132, DQB1*06:133, DQB1*06:134, DQB1*06:135, DQB1*06:136, DQB1*06:137, DQB1*06:138, DQB1*06:139, DQB1*06:13:01, DQB1*06:13:02, DQB1*06:13:03, DQB1*06:140, DQB1*06:141, DQB1*06:142, DQB1*06:143, DQB1*06:144N, DQB1*06:145, DQB1*06:146:01, DQB1*06:146:02, DQB1*06:147, DQB1*06:148, DQB1*06:149, DQB1*06:14:01, DQB1*06:14:02, DQB1*06:14:03, DQB1*06:150, DQB1*06:151, DQB1*06:152, DQB1*06:153:01, DQB1*06:153:02, DQB1*06:154, DQB1*06:155, DQB1*06:156, DQB1*06:157, DQB1*06:158N, DQB1*06:159, DQB1*06:15:01, DQB1*06:15:02, DQB1*06:16, DQB1*06:160, DQB1*06:161, DQB1*06:162, DQB1*06:163, DQB1*06:164, DQB1*06:165, DQB1*06:166, DQB1*06:167, DQB1*06:168, DQB1*06:169, DQB1*06:17, DQB1*06:170, DQB1*06:171, DQB1*06:172, DQB1*06:173, DQB1*06:174, DQB1*06:175, DQB1*06:176, DQB1*06:177, DQB1*06:178, DQB1*06:179N, DQB1*06:180, DQB1*06:181, DQB1*06:182, DQB1*06:183, DQB1*06:184, DQB1*06:185, DQB1*06:186, DQB1*06:187, DQB1*06:188, DQB1*06:189, DQB1*06:18:01, DQB1*06:18:02, DQB1*06:190:01, DQB1*06:190:02, DQB1*06:191, DQB1*06:192, DQB1*06:193N, DQB1*06:194, DQB1*06:195, DQB1*06:196, DQB1*06:197, DQB1*06:198, DQB1*06:199, DQB1*06:19:01, DQB1*06:19:02, DQB1*06:20, DQB1*06:200, DQB1*06:201, DQB1*06:202, DQB1*06:203, DQB1*06:204, DQB1*06:205, DQB1*06:206:01, DQB1*06:206:02, DQB1*06:207, DQB1*06:208, DQB1*06:209, DQB1*06:21, DQB1*06:210, DQB1*06:211, DQB1*06:212, DQB1*06:213, DQB1*06:214, DQB1*06:215, DQB1*06:216N, DQB1*06:217, DQB1*06:218, DQB1*06:219, DQB1*06:221, DQB1*06:222, DQB1*06:223, DQB1*06:224, DQB1*06:225, DQB1*06:226, DQB1*06:227, DQB1*06:228, DQB1*06:229, DQB1*06:22:01, DQB1*06:22:02, DQB1*06:22:03, DQB1*06:23, DQB1*06:230, DQB1*06:231, DQB1*06:232, DQB1*06:233, DQB1*06:234, DQB1*06:235, DQB1*06:236, DQB1*06:237, DQB1*06:238, DQB1*06:239, DQB1*06:24, DQB1*06:240, DQB1*06:241, DQB1*06:242, DQB1*06:243, DQB1*06:244, DQB1*06:245, DQB1*06:246, DQB1*06:247, DQB1*06:248, DQB1*06:249, DQB1*06:25, DQB1*06:250, DQB1*06:251, DQB1*06:252N, DQB1*06:253, DQB1*06:254, DQB1*06:255, DQB1*06:256, DQB1*06:257, DQB1*06:258, DQB1*06:259, DQB1*06:260, DQB1*06:261, DQB1*06:262, DQB1*06:263, DQB1*06:264, DQB1*06:265, DQB1*06:266, DQB1*06:267, DQB1*06:268, DQB1*06:269, DQB1*06:26N, DQB1*06:270:01, DQB1*06:270:02, DQB1*06:271, DQB1*06:272, DQB1*06:273, DQB1*06:274, DQB1*06:275, DQB1*06:276, DQB1*06:277, DQB1*06:278, DQB1*06:279, DQB1*06:27:01, DQB1*06:27:02, DQB1*06:28, DQB1*06:280, DQB1*06:281, DQB1*06:282, DQB1*06:283, DQB1*06:284, DQB1*06:285, DQB1*06:286, DQB1*06:287, DQB1*06:288, DQB1*06:289, DQB1*06:29, DQB1*06:290, DQB1*06:291,

DQB1*06:292, DQB1*06:293, DQB1*06:294, DQB1*06:295, DQB1*06:296, DQB1*06:297, DQB1*06:298, DQB1*06:299, DQB1*06:30, DQB1*06:300, DQB1*06:301, DQB1*06:302, DQB1*06:303N, DQB1*06:304N, DQB1*06:305, DQB1*06:306N, DQB1*06:307, DQB1*06:308N, DQB1*06:309, DQB1*06:31, DQB1*06:310, DQB1*06:311, DQB1*06:312, DQB1*06:313, DQB1*06:314, DQB1*06:315, DQB1*06:316, DQB1*06:317N, DQB1*06:318, DQB1*06:319, DQB1*06:320, DQB1*06:321, DQB1*06:322, DQB1*06:323, DQB1*06:324, DQB1*06:325, DQB1*06:326, DQB1*06:32:01, DQB1*06:32:02, DQB1*06:33, DQB1*06:34, DQB1*06:35, DQB1*06:36, DQB1*06:37, DQB1*06:38, DQB1*06:39, DQB1*06:40, DQB1*06:41, DQB1*06:42, DQB1*06:43, DQB1*06:44, DQB1*06:45, DQB1*06:46, DQB1*06:47, DQB1*06:48:01, DQB1*06:48:02, DQB1*06:49, DQB1*06:50, DQB1*06:51:01, DQB1*06:51:02, DQB1*06:52, DQB1*06:53:01, DQB1*06:53:02, DQB1*06:54N, DQB1*06:55, DQB1*06:56, DQB1*06:57, DQB1*06:58, DQB1*06:59, DQB1*06:60, DQB1*06:61, DQB1*06:62, DQB1*06:63, DQB1*06:64, DQB1*06:65, DQB1*06:66, DQB1*06:67, DQB1*06:68, DQB1*06:69:01, DQB1*06:69:02, DQB1*06:70, DQB1*06:71, DQB1*06:72, DQB1*06:73, DQB1*06:74, DQB1*06:75NX, DQB1*06:76, DQB1*06:77N, DQB1*06:78, DQB1*06:79:01, DQB1*06:79:02, DQB1*06:80, DQB1*06:81, DQB1*06:82, DQB1*06:83, DQB1*06:84, DQB1*06:85, DQB1*06:86, DQB1*06:87, DQB1*06:88, DQB1*06:89, DQB1*06:90, DQB1*06:91, DQB1*06:92:01, DQB1*06:92:02, DQB1*06:93, DQB1*06:94, DQB1*06:95, DQB1*06:96:01, DQB1*06:96:02, DQB1*06:97, DQB1*06:98, DQB1*06:99:01, DQB1*06:99:02 и любой их комбинации.

II.D.3. Молекулы HLA-DR класса II

[0178] В некоторых аспектах альфа-цепь представляет собой альфа-цепь HLA-DR. Любой аллель альфа-цепи HLA-DR, известный в данной области, можно использовать в композициях и способах, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах альфа-цепь представляет собой аллель HLA-DRA*01. В некоторых аспектах альфа-цепь представляет собой аллель HLA-DRA1, выбранный из *01:01:01:01, *01:01:01:02, *01:01:01:03, *01:01:02, *01:02:01, *01:02:02, *01:02:03 и любой их комбинации.

[0179] В некоторых аспектах бета-цепь представляет собой бета-цепь HLA-DR. Любой аллель бета-цепи HLA-DR, известный в данной области, можно использовать в композициях и способах, раскрытых в данном документе. В некоторых аспектах бета-цепь выбрана из аллеля HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16. В некоторых аспектах бета-цепь

представляет собой аллель DRB3. В некоторых аспектах бета-цепь представляет собой аллель DRB4. В некоторых аспектах бета-цепь представляет собой аллель DRB5.

[0180] В некоторых аспектах бета-цепь выбрана из DRB1*01:01:01, DRB1*01:01:02, DRB1*01:01:03, DRB1*01:01:04, DRB1*01:01:05, DRB1*01:01:06, DRB1*01:01:07, DRB1*01:01:08, DRB1*01:01:09, DRB1*01:01:10, DRB1*01:01:11, DRB1*01:01:12, DRB1*01:01:13, DRB1*01:01:14, DRB1*01:01:15, DRB1*01:01:16, DRB1*01:01:17, DRB1*01:01:18, DRB1*01:01:19, DRB1*01:01:20, DRB1*01:01:21, DRB1*01:01:22, DRB1*01:01:23, DRB1*01:01:24, DRB1*01:01:25, DRB1*01:01:26, DRB1*01:01:27, DRB1*01:01:28, DRB1*01:01:29, DRB1*01:01:30, DRB1*01:01:31, DRB1*01:01:32, DRB1*01:01:33, DRB1*01:02:01:01, DRB1*01:02:01:02, DRB1*01:02:02, DRB1*01:02:03, DRB1*01:02:04, DRB1*01:02:05, DRB1*01:02:06, DRB1*01:02:07, DRB1*01:02:08, DRB1*01:02:09, DRB1*01:02:10, DRB1*01:02:11, DRB1*01:02:12, DRB1*01:02:13, DRB1*01:03:01, DRB1*01:03:02, DRB1*01:03:03, DRB1*01:03:04, DRB1*01:04, DRB1*01:05, DRB1*01:06, DRB1*01:07, DRB1*01:08, DRB1*01:09, DRB1*01:10, DRB1*01:100, DRB1*01:11:01, DRB1*01:11:02, DRB1*01:12, DRB1*01:13, DRB1*01:14, DRB1*01:15, DRB1*01:16, DRB1*01:17, DRB1*01:18:01, DRB1*01:18:02, DRB1*01:19, DRB1*01:20:01, DRB1*01:20:02, DRB1*01:21, DRB1*01:22, DRB1*01:23, DRB1*01:24:01, DRB1*01:24:02, DRB1*01:25, DRB1*01:26, DRB1*01:27, DRB1*01:28, DRB1*01:29:01, DRB1*01:29:02, DRB1*01:30, DRB1*01:31, DRB1*01:32, DRB1*01:33N, DRB1*01:34, DRB1*01:35, DRB1*01:36, DRB1*01:37, DRB1*01:38, DRB1*01:39N, DRB1*01:40N, DRB1*01:41, DRB1*01:42, DRB1*01:43, DRB1*01:44:01, DRB1*01:44:02, DRB1*01:45, DRB1*01:46, DRB1*01:47, DRB1*01:48, DRB1*01:49, DRB1*01:50, DRB1*01:51, DRB1*01:52N, DRB1*01:53, DRB1*01:54, DRB1*01:55, DRB1*01:56, DRB1*01:57, DRB1*01:58, DRB1*01:59, DRB1*01:60, DRB1*01:61, DRB1*01:62N, DRB1*01:63, DRB1*01:64, DRB1*01:65:01, DRB1*01:65:02, DRB1*01:66, DRB1*01:67, DRB1*01:68N, DRB1*01:69, DRB1*01:70, DRB1*01:71, DRB1*01:72, DRB1*01:73, DRB1*01:74, DRB1*01:75, DRB1*01:76, DRB1*01:77, DRB1*01:78, DRB1*01:79, DRB1*01:80, DRB1*01:81, DRB1*01:82, DRB1*01:83, DRB1*01:84, DRB1*01:85, DRB1*01:86, DRB1*01:87, DRB1*01:88, DRB1*01:89, DRB1*01:90, DRB1*01:91Q, DRB1*01:92, DRB1*01:93, DRB1*01:94, DRB1*01:95, DRB1*01:96, DRB1*01:97, DRB1*01:98, DRB1*01:99, DRB1*03:01:01:01, DRB1*03:01:01:02, DRB1*03:01:01:03, DRB1*03:01:02, DRB1*03:01:03, DRB1*03:01:04, DRB1*03:01:05, DRB1*03:01:06, DRB1*03:01:07, DRB1*03:01:08, DRB1*03:01:09, DRB1*03:01:10, DRB1*03:01:11, DRB1*03:01:12, DRB1*03:01:13, DRB1*03:01:14, DRB1*03:01:15, DRB1*03:01:16, DRB1*03:01:17, DRB1*03:01:18, DRB1*03:01:19, DRB1*03:01:20, DRB1*03:01:21, DRB1*03:01:22,

DRB1*03:01:23, DRB1*03:01:24, DRB1*03:01:25, DRB1*03:01:26, DRB1*03:01:27,
DRB1*03:01:28, DRB1*03:02:01, DRB1*03:02:02, DRB1*03:02:03, DRB1*03:03,
DRB1*03:04:01, DRB1*03:04:02, DRB1*03:05:01, DRB1*03:05:02, DRB1*03:05:03,
DRB1*03:06, DRB1*03:07:01, DRB1*03:07:02, DRB1*03:08, DRB1*03:09, DRB1*03:10,
DRB1*03:100:01, DRB1*03:100:02, DRB1*03:101, DRB1*03:102, DRB1*03:103,
DRB1*03:104, DRB1*03:105, DRB1*03:106, DRB1*03:107, DRB1*03:108, DRB1*03:109,
DRB1*03:110, DRB1*03:111, DRB1*03:112, DRB1*03:113, DRB1*03:114, DRB1*03:115,
DRB1*03:116, DRB1*03:117, DRB1*03:118, DRB1*03:119, DRB1*03:11:01, DRB1*03:12,
DRB1*03:120, DRB1*03:121, DRB1*03:122, DRB1*03:123, DRB1*03:124, DRB1*03:125,
DRB1*03:126, DRB1*03:127, DRB1*03:128, DRB1*03:129, DRB1*03:130, DRB1*03:131,
DRB1*03:132, DRB1*03:133, DRB1*03:134, DRB1*03:135, DRB1*03:136, DRB1*03:137,
DRB1*03:138, DRB1*03:139, DRB1*03:13:01, DRB1*03:13:02, DRB1*03:14, DRB1*03:140,
DRB1*03:141, DRB1*03:142, DRB1*03:143, DRB1*03:144, DRB1*03:145, DRB1*03:146,
DRB1*03:147, DRB1*03:148, DRB1*03:149, DRB1*03:150, DRB1*03:151, DRB1*03:152,
DRB1*03:153, DRB1*03:154, DRB1*03:155, DRB1*03:156N, DRB1*03:157, DRB1*03:158,
DRB1*03:15:01, DRB1*03:15:02, DRB1*03:16, DRB1*03:17, DRB1*03:18, DRB1*03:19,
DRB1*03:20, DRB1*03:21, DRB1*03:22, DRB1*03:23, DRB1*03:24, DRB1*03:25:01,
DRB1*03:25:02, DRB1*03:26, DRB1*03:27, DRB1*03:28, DRB1*03:29, DRB1*03:30,
DRB1*03:31, DRB1*03:32, DRB1*03:33, DRB1*03:34, DRB1*03:35, DRB1*03:36,
DRB1*03:37, DRB1*03:38, DRB1*03:39, DRB1*03:40, DRB1*03:41:01, DRB1*03:41:02,
DRB1*03:42, DRB1*03:43, DRB1*03:44, DRB1*03:45, DRB1*03:46, DRB1*03:47,
DRB1*03:48, DRB1*03:49, DRB1*03:50, DRB1*03:51, DRB1*03:52, DRB1*03:53,
DRB1*03:54, DRB1*03:55, DRB1*03:56, DRB1*03:57, DRB1*03:58, DRB1*03:59,
DRB1*03:60, DRB1*03:61, DRB1*03:62, DRB1*03:63, DRB1*03:64, DRB1*03:65,
DRB1*03:66, DRB1*03:67N, DRB1*03:68N, DRB1*03:69, DRB1*03:70, DRB1*03:71:01,
DRB1*03:71:02, DRB1*03:72, DRB1*03:73, DRB1*03:74, DRB1*03:75, DRB1*03:76,
DRB1*03:77, DRB1*03:78, DRB1*03:79, DRB1*03:80, DRB1*03:81, DRB1*03:82,
DRB1*03:83, DRB1*03:84, DRB1*03:85, DRB1*03:86, DRB1*03:87, DRB1*03:88,
DRB1*03:89, DRB1*03:90, DRB1*03:91, DRB1*03:92, DRB1*03:93, DRB1*03:94,
DRB1*03:95, DRB1*03:96, DRB1*03:97, DRB1*03:98, DRB1*03:99, DRB1*04:01:01:01,
DRB1*04:01:01:02, DRB1*04:01:01:03, DRB1*04:01:02, DRB1*04:01:03, DRB1*04:01:04,
DRB1*04:01:05, DRB1*04:01:06, DRB1*04:01:07, DRB1*04:01:08, DRB1*04:01:09,
DRB1*04:01:10, DRB1*04:01:11, DRB1*04:01:12, DRB1*04:01:13, DRB1*04:01:14,
DRB1*04:01:15, DRB1*04:01:16, DRB1*04:01:17, DRB1*04:01:18, DRB1*04:01:19,
DRB1*04:01:20, DRB1*04:01:21, DRB1*04:02:01, DRB1*04:02:02, DRB1*04:02:03,

DRB1*04:02:04, DRB1*04:02:05, DRB1*04:02:06, DRB1*04:03:01:01, DRB1*04:03:01:02,
 DRB1*04:03:02, DRB1*04:03:03, DRB1*04:03:04, DRB1*04:03:05, DRB1*04:03:06,
 DRB1*04:03:07, DRB1*04:03:08, DRB1*04:03:09, DRB1*04:03:10, DRB1*04:03:11,
 DRB1*04:03:12, DRB1*04:03:13, DRB1*04:03:14, DRB1*04:03:15, DRB1*04:04:01,
 DRB1*04:04:02, DRB1*04:04:03, DRB1*04:04:04, DRB1*04:04:05, DRB1*04:04:06,
 DRB1*04:04:07, DRB1*04:04:08, DRB1*04:04:09, DRB1*04:04:10, DRB1*04:04:11,
 DRB1*04:04:12, DRB1*04:04:13, DRB1*04:04:14, DRB1*04:04:15, DRB1*04:05:01:01,
 DRB1*04:05:01:02, DRB1*04:05:01:03, DRB1*04:05:02, DRB1*04:05:03, DRB1*04:05:04,
 DRB1*04:05:05, DRB1*04:05:06, DRB1*04:05:07, DRB1*04:05:08, DRB1*04:05:09,
 DRB1*04:05:10, DRB1*04:05:11, DRB1*04:05:13, DRB1*04:05:14, DRB1*04:05:15,
 DRB1*04:05:16, DRB1*04:05:17, DRB1*04:05:18, DRB1*04:05:19, DRB1*04:05:20,
 DRB1*04:06:01, DRB1*04:06:02, DRB1*04:06:03, DRB1*04:06:04, DRB1*04:06:05,
 DRB1*04:06:06, DRB1*04:06:07, DRB1*04:07:01:01, DRB1*04:07:01:02, DRB1*04:07:02,
 DRB1*04:07:03, DRB1*04:07:04, DRB1*04:07:05, DRB1*04:07:06, DRB1*04:08:01,
 DRB1*04:08:02, DRB1*04:08:03, DRB1*04:08:04, DRB1*04:09, DRB1*04:100,
 DRB1*04:101, DRB1*04:102, DRB1*04:103, DRB1*04:104, DRB1*04:105:01,
 DRB1*04:105:02, DRB1*04:106, DRB1*04:107, DRB1*04:108, DRB1*04:109,
 DRB1*04:10:01, DRB1*04:10:02, DRB1*04:10:03, DRB1*04:110, DRB1*04:111,
 DRB1*04:112, DRB1*04:113, DRB1*04:114, DRB1*04:115, DRB1*04:116, DRB1*04:117,
 DRB1*04:118, DRB1*04:119N, DRB1*04:11:01, DRB1*04:11:02, DRB1*04:11:03,
 DRB1*04:11:04, DRB1*04:11:05, DRB1*04:12, DRB1*04:120N, DRB1*04:121,
 DRB1*04:122, DRB1*04:123, DRB1*04:124, DRB1*04:125, DRB1*04:126, DRB1*04:127,
 DRB1*04:128, DRB1*04:129, DRB1*04:13, DRB1*04:130, DRB1*04:131:01,
 DRB1*04:131:02, DRB1*04:132, DRB1*04:133, DRB1*04:134, DRB1*04:135, DRB1*04:136,
 DRB1*04:137, DRB1*04:138, DRB1*04:139, DRB1*04:14, DRB1*04:140, DRB1*04:141,
 DRB1*04:142N, DRB1*04:143, DRB1*04:144, DRB1*04:145, DRB1*04:146, DRB1*04:147,
 DRB1*04:148, DRB1*04:149, DRB1*04:15, DRB1*04:150, DRB1*04:151, DRB1*04:152,
 DRB1*04:153, DRB1*04:154, DRB1*04:155, DRB1*04:156, DRB1*04:157N, DRB1*04:158N,
 DRB1*04:159, DRB1*04:16, DRB1*04:160, DRB1*04:161, DRB1*04:162, DRB1*04:163,
 DRB1*04:164, DRB1*04:165, DRB1*04:166, DRB1*04:167, DRB1*04:168, DRB1*04:169,
 DRB1*04:170, DRB1*04:171, DRB1*04:172, DRB1*04:173, DRB1*04:174, DRB1*04:175,
 DRB1*04:176, DRB1*04:177, DRB1*04:178N, DRB1*04:179, DRB1*04:17:01,
 DRB1*04:17:02, DRB1*04:18, DRB1*04:180, DRB1*04:181, DRB1*04:182, DRB1*04:183,
 DRB1*04:184, DRB1*04:185, DRB1*04:186N, DRB1*04:187, DRB1*04:188, DRB1*04:189,
 DRB1*04:19, DRB1*04:190, DRB1*04:191, DRB1*04:192, DRB1*04:193, DRB1*04:194,

DRB1*04:195, DRB1*04:196, DRB1*04:197, DRB1*04:198, DRB1*04:199, DRB1*04:20,
DRB1*04:200, DRB1*04:201, DRB1*04:202, DRB1*04:203, DRB1*04:204, DRB1*04:205,
DRB1*04:206, DRB1*04:207, DRB1*04:208, DRB1*04:209, DRB1*04:21, DRB1*04:210,
DRB1*04:211, DRB1*04:212N, DRB1*04:213, DRB1*04:214N, DRB1*04:215, DRB1*04:216,
DRB1*04:217, DRB1*04:218, DRB1*04:219, DRB1*04:22, DRB1*04:220, DRB1*04:221,
DRB1*04:222, DRB1*04:223, DRB1*04:224, DRB1*04:225, DRB1*04:226:01,
DRB1*04:226:02, DRB1*04:227, DRB1*04:228, DRB1*04:229, DRB1*04:23, DRB1*04:230,
DRB1*04:231, DRB1*04:232, DRB1*04:233, DRB1*04:234, DRB1*04:235, DRB1*04:236,
DRB1*04:237, DRB1*04:238, DRB1*04:239, DRB1*04:24, DRB1*04:240, DRB1*04:241,
DRB1*04:242, DRB1*04:243, DRB1*04:244, DRB1*04:245, DRB1*04:246, DRB1*04:247N,
DRB1*04:248, DRB1*04:249, DRB1*04:25, DRB1*04:250, DRB1*04:251, DRB1*04:252,
DRB1*04:253, DRB1*04:254, DRB1*04:255, DRB1*04:256, DRB1*04:257, DRB1*04:258,
DRB1*04:259, DRB1*04:26, DRB1*04:260, DRB1*04:261, DRB1*04:262, DRB1*04:263,
DRB1*04:264N, DRB1*04:265, DRB1*04:266N, DRB1*04:267N, DRB1*04:268,
DRB1*04:269, DRB1*04:27, DRB1*04:270, DRB1*04:271, DRB1*04:272, DRB1*04:28,
DRB1*04:29, DRB1*04:30, DRB1*04:31, DRB1*04:32, DRB1*04:33, DRB1*04:34,
DRB1*04:35, DRB1*04:36, DRB1*04:37, DRB1*04:38, DRB1*04:39, DRB1*04:40,
DRB1*04:41, DRB1*04:42, DRB1*04:43, DRB1*04:44:01, DRB1*04:44:02, DRB1*04:45,
DRB1*04:46, DRB1*04:47, DRB1*04:48, DRB1*04:49, DRB1*04:50, DRB1*04:51,
DRB1*04:52, DRB1*04:53:01, DRB1*04:53:02, DRB1*04:54, DRB1*04:55, DRB1*04:56:01,
DRB1*04:56:02, DRB1*04:57, DRB1*04:58, DRB1*04:59, DRB1*04:60, DRB1*04:61,
DRB1*04:62, DRB1*04:63, DRB1*04:64, DRB1*04:65, DRB1*04:66, DRB1*04:67,
DRB1*04:68, DRB1*04:69, DRB1*04:70, DRB1*04:71, DRB1*04:72:01, DRB1*04:72:02,
DRB1*04:73:01, DRB1*04:73:02, DRB1*04:74, DRB1*04:75, DRB1*04:76, DRB1*04:77,
DRB1*04:78, DRB1*04:79, DRB1*04:80, DRB1*04:81N, DRB1*04:82, DRB1*04:83,
DRB1*04:84, DRB1*04:85, DRB1*04:86, DRB1*04:87, DRB1*04:88, DRB1*04:89,
DRB1*04:90, DRB1*04:91, DRB1*04:92, DRB1*04:93, DRB1*04:94:01N, DRB1*04:95:01,
DRB1*04:95:02, DRB1*04:96, DRB1*04:97, DRB1*04:98:01, DRB1*04:98:02, DRB1*04:99,
DRB1*07:01:01:01, DRB1*07:01:01:02, DRB1*07:01:01:03, DRB1*07:01:01:04,
DRB1*07:01:02, DRB1*07:01:03, DRB1*07:01:04, DRB1*07:01:05, DRB1*07:01:06,
DRB1*07:01:07, DRB1*07:01:08, DRB1*07:01:09, DRB1*07:01:10, DRB1*07:01:11,
DRB1*07:01:12, DRB1*07:01:13, DRB1*07:01:14, DRB1*07:01:15, DRB1*07:01:16,
DRB1*07:01:17, DRB1*07:01:18, DRB1*07:01:19, DRB1*07:01:20, DRB1*07:01:21,
DRB1*07:01:22, DRB1*07:03, DRB1*07:04, DRB1*07:05, DRB1*07:06, DRB1*07:07,
DRB1*07:08, DRB1*07:09, DRB1*07:100, DRB1*07:101N, DRB1*07:10N, DRB1*07:11,

DRB1*07:12, DRB1*07:13, DRB1*07:14, DRB1*07:15, DRB1*07:16, DRB1*07:17,
 DRB1*07:18, DRB1*07:19, DRB1*07:20, DRB1*07:21, DRB1*07:22, DRB1*07:23,
 DRB1*07:24, DRB1*07:25, DRB1*07:26N, DRB1*07:27, DRB1*07:28, DRB1*07:29,
 DRB1*07:30, DRB1*07:31, DRB1*07:32, DRB1*07:33, DRB1*07:34, DRB1*07:35,
 DRB1*07:36, DRB1*07:37, DRB1*07:38, DRB1*07:39, DRB1*07:40, DRB1*07:41,
 DRB1*07:42, DRB1*07:43, DRB1*07:44, DRB1*07:45, DRB1*07:46, DRB1*07:47,
 DRB1*07:48, DRB1*07:49, DRB1*07:50, DRB1*07:51, DRB1*07:52, DRB1*07:53,
 DRB1*07:54, DRB1*07:55, DRB1*07:56, DRB1*07:57, DRB1*07:58N, DRB1*07:59,
 DRB1*07:60, DRB1*07:61, DRB1*07:62, DRB1*07:63, DRB1*07:64, DRB1*07:65,
 DRB1*07:66, DRB1*07:67, DRB1*07:68N, DRB1*07:69, DRB1*07:70, DRB1*07:71,
 DRB1*07:72, DRB1*07:73, DRB1*07:74, DRB1*07:75, DRB1*07:76, DRB1*07:77,
 DRB1*07:78, DRB1*07:79, DRB1*07:80, DRB1*07:81, DRB1*07:82, DRB1*07:83,
 DRB1*07:84, DRB1*07:85, DRB1*07:86, DRB1*07:87N, DRB1*07:88, DRB1*07:89,
 DRB1*07:90, DRB1*07:91, DRB1*07:92, DRB1*07:93, DRB1*07:94, DRB1*07:95,
 DRB1*07:96, DRB1*07:97, DRB1*07:98, DRB1*07:99, DRB1*08:01:01, DRB1*08:01:02,
 DRB1*08:01:04, DRB1*08:01:05, DRB1*08:01:06, DRB1*08:01:07, DRB1*08:02:01:01,
 DRB1*08:02:01:02, DRB1*08:02:02, DRB1*08:02:03, DRB1*08:02:04, DRB1*08:03:02:01,
 DRB1*08:03:02:02, DRB1*08:03:03, DRB1*08:03:04, DRB1*08:03:05, DRB1*08:03:06,
 DRB1*08:03:07, DRB1*08:03:08, DRB1*08:03:09, DRB1*08:04:01, DRB1*08:04:02,
 DRB1*08:04:03, DRB1*08:04:04, DRB1*08:04:05, DRB1*08:04:06, DRB1*08:04:07,
 DRB1*08:05, DRB1*08:06, DRB1*08:07, DRB1*08:08, DRB1*08:09, DRB1*08:10,
 DRB1*08:11, DRB1*08:12, DRB1*08:13, DRB1*08:14, DRB1*08:15, DRB1*08:16,
 DRB1*08:17, DRB1*08:18, DRB1*08:19, DRB1*08:20, DRB1*08:21, DRB1*08:22,
 DRB1*08:23, DRB1*08:24:01, DRB1*08:24:02, DRB1*08:25, DRB1*08:26, DRB1*08:27,
 DRB1*08:28, DRB1*08:29, DRB1*08:30:01, DRB1*08:30:02, DRB1*08:30:03, DRB1*08:31,
 DRB1*08:32, DRB1*08:33, DRB1*08:34, DRB1*08:35, DRB1*08:36:01, DRB1*08:36:02,
 DRB1*08:37, DRB1*08:38, DRB1*08:39, DRB1*08:40, DRB1*08:41, DRB1*08:42,
 DRB1*08:43, DRB1*08:44, DRB1*08:45:01, DRB1*08:45:02, DRB1*08:46, DRB1*08:47,
 DRB1*08:48, DRB1*08:49, DRB1*08:50, DRB1*08:51, DRB1*08:52, DRB1*08:53,
 DRB1*08:54, DRB1*08:55, DRB1*08:56, DRB1*08:57, DRB1*08:58, DRB1*08:59,
 DRB1*08:60N, DRB1*08:61, DRB1*08:62, DRB1*08:63, DRB1*08:64, DRB1*08:65,
 DRB1*08:66, DRB1*08:67, DRB1*08:68:01, DRB1*08:68:02, DRB1*08:69, DRB1*08:70,
 DRB1*08:71, DRB1*08:72, DRB1*08:73, DRB1*08:74, DRB1*08:75, DRB1*08:76,
 DRB1*08:77, DRB1*08:78N, DRB1*08:79, DRB1*08:80, DRB1*08:81, DRB1*08:82,
 DRB1*08:83, DRB1*08:84, DRB1*08:85, DRB1*08:86, DRB1*08:87, DRB1*08:88,

DRB1*08:89N, DRB1*08:90, DRB1*09:01:02:01, DRB1*09:01:02:02, DRB1*09:01:03,
DRB1*09:01:04, DRB1*09:01:05, DRB1*09:01:06, DRB1*09:01:07, DRB1*09:01:08,
DRB1*09:01:09, DRB1*09:01:10, DRB1*09:01:11, DRB1*09:02:01, DRB1*09:02:02,
DRB1*09:03, DRB1*09:04, DRB1*09:05, DRB1*09:06, DRB1*09:07, DRB1*09:08,
DRB1*09:09, DRB1*09:10, DRB1*09:11, DRB1*09:12, DRB1*09:13, DRB1*09:14,
DRB1*09:15, DRB1*09:16, DRB1*09:17, DRB1*09:18, DRB1*09:19, DRB1*09:20,
DRB1*09:21, DRB1*09:22, DRB1*09:23, DRB1*09:24, DRB1*09:25, DRB1*09:26,
DRB1*09:27, DRB1*09:28, DRB1*09:29, DRB1*09:30, DRB1*09:31, DRB1*09:32,
DRB1*09:33, DRB1*09:34, DRB1*09:35, DRB1*09:36, DRB1*09:37N, DRB1*09:38,
DRB1*09:39, DRB1*09:40, DRB1*10:01:01:01, DRB1*10:01:01:02, DRB1*10:01:01:03,
DRB1*10:01:02, DRB1*10:01:03, DRB1*10:01:04, DRB1*10:01:05, DRB1*10:01:06,
DRB1*10:01:07, DRB1*10:01:08, DRB1*10:01:09, DRB1*10:01:10, DRB1*10:01:11,
DRB1*10:01:12, DRB1*10:02, DRB1*10:03, DRB1*10:04, DRB1*10:05, DRB1*10:06,
DRB1*10:07, DRB1*10:08, DRB1*10:09, DRB1*10:10, DRB1*10:11, DRB1*10:12,
DRB1*10:13, DRB1*10:14, DRB1*10:15, DRB1*10:16, DRB1*10:17, DRB1*10:18,
DRB1*10:19, DRB1*10:20, DRB1*10:21, DRB1*10:22, DRB1*10:23, DRB1*10:24,
DRB1*10:25, DRB1*10:26, DRB1*10:27, DRB1*10:28, DRB1*10:29, DRB1*10:30,
DRB1*10:31, DRB1*10:32, DRB1*10:33, DRB1*11:01:01:01, DRB1*11:01:01:02,
DRB1*11:01:01:03, DRB1*11:01:01:04, DRB1*11:01:02, DRB1*11:01:03, DRB1*11:01:04,
DRB1*11:01:05, DRB1*11:01:06, DRB1*11:01:07, DRB1*11:01:08, DRB1*11:01:09,
DRB1*11:01:10, DRB1*11:01:11, DRB1*11:01:12, DRB1*11:01:13, DRB1*11:01:14,
DRB1*11:01:15, DRB1*11:01:16, DRB1*11:01:17, DRB1*11:01:18, DRB1*11:01:19,
DRB1*11:01:20, DRB1*11:01:21, DRB1*11:01:22, DRB1*11:01:23, DRB1*11:01:24,
DRB1*11:01:25, DRB1*11:01:26, DRB1*11:01:27, DRB1*11:01:28, DRB1*11:01:29,
DRB1*11:01:30, DRB1*11:01:31, DRB1*11:01:32, DRB1*11:01:33, DRB1*11:02:01,
DRB1*11:02:02, DRB1*11:02:03, DRB1*11:02:04, DRB1*11:02:05, DRB1*11:03:01,
DRB1*11:03:02, DRB1*11:03:03, DRB1*11:03:04, DRB1*11:04:01, DRB1*11:04:02,
DRB1*11:04:03, DRB1*11:04:04, DRB1*11:04:05, DRB1*11:04:06, DRB1*11:04:07,
DRB1*11:04:08, DRB1*11:04:09, DRB1*11:04:10, DRB1*11:04:11, DRB1*11:04:12,
DRB1*11:04:13, DRB1*11:04:14, DRB1*11:04:15, DRB1*11:04:16, DRB1*11:04:17,
DRB1*11:04:18, DRB1*11:05, DRB1*11:06:01, DRB1*11:06:02, DRB1*11:06:03,
DRB1*11:07:01, DRB1*11:07:02, DRB1*11:08:01, DRB1*11:08:02, DRB1*11:08:03,
DRB1*11:09, DRB1*11:100, DRB1*11:101:01, DRB1*11:101:02, DRB1*11:102:01,
DRB1*11:102:02, DRB1*11:103:01, DRB1*11:103:02, DRB1*11:104, DRB1*11:105,
DRB1*11:106, DRB1*11:107, DRB1*11:108, DRB1*11:109, DRB1*11:10:01,

DRB1*11:10:02, DRB1*11:110, DRB1*11:111, DRB1*11:112, DRB1*11:113, DRB1*11:114, DRB1*11:115, DRB1*11:116, DRB1*11:117:01, DRB1*11:117:02, DRB1*11:118, DRB1*11:119, DRB1*11:11:01, DRB1*11:11:03, DRB1*11:120, DRB1*11:121, DRB1*11:122, DRB1*11:123, DRB1*11:124:01, DRB1*11:124:02, DRB1*11:125, DRB1*11:126, DRB1*11:127, DRB1*11:128, DRB1*11:129, DRB1*11:12:01, DRB1*11:12:02, DRB1*11:12:03, DRB1*11:130, DRB1*11:131, DRB1*11:132, DRB1*11:133, DRB1*11:134, DRB1*11:135, DRB1*11:136, DRB1*11:137, DRB1*11:138, DRB1*11:139, DRB1*11:13:01, DRB1*11:13:02, DRB1*11:140, DRB1*11:141, DRB1*11:142, DRB1*11:143, DRB1*11:144, DRB1*11:145, DRB1*11:146, DRB1*11:147:01, DRB1*11:147:02, DRB1*11:148, DRB1*11:149, DRB1*11:14:01, DRB1*11:14:02, DRB1*11:15, DRB1*11:150, DRB1*11:151, DRB1*11:152, DRB1*11:153, DRB1*11:154, DRB1*11:155, DRB1*11:156, DRB1*11:157, DRB1*11:158, DRB1*11:159, DRB1*11:16, DRB1*11:160, DRB1*11:161, DRB1*11:162, DRB1*11:163, DRB1*11:164, DRB1*11:165:01, DRB1*11:165:02, DRB1*11:166, DRB1*11:167, DRB1*11:168, DRB1*11:169N, DRB1*11:17, DRB1*11:170, DRB1*11:171, DRB1*11:172, DRB1*11:173, DRB1*11:174, DRB1*11:175, DRB1*11:176, DRB1*11:177, DRB1*11:178, DRB1*11:179, DRB1*11:18, DRB1*11:180, DRB1*11:181, DRB1*11:182, DRB1*11:183, DRB1*11:184, DRB1*11:185, DRB1*11:186, DRB1*11:187, DRB1*11:188, DRB1*11:189, DRB1*11:190, DRB1*11:191, DRB1*11:192, DRB1*11:193:01, DRB1*11:193:02, DRB1*11:194, DRB1*11:195, DRB1*11:196, DRB1*11:197, DRB1*11:198, DRB1*11:199, DRB1*11:19:01, DRB1*11:19:02, DRB1*11:19:03, DRB1*11:20, DRB1*11:200, DRB1*11:201, DRB1*11:202, DRB1*11:203, DRB1*11:204, DRB1*11:205, DRB1*11:206, DRB1*11:207, DRB1*11:208, DRB1*11:209, DRB1*11:21, DRB1*11:210, DRB1*11:211, DRB1*11:212, DRB1*11:213, DRB1*11:214, DRB1*11:215, DRB1*11:216, DRB1*11:217N, DRB1*11:218, DRB1*11:219, DRB1*11:22, DRB1*11:220, DRB1*11:221, DRB1*11:222, DRB1*11:223, DRB1*11:224, DRB1*11:225, DRB1*11:226, DRB1*11:227, DRB1*11:228, DRB1*11:229, DRB1*11:230, DRB1*11:231, DRB1*11:232, DRB1*11:233, DRB1*11:234, DRB1*11:235, DRB1*11:236, DRB1*11:237, DRB1*11:238, DRB1*11:239, DRB1*11:23:01, DRB1*11:23:02, DRB1*11:240, DRB1*11:241, DRB1*11:242, DRB1*11:243, DRB1*11:244, DRB1*11:245, DRB1*11:246N, DRB1*11:247, DRB1*11:248Q, DRB1*11:249, DRB1*11:24:01, DRB1*11:24:02, DRB1*11:25, DRB1*11:250N, DRB1*11:251, DRB1*11:252, DRB1*11:253, DRB1*11:254, DRB1*11:26, DRB1*11:27:01, DRB1*11:27:02, DRB1*11:27:03, DRB1*11:28:01, DRB1*11:28:02, DRB1*11:29:01, DRB1*11:29:02, DRB1*11:30, DRB1*11:31, DRB1*11:32, DRB1*11:33, DRB1*11:34, DRB1*11:35, DRB1*11:36, DRB1*11:37:01, DRB1*11:37:02, DRB1*11:38, DRB1*11:39, DRB1*11:40, DRB1*11:41, DRB1*11:42:01, DRB1*11:42:02,

DRB1*11:43, DRB1*11:44, DRB1*11:45, DRB1*11:46:01, DRB1*11:46:02, DRB1*11:47,
 DRB1*11:48, DRB1*11:49:01, DRB1*11:49:02, DRB1*11:50, DRB1*11:51, DRB1*11:52,
 DRB1*11:53, DRB1*11:54:01, DRB1*11:54:02, DRB1*11:55, DRB1*11:56, DRB1*11:57,
 DRB1*11:58:01, DRB1*11:58:02, DRB1*11:59, DRB1*11:60, DRB1*11:61, DRB1*11:62:01,
 DRB1*11:62:02, DRB1*11:63:01, DRB1*11:63:02, DRB1*11:64, DRB1*11:65:01,
 DRB1*11:65:02, DRB1*11:66:01, DRB1*11:66:02, DRB1*11:67, DRB1*11:68, DRB1*11:69,
 DRB1*11:70, DRB1*11:72, DRB1*11:73, DRB1*11:74:01, DRB1*11:74:02, DRB1*11:75,
 DRB1*11:76, DRB1*11:77, DRB1*11:78, DRB1*11:79, DRB1*11:80, DRB1*11:81,
 DRB1*11:82, DRB1*11:83, DRB1*11:84:01, DRB1*11:84:02, DRB1*11:84:03, DRB1*11:85,
 DRB1*11:86, DRB1*11:87, DRB1*11:88, DRB1*11:89, DRB1*11:90, DRB1*11:91,
 DRB1*11:92, DRB1*11:93, DRB1*11:94, DRB1*11:95, DRB1*11:96, DRB1*11:97,
 DRB1*11:98, DRB1*11:99, DRB1*12:01:01:01, DRB1*12:01:01:02, DRB1*12:01:01:03,
 DRB1*12:01:01:04, DRB1*12:01:01:05, DRB1*12:01:01:06, DRB1*12:01:02, DRB1*12:01:03,
 DRB1*12:01:04, DRB1*12:01:05, DRB1*12:01:06, DRB1*12:01:07, DRB1*12:01:08,
 DRB1*12:01:09, DRB1*12:02:01:01, DRB1*12:02:01:02, DRB1*12:02:01:03,
 DRB1*12:02:01:04, DRB1*12:02:02, DRB1*12:02:03, DRB1*12:02:04, DRB1*12:02:05,
 DRB1*12:02:06, DRB1*12:02:07, DRB1*12:02:08, DRB1*12:02:09, DRB1*12:03:02,
 DRB1*12:03:03, DRB1*12:04, DRB1*12:05, DRB1*12:06, DRB1*12:07, DRB1*12:08,
 DRB1*12:09, DRB1*12:10, DRB1*12:11, DRB1*12:12, DRB1*12:13, DRB1*12:14,
 DRB1*12:15, DRB1*12:16:01, DRB1*12:16:02, DRB1*12:16:03, DRB1*12:17, DRB1*12:18,
 DRB1*12:19, DRB1*12:20, DRB1*12:21, DRB1*12:22, DRB1*12:23, DRB1*12:24N,
 DRB1*12:25, DRB1*12:26, DRB1*12:27, DRB1*12:28, DRB1*12:29, DRB1*12:30,
 DRB1*12:31N, DRB1*12:32, DRB1*12:33, DRB1*12:34, DRB1*12:35, DRB1*12:36,
 DRB1*12:37, DRB1*12:38, DRB1*12:39, DRB1*12:40, DRB1*12:41, DRB1*12:42,
 DRB1*12:43, DRB1*12:44, DRB1*12:45, DRB1*12:46, DRB1*12:47, DRB1*12:48,
 DRB1*12:49, DRB1*12:50, DRB1*12:51, DRB1*12:52, DRB1*12:53, DRB1*12:54,
 DRB1*12:55, DRB1*12:56, DRB1*12:57, DRB1*12:58, DRB1*12:59, DRB1*12:60N,
 DRB1*12:61, DRB1*12:62, DRB1*12:63, DRB1*12:64, DRB1*12:65, DRB1*12:66,
 DRB1*12:67, DRB1*12:68, DRB1*12:69, DRB1*12:70, DRB1*12:71, DRB1*12:72N,
 DRB1*12:73, DRB1*12:74N, DRB1*12:75, DRB1*13:01:01:01, DRB1*13:01:01:02,
 DRB1*13:01:02, DRB1*13:01:03, DRB1*13:01:04, DRB1*13:01:05, DRB1*13:01:06,
 DRB1*13:01:07, DRB1*13:01:08, DRB1*13:01:09, DRB1*13:01:10, DRB1*13:01:11,
 DRB1*13:01:12, DRB1*13:01:13, DRB1*13:01:14, DRB1*13:01:15, DRB1*13:01:16,
 DRB1*13:01:17, DRB1*13:01:18, DRB1*13:01:19, DRB1*13:01:20, DRB1*13:01:21,
 DRB1*13:01:22, DRB1*13:01:23, DRB1*13:01:24, DRB1*13:01:25, DRB1*13:01:26,

DRB1*13:02:01:01, DRB1*13:02:01:02, DRB1*13:02:01:03, DRB1*13:02:02, DRB1*13:02:03,
DRB1*13:02:04, DRB1*13:02:05, DRB1*13:02:06, DRB1*13:02:07, DRB1*13:02:08,
DRB1*13:02:09, DRB1*13:02:10, DRB1*13:02:11, DRB1*13:02:12, DRB1*13:02:13,
DRB1*13:02:14, DRB1*13:02:15, DRB1*13:02:16, DRB1*13:02:17, DRB1*13:03:01,
DRB1*13:03:02, DRB1*13:03:03, DRB1*13:03:04, DRB1*13:03:05, DRB1*13:03:06,
DRB1*13:03:07, DRB1*13:03:08, DRB1*13:03:09, DRB1*13:04, DRB1*13:05:01,
DRB1*13:05:02, DRB1*13:05:03, DRB1*13:06, DRB1*13:07:01, DRB1*13:07:02,
DRB1*13:08, DRB1*13:09, DRB1*13:10, DRB1*13:100, DRB1*13:101, DRB1*13:102,
DRB1*13:103, DRB1*13:104, DRB1*13:105, DRB1*13:106, DRB1*13:107, DRB1*13:108,
DRB1*13:109, DRB1*13:110, DRB1*13:111, DRB1*13:112, DRB1*13:113N, DRB1*13:114,
DRB1*13:115, DRB1*13:116, DRB1*13:117, DRB1*13:118, DRB1*13:119, DRB1*13:11:01,
DRB1*13:11:02, DRB1*13:120, DRB1*13:121, DRB1*13:122, DRB1*13:123, DRB1*13:124,
DRB1*13:125, DRB1*13:126, DRB1*13:127, DRB1*13:128, DRB1*13:129, DRB1*13:12:01,
DRB1*13:12:02, DRB1*13:12:03, DRB1*13:12:04, DRB1*13:13, DRB1*13:130,
DRB1*13:131, DRB1*13:132, DRB1*13:133, DRB1*13:134, DRB1*13:135, DRB1*13:136,
DRB1*13:137N, DRB1*13:138, DRB1*13:139, DRB1*13:140, DRB1*13:141, DRB1*13:142N,
DRB1*13:143, DRB1*13:144, DRB1*13:145, DRB1*13:146, DRB1*13:147, DRB1*13:148,
DRB1*13:149, DRB1*13:14:01, DRB1*13:14:02, DRB1*13:14:03, DRB1*13:15,
DRB1*13:150, DRB1*13:151, DRB1*13:152, DRB1*13:153, DRB1*13:154, DRB1*13:155,
DRB1*13:156, DRB1*13:157, DRB1*13:158, DRB1*13:159, DRB1*13:16, DRB1*13:160,
DRB1*13:161, DRB1*13:162, DRB1*13:163, DRB1*13:164, DRB1*13:165, DRB1*13:166,
DRB1*13:167, DRB1*13:168, DRB1*13:169, DRB1*13:17, DRB1*13:170, DRB1*13:171:01,
DRB1*13:171:02, DRB1*13:172, DRB1*13:173, DRB1*13:174, DRB1*13:175, DRB1*13:176,
DRB1*13:177, DRB1*13:178, DRB1*13:179, DRB1*13:18, DRB1*13:180, DRB1*13:181,
DRB1*13:182, DRB1*13:183, DRB1*13:184, DRB1*13:185N, DRB1*13:186, DRB1*13:187,
DRB1*13:188, DRB1*13:189, DRB1*13:19, DRB1*13:190, DRB1*13:191, DRB1*13:192,
DRB1*13:193, DRB1*13:194, DRB1*13:195, DRB1*13:196, DRB1*13:197, DRB1*13:198,
DRB1*13:199, DRB1*13:20, DRB1*13:200N, DRB1*13:201, DRB1*13:202, DRB1*13:203,
DRB1*13:204, DRB1*13:205, DRB1*13:206, DRB1*13:207, DRB1*13:208, DRB1*13:209,
DRB1*13:210, DRB1*13:211, DRB1*13:212, DRB1*13:213, DRB1*13:214, DRB1*13:215,
DRB1*13:216, DRB1*13:217, DRB1*13:218, DRB1*13:219, DRB1*13:21:01,
DRB1*13:21:02, DRB1*13:220, DRB1*13:221, DRB1*13:222, DRB1*13:223, DRB1*13:224,
DRB1*13:225, DRB1*13:226, DRB1*13:227, DRB1*13:228, DRB1*13:229, DRB1*13:22:01,
DRB1*13:22:02, DRB1*13:230, DRB1*13:231, DRB1*13:232, DRB1*13:233, DRB1*13:234,
DRB1*13:235, DRB1*13:236, DRB1*13:237, DRB1*13:238, DRB1*13:239, DRB1*13:23:01,

DRB1*13:23:02, DRB1*13:24, DRB1*13:240, DRB1*13:241, DRB1*13:242:01, DRB1*13:242:02, DRB1*13:243, DRB1*13:244, DRB1*13:245, DRB1*13:246, DRB1*13:247, DRB1*13:248, DRB1*13:249N, DRB1*13:25, DRB1*13:250, DRB1*13:251, DRB1*13:252N, DRB1*13:253, DRB1*13:254, DRB1*13:255N, DRB1*13:256, DRB1*13:257, DRB1*13:258, DRB1*13:259, DRB1*13:260, DRB1*13:261, DRB1*13:262, DRB1*13:263, DRB1*13:264, DRB1*13:265, DRB1*13:266, DRB1*13:267, DRB1*13:268N, DRB1*13:269, DRB1*13:26:01, DRB1*13:26:02, DRB1*13:27, DRB1*13:270, DRB1*13:271, DRB1*13:272, DRB1*13:273, DRB1*13:274, DRB1*13:275, DRB1*13:276, DRB1*13:277, DRB1*13:278Q, DRB1*13:279, DRB1*13:28:01, DRB1*13:28:02, DRB1*13:29, DRB1*13:30, DRB1*13:31, DRB1*13:32, DRB1*13:33:01, DRB1*13:33:02, DRB1*13:33:03, DRB1*13:34, DRB1*13:35, DRB1*13:36, DRB1*13:37, DRB1*13:38, DRB1*13:39, DRB1*13:40, DRB1*13:41, DRB1*13:42, DRB1*13:43, DRB1*13:44, DRB1*13:45, DRB1*13:46, DRB1*13:47, DRB1*13:48, DRB1*13:49, DRB1*13:50:01, DRB1*13:50:02, DRB1*13:50:03, DRB1*13:51, DRB1*13:52, DRB1*13:53, DRB1*13:54, DRB1*13:55, DRB1*13:56, DRB1*13:57, DRB1*13:58, DRB1*13:59, DRB1*13:60, DRB1*13:61:01, DRB1*13:61:02, DRB1*13:62, DRB1*13:63, DRB1*13:64, DRB1*13:65, DRB1*13:66:01, DRB1*13:66:02, DRB1*13:67, DRB1*13:68, DRB1*13:69, DRB1*13:70, DRB1*13:71, DRB1*13:72, DRB1*13:73, DRB1*13:74, DRB1*13:75, DRB1*13:76, DRB1*13:77, DRB1*13:78, DRB1*13:79, DRB1*13:80, DRB1*13:81, DRB1*13:82, DRB1*13:83, DRB1*13:84, DRB1*13:85, DRB1*13:86, DRB1*13:87, DRB1*13:88, DRB1*13:89:01, DRB1*13:89:02, DRB1*13:90, DRB1*13:91, DRB1*13:92, DRB1*13:93, DRB1*13:94:01, DRB1*13:94:02, DRB1*13:95, DRB1*13:96:01, DRB1*13:96:02, DRB1*13:97:01, DRB1*13:97:02, DRB1*13:98, DRB1*13:99, DRB1*14:01:01, DRB1*14:01:02, DRB1*14:01:03, DRB1*14:01:04, DRB1*14:02:01:01, DRB1*14:02:01:02, DRB1*14:02:02, DRB1*14:02:03, DRB1*14:02:04, DRB1*14:02:05, DRB1*14:02:06, DRB1*14:02:07, DRB1*14:03:01, DRB1*14:03:02, DRB1*14:04:01, DRB1*14:04:02, DRB1*14:04:03, DRB1*14:04:04, DRB1*14:04:05, DRB1*14:04:06, DRB1*14:05:01:01, DRB1*14:05:01:02, DRB1*14:05:02, DRB1*14:05:03, DRB1*14:05:04, DRB1*14:06:01, DRB1*14:06:02, DRB1*14:06:03, DRB1*14:06:04, DRB1*14:07:01, DRB1*14:07:02, DRB1*14:08, DRB1*14:09, DRB1*14:10, DRB1*14:100, DRB1*14:101, DRB1*14:102, DRB1*14:103, DRB1*14:104, DRB1*14:105, DRB1*14:106, DRB1*14:107, DRB1*14:108, DRB1*14:109, DRB1*14:11, DRB1*14:110, DRB1*14:111, DRB1*14:112, DRB1*14:113, DRB1*14:114, DRB1*14:115, DRB1*14:116, DRB1*14:117, DRB1*14:118, DRB1*14:119, DRB1*14:120, DRB1*14:121, DRB1*14:122, DRB1*14:123, DRB1*14:124, DRB1*14:125, DRB1*14:126:01, DRB1*14:126:02, DRB1*14:127:01, DRB1*14:127:02, DRB1*14:128, DRB1*14:129, DRB1*14:12:01, DRB1*14:12:02, DRB1*14:13, DRB1*14:130,

DRB1*14:131, DRB1*14:132, DRB1*14:133, DRB1*14:134, DRB1*14:135, DRB1*14:136, DRB1*14:137N, DRB1*14:138, DRB1*14:139, DRB1*14:14, DRB1*14:140, DRB1*14:141, DRB1*14:142, DRB1*14:143, DRB1*14:144, DRB1*14:145, DRB1*14:146, DRB1*14:147, DRB1*14:148, DRB1*14:149, DRB1*14:15, DRB1*14:150, DRB1*14:151, DRB1*14:152N, DRB1*14:153, DRB1*14:154, DRB1*14:155, DRB1*14:156, DRB1*14:157, DRB1*14:158, DRB1*14:159, DRB1*14:16, DRB1*14:160, DRB1*14:161, DRB1*14:162, DRB1*14:163, DRB1*14:164, DRB1*14:165, DRB1*14:166N, DRB1*14:167, DRB1*14:168, DRB1*14:169, DRB1*14:17, DRB1*14:170, DRB1*14:171, DRB1*14:172, DRB1*14:173, DRB1*14:174, DRB1*14:175, DRB1*14:176, DRB1*14:177, DRB1*14:178, DRB1*14:179, DRB1*14:18, DRB1*14:180, DRB1*14:181, DRB1*14:182, DRB1*14:183, DRB1*14:184, DRB1*14:185, DRB1*14:186, DRB1*14:187, DRB1*14:188N, DRB1*14:189, DRB1*14:19, DRB1*14:190, DRB1*14:191, DRB1*14:192, DRB1*14:193, DRB1*14:194, DRB1*14:195N, DRB1*14:196, DRB1*14:197N, DRB1*14:198, DRB1*14:199, DRB1*14:20, DRB1*14:200, DRB1*14:201, DRB1*14:202, DRB1*14:203, DRB1*14:204, DRB1*14:205, DRB1*14:206, DRB1*14:207, DRB1*14:208, DRB1*14:209, DRB1*14:21, DRB1*14:210Q, DRB1*14:211, DRB1*14:22, DRB1*14:23:01, DRB1*14:23:02, DRB1*14:23:03, DRB1*14:23:04, DRB1*14:24, DRB1*14:25:01, DRB1*14:25:02, DRB1*14:26, DRB1*14:27:01, DRB1*14:27:02, DRB1*14:28, DRB1*14:29, DRB1*14:30, DRB1*14:31, DRB1*14:32:01, DRB1*14:32:02, DRB1*14:32:03, DRB1*14:33, DRB1*14:34, DRB1*14:35, DRB1*14:36, DRB1*14:37, DRB1*14:38:01, DRB1*14:38:02, DRB1*14:39, DRB1*14:40, DRB1*14:41, DRB1*14:42, DRB1*14:43, DRB1*14:44:01, DRB1*14:44:02, DRB1*14:44:03, DRB1*14:45, DRB1*14:46, DRB1*14:47, DRB1*14:48, DRB1*14:49, DRB1*14:50, DRB1*14:51, DRB1*14:52, DRB1*14:53, DRB1*14:54:01:01, DRB1*14:54:01:02, DRB1*14:54:01:03, DRB1*14:54:01:04, DRB1*14:54:02, DRB1*14:54:03, DRB1*14:54:04, DRB1*14:54:05, DRB1*14:54:06, DRB1*14:54:07, DRB1*14:55, DRB1*14:56, DRB1*14:57, DRB1*14:58, DRB1*14:59, DRB1*14:60, DRB1*14:61, DRB1*14:62, DRB1*14:63, DRB1*14:64, DRB1*14:65, DRB1*14:67, DRB1*14:68:01, DRB1*14:68:02, DRB1*14:69, DRB1*14:70, DRB1*14:71, DRB1*14:72, DRB1*14:73, DRB1*14:74, DRB1*14:75, DRB1*14:76, DRB1*14:77, DRB1*14:78, DRB1*14:79, DRB1*14:80, DRB1*14:81, DRB1*14:82, DRB1*14:83, DRB1*14:84, DRB1*14:85, DRB1*14:86, DRB1*14:87, DRB1*14:88, DRB1*14:89, DRB1*14:90, DRB1*14:91, DRB1*14:92N, DRB1*14:93, DRB1*14:94, DRB1*14:95, DRB1*14:96, DRB1*14:97, DRB1*14:98, DRB1*14:99, DRB1*15:01:01:01, DRB1*15:01:01:02, DRB1*15:01:01:03, DRB1*15:01:01:04, DRB1*15:01:01:05, DRB1*15:01:02, DRB1*15:01:03, DRB1*15:01:04, DRB1*15:01:05, DRB1*15:01:06, DRB1*15:01:07, DRB1*15:01:08, DRB1*15:01:09, DRB1*15:01:10, DRB1*15:01:11,

DRB1*15:01:12, DRB1*15:01:13, DRB1*15:01:14, DRB1*15:01:15, DRB1*15:01:16,
DRB1*15:01:17, DRB1*15:01:18, DRB1*15:01:19, DRB1*15:01:20, DRB1*15:01:21,
DRB1*15:01:22, DRB1*15:01:23, DRB1*15:01:24, DRB1*15:01:25, DRB1*15:01:26,
DRB1*15:01:27, DRB1*15:01:28, DRB1*15:01:29, DRB1*15:01:30, DRB1*15:01:31,
DRB1*15:01:32, DRB1*15:01:33, DRB1*15:01:34, DRB1*15:01:35, DRB1*15:01:36,
DRB1*15:01:37, DRB1*15:01:38, DRB1*15:01:39, DRB1*15:01:40, DRB1*15:01:41,
DRB1*15:02:01:01, DRB1*15:02:01:02, DRB1*15:02:01:03, DRB1*15:02:02, DRB1*15:02:03,
DRB1*15:02:04, DRB1*15:02:05, DRB1*15:02:06, DRB1*15:02:07, DRB1*15:02:08,
DRB1*15:02:09, DRB1*15:02:10, DRB1*15:02:11, DRB1*15:02:12, DRB1*15:02:13,
DRB1*15:02:14, DRB1*15:02:15, DRB1*15:02:16, DRB1*15:02:17, DRB1*15:02:18,
DRB1*15:02:19, DRB1*15:03:01:01, DRB1*15:03:01:02, DRB1*15:03:01:03, DRB1*15:03:02,
DRB1*15:03:03, DRB1*15:03:04, DRB1*15:04, DRB1*15:05, DRB1*15:06:01,
DRB1*15:06:02, DRB1*15:06:03, DRB1*15:06:04, DRB1*15:07:01, DRB1*15:07:02,
DRB1*15:07:03, DRB1*15:08, DRB1*15:09, DRB1*15:10, DRB1*15:100, DRB1*15:101,
DRB1*15:102, DRB1*15:103, DRB1*15:104:01, DRB1*15:104:02, DRB1*15:104:03,
DRB1*15:105:01, DRB1*15:105:02, DRB1*15:106, DRB1*15:107, DRB1*15:108,
DRB1*15:109, DRB1*15:110, DRB1*15:111, DRB1*15:112, DRB1*15:113N, DRB1*15:114,
DRB1*15:115N, DRB1*15:116, DRB1*15:117, DRB1*15:118, DRB1*15:119, DRB1*15:11:01,
DRB1*15:11:02, DRB1*15:12, DRB1*15:120, DRB1*15:121, DRB1*15:122, DRB1*15:123,
DRB1*15:124, DRB1*15:125, DRB1*15:126, DRB1*15:127, DRB1*15:128, DRB1*15:129N,
DRB1*15:13, DRB1*15:130, DRB1*15:131, DRB1*15:132, DRB1*15:133, DRB1*15:134N,
DRB1*15:135, DRB1*15:136, DRB1*15:137N, DRB1*15:138N, DRB1*15:139, DRB1*15:14,
DRB1*15:140, DRB1*15:141, DRB1*15:142, DRB1*15:143, DRB1*15:144, DRB1*15:145,
DRB1*15:146, DRB1*15:147, DRB1*15:148N, DRB1*15:149, DRB1*15:150, DRB1*15:151,
DRB1*15:152, DRB1*15:153, DRB1*15:154N, DRB1*15:155, DRB1*15:156, DRB1*15:157,
DRB1*15:158, DRB1*15:159N, DRB1*15:15:01, DRB1*15:15:02, DRB1*15:15:03,
DRB1*15:16, DRB1*15:160, DRB1*15:161, DRB1*15:162, DRB1*15:163N, DRB1*15:164Q,
DRB1*15:165, DRB1*15:166, DRB1*15:167, DRB1*15:168, DRB1*15:169, DRB1*15:170,
DRB1*15:17N, DRB1*15:18, DRB1*15:19, DRB1*15:20, DRB1*15:21, DRB1*15:22,
DRB1*15:23, DRB1*15:24, DRB1*15:25, DRB1*15:26, DRB1*15:27, DRB1*15:28,
DRB1*15:29, DRB1*15:30, DRB1*15:31:01, DRB1*15:31:02, DRB1*15:32, DRB1*15:33,
DRB1*15:34, DRB1*15:35, DRB1*15:36, DRB1*15:37:01, DRB1*15:37:02, DRB1*15:38,
DRB1*15:39, DRB1*15:40, DRB1*15:41, DRB1*15:42, DRB1*15:43, DRB1*15:44,
DRB1*15:45, DRB1*15:46, DRB1*15:47, DRB1*15:48, DRB1*15:49, DRB1*15:50N,
DRB1*15:51, DRB1*15:52, DRB1*15:53, DRB1*15:54, DRB1*15:55, DRB1*15:56,

DRB1*15:57, DRB1*15:58, DRB1*15:59, DRB1*15:60, DRB1*15:61, DRB1*15:62,
 DRB1*15:63, DRB1*15:64, DRB1*15:65, DRB1*15:66:01, DRB1*15:66:02, DRB1*15:67,
 DRB1*15:68, DRB1*15:69, DRB1*15:70, DRB1*15:71, DRB1*15:72, DRB1*15:73,
 DRB1*15:74, DRB1*15:75, DRB1*15:76, DRB1*15:77, DRB1*15:78, DRB1*15:79,
 DRB1*15:80N, DRB1*15:81, DRB1*15:82, DRB1*15:83, DRB1*15:84, DRB1*15:85,
 DRB1*15:86, DRB1*15:87, DRB1*15:88, DRB1*15:89, DRB1*15:90, DRB1*15:91,
 DRB1*15:92, DRB1*15:93, DRB1*15:94, DRB1*15:95, DRB1*15:96, DRB1*15:97,
 DRB1*15:98, DRB1*15:99, DRB1*16:01:01, DRB1*16:01:02, DRB1*16:01:03,
 DRB1*16:01:04, DRB1*16:01:05, DRB1*16:01:06, DRB1*16:01:07, DRB1*16:01:08,
 DRB1*16:01:09, DRB1*16:01:10, DRB1*16:01:11, DRB1*16:01:12, DRB1*16:01:13,
 DRB1*16:01:14, DRB1*16:01:15, DRB1*16:01:16, DRB1*16:02:01:01, DRB1*16:02:01:02,
 DRB1*16:02:01:03, DRB1*16:02:02, DRB1*16:02:03, DRB1*16:02:04, DRB1*16:02:05,
 DRB1*16:02:06, DRB1*16:02:07, DRB1*16:02:08, DRB1*16:03, DRB1*16:04:01,
 DRB1*16:04:02, DRB1*16:05:01, DRB1*16:05:02, DRB1*16:07, DRB1*16:08,
 DRB1*16:09:01, DRB1*16:09:02, DRB1*16:10:01, DRB1*16:10:02, DRB1*16:11,
 DRB1*16:12, DRB1*16:13N, DRB1*16:14, DRB1*16:15, DRB1*16:16, DRB1*16:17,
 DRB1*16:18, DRB1*16:19, DRB1*16:20, DRB1*16:21N, DRB1*16:22, DRB1*16:23,
 DRB1*16:24, DRB1*16:25, DRB1*16:26, DRB1*16:27, DRB1*16:28, DRB1*16:29,
 DRB1*16:30, DRB1*16:31, DRB1*16:32, DRB1*16:33, DRB1*16:34, DRB1*16:35,
 DRB1*16:36, DRB1*16:37, DRB1*16:38:01, DRB1*16:38:02, DRB1*16:39, DRB1*16:40,
 DRB1*16:41N, DRB1*16:42, DRB1*16:43, DRB1*16:44, DRB1*16:45, DRB1*16:46,
 DRB1*16:47, DRB1*16:48, DRB1*16:49, DRB1*16:50, DRB1*16:51, DRB1*16:52,
 DRB1*16:53, DRB1*16:54, DRB1*16:55N, DRB1*16:56, DRB3*01:01:02:01,
 DRB3*01:01:02:02, DRB3*01:01:02:03, DRB3*01:01:03, DRB3*01:01:04, DRB3*01:01:05,
 DRB3*01:01:06, DRB3*01:01:07, DRB3*01:01:08, DRB3*01:01:09, DRB3*01:01:10,
 DRB3*01:02, DRB3*01:03, DRB3*01:04, DRB3*01:05, DRB3*01:06, DRB3*01:07,
 DRB3*01:08, DRB3*01:09, DRB3*01:10, DRB3*01:11, DRB3*01:12, DRB3*01:13,
 DRB3*01:14, DRB3*01:15, DRB3*01:16, DRB3*01:17, DRB3*01:18, DRB3*01:19,
 DRB3*01:20, DRB3*01:21, DRB3*01:22, DRB3*01:23, DRB3*01:24, DRB3*01:25,
 DRB3*01:26N, DRB3*01:27, DRB3*01:28, DRB3*01:29, DRB3*01:30, DRB3*01:31,
 DRB3*01:32, DRB3*01:33, DRB3*01:34, DRB3*01:35, DRB3*01:36, DRB3*01:37,
 DRB3*01:38, DRB3*01:39, DRB3*01:40:01N, DRB3*01:40:02N, DRB3*01:41, DRB3*01:42,
 DRB3*01:43, DRB3*01:44, DRB3*01:45, DRB3*01:46, DRB3*01:47, DRB3*01:48,
 DRB3*01:49, DRB3*01:50, DRB3*01:51, DRB3*01:52, DRB3*01:53, DRB3*01:54,
 DRB3*01:55, DRB3*01:56, DRB3*01:57, DRB3*01:58, DRB3*01:59, DRB3*01:60,

DRB3*01:61, DRB3*01:62, DRB3*02:01, DRB3*02:02:01:01, DRB3*02:02:01:02,
 DRB3*02:02:01:03, DRB3*02:02:01:04, DRB3*02:02:02, DRB3*02:02:03, DRB3*02:02:04,
 DRB3*02:02:05, DRB3*02:02:06, DRB3*02:02:07, DRB3*02:02:08, DRB3*02:02:09,
 DRB3*02:02:10, DRB3*02:02:11, DRB3*02:02:12, DRB3*02:02:13, DRB3*02:02:14,
 DRB3*02:02:15, DRB3*02:02:16, DRB3*02:02:17, DRB3*02:02:18, DRB3*02:02:19,
 DRB3*02:02:20, DRB3*02:02:21, DRB3*02:03, DRB3*02:04, DRB3*02:05, DRB3*02:06,
 DRB3*02:07, DRB3*02:08, DRB3*02:09, DRB3*02:10, DRB3*02:11, DRB3*02:12,
 DRB3*02:13, DRB3*02:14, DRB3*02:15, DRB3*02:16, DRB3*02:17, DRB3*02:18,
 DRB3*02:19, DRB3*02:20, DRB3*02:21, DRB3*02:22:01, DRB3*02:22:02, DRB3*02:23,
 DRB3*02:24, DRB3*02:25, DRB3*02:26, DRB3*02:27, DRB3*02:28, DRB3*02:29N,
 DRB3*02:30, DRB3*02:31:01, DRB3*02:31:02, DRB3*02:32, DRB3*02:33, DRB3*02:34,
 DRB3*02:35, DRB3*02:36, DRB3*02:37, DRB3*02:38, DRB3*02:39, DRB3*02:40,
 DRB3*02:41, DRB3*02:42, DRB3*02:43, DRB3*02:44, DRB3*02:45, DRB3*02:46,
 DRB3*02:47, DRB3*02:48, DRB3*02:49, DRB3*02:50, DRB3*02:51, DRB3*02:52,
 DRB3*02:53, DRB3*02:54, DRB3*02:55N, DRB3*02:56, DRB3*02:57, DRB3*02:58,
 DRB3*02:59, DRB3*02:60, DRB3*02:61Q, DRB3*02:62, DRB3*02:63, DRB3*02:64,
 DRB3*02:65, DRB3*02:66, DRB3*02:67N, DRB3*02:68, DRB3*02:69, DRB3*02:70,
 DRB3*02:71, DRB3*02:72, DRB3*02:73, DRB3*02:74, DRB3*02:75, DRB3*02:76,
 DRB3*02:77, DRB3*02:78, DRB3*02:79, DRB3*02:80N, DRB3*02:81, DRB3*02:82,
 DRB3*02:83, DRB3*02:84, DRB3*02:85, DRB3*02:86, DRB3*02:87, DRB3*02:88,
 DRB3*02:89, DRB3*02:90, DRB3*02:91, DRB3*02:92, DRB3*02:93, DRB3*02:94,
 DRB3*02:95N, DRB3*03:01:01:01, DRB3*03:01:01:02, DRB3*03:01:02, DRB3*03:01:03,
 DRB3*03:01:04, DRB3*03:01:05, DRB3*03:01:06, DRB3*03:01:07, DRB3*03:02,
 DRB3*03:03, DRB3*03:04, DRB3*03:05, DRB3*03:06, DRB3*03:07, DRB3*03:08,
 DRB3*03:09, DRB3*03:10, DRB3*03:11, DRB3*03:12, DRB3*03:13, DRB3*03:14,
 DRB3*03:15, DRB3*03:16, DRB3*03:17, DRB3*03:18, DRB3*03:19, DRB3*03:20,
 DRB3*03:21, DRB3*03:22, DRB3*03:23, DRB3*03:24, DRB3*03:25, DRB4*01:01:01:01,
 DRB4*01:01:02, DRB4*01:01:03, DRB4*01:01:04, DRB4*01:01:05, DRB4*01:01:06,
 DRB4*01:02, DRB4*01:03:01:01, DRB4*01:03:01:02N, DRB4*01:03:01:03,
 DRB4*01:03:01:04, DRB4*01:03:01:05, DRB4*01:03:01:06, DRB4*01:03:01:07,
 DRB4*01:03:01:08, DRB4*01:03:01:09, DRB4*01:03:01:10, DRB4*01:03:01:11,
 DRB4*01:03:02, DRB4*01:03:03, DRB4*01:03:04, DRB4*01:03:05, DRB4*01:03:06,
 DRB4*01:03:07, DRB4*01:03:08, DRB4*01:03:09, DRB4*01:03:10, DRB4*01:03:11,
 DRB4*01:04, DRB4*01:05, DRB4*01:06, DRB4*01:07:01, DRB4*01:07:02, DRB4*01:08,
 DRB4*01:09, DRB4*01:10, DRB4*01:11, DRB4*01:12, DRB4*01:13, DRB4*01:14,

DRB4*01:15, DRB4*01:16N, DRB4*01:17, DRB4*01:18, DRB4*01:19, DRB4*01:20, DRB4*01:21, DRB4*01:22, DRB4*01:23, DRB4*01:24, DRB4*01:25, DRB4*01:26, DRB4*01:27, DRB4*01:28, DRB4*01:29, DRB4*01:30, DRB4*01:31, DRB4*01:32, DRB4*01:33, DRB4*01:34, DRB4*01:35, DRB4*01:36, DRB4*01:37, DRB4*01:38N, DRB4*01:39, DRB4*01:40, DRB4*01:41, DRB4*01:42, DRB4*01:43, DRB4*01:44, DRB4*01:45, DRB4*01:46, DRB4*01:47, DRB4*01:48, DRB4*01:49, DRB4*01:50, DRB4*01:51, DRB4*01:52, DRB4*01:53, DRB4*01:54N, DRB4*01:55, DRB4*01:56N, DRB4*01:57N, DRB4*01:58, DRB4*01:59, DRB4*01:60, DRB4*01:61N, DRB4*01:62, DRB4*01:63, DRB4*01:64, DRB4*01:65N, DRB4*01:66, DRB4*01:67, DRB4*01:68, DRB4*01:69, DRB4*01:70, DRB4*01:71N, DRB4*01:72, DRB4*01:73, DRB4*01:74, DRB4*01:75, DRB4*01:76, DRB4*01:77, DRB4*01:78, DRB4*01:79, DRB4*01:80N, DRB4*01:81, DRB4*01:82, DRB4*01:83, DRB4*01:84N, DRB4*01:85, DRB4*01:86, DRB4*01:87, DRB4*01:88, DRB4*01:89, DRB4*01:90, DRB4*01:91, DRB4*01:92, DRB4*01:93, DRB4*02:01N, DRB5*01:01:01:01, DRB5*01:01:01:02, DRB5*01:01:02, DRB5*01:01:03, DRB5*01:01:04, DRB5*01:02, DRB5*01:03, DRB5*01:04, DRB5*01:05, DRB5*01:06, DRB5*01:07, DRB5*01:08N, DRB5*01:09, DRB5*01:10N, DRB5*01:11, DRB5*01:12, DRB5*01:13, DRB5*01:14, DRB5*01:15, DRB5*01:16, DRB5*01:17, DRB5*01:18, DRB5*01:19, DRB5*01:20, DRB5*01:21, DRB5*01:22:01, DRB5*01:22:02, DRB5*01:23, DRB5*01:24, DRB5*01:25, DRB5*01:26, DRB5*01:27N, DRB5*01:28, DRB5*01:29, DRB5*01:30, DRB5*01:31, DRB5*01:32, DRB5*01:33, DRB5*01:34, DRB5*01:35, DRB5*01:36, DRB5*01:37, DRB5*01:38, DRB5*01:39, DRB5*01:40, DRB5*01:41, DRB5*01:42, DRB5*01:43, DRB5*01:44, DRB5*01:45, DRB5*01:46, DRB5*01:47, DRB5*01:48N, DRB5*01:49N, DRB5*01:50, DRB5*01:51, DRB5*01:52N, DRB5*01:53N, DRB5*01:54, DRB5*01:55, DRB5*02:02:01, DRB5*02:02:02, DRB5*02:02:03, DRB5*02:03, DRB5*02:04, DRB5*02:05, DRB5*02:06, DRB5*02:07, DRB5*02:08, DRB5*02:09, DRB5*02:10, DRB5*02:11, DRB5*02:12, DRB5*02:13, DRB5*02:14, DRB5*02:15, DRB5*02:16, DRB5*02:17, DRB5*02:18, DRB5*02:19N, DRB5*02:20, DRB5*02:21, DRB5*02:22, DRB5*02:23, DRB5*02:24 и любой их комбинации.

[0181] В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой мономер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой димер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой мультимер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой тример. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой тетрамер. В некоторых аспектах молекула HLA класса II представляет собой пентамер.

[0182] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к антигенпрезентирующим клеткам (APC), содержащим молекулу HLA класса II, раскрытую в данном документе. В определенных аспектах APC экспрессировала молекулу HLA класса II на поверхности APC. В определенных аспектах APC содержит более одной молекулы HLA класса II, описанной в данном документе.

II.E. Вакцины

[0183] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к противораковой вакцине, содержащей пептид, содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах противораковая вакцина содержит пептид, который состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах вакцина дополнительно содержит один или более наполнителей. В некоторых аспектах вакцина дополнительно содержит один или более дополнительных пептидов. В некоторых аспектах один или более дополнительных пептидов содержат один или более дополнительных эпитопов.

III. Способы по раскрытию

[0184] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта. Другие аспекты настоящего раскрытия относятся к способам конструирования антиген-нацеливающей клетки. Другие аспекты настоящего раскрытия относятся к способам обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека.

III.A. Способы лечения рака

[0185] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту молекулы нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, рекомбинантного TCR, раскрытого в данном документе, биспецифического TCR, раскрытого в данном документе, эпитопа, раскрытого в данном документе, или молекулы HLA класса II, раскрытой в данном документе, или вектора или клетки, включающей любое из вышеперечисленного.

[0186] В некоторых аспектах рак выбран из меланомы, рака костей, рака почек, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака легких, кожной или внутриглазной злокачественной меланомы, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака яичек, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы

эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карцинома вульвы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), трансформированной фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, хронического или острого лейкоза, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карцинома почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши, эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, виды рака, индуцированные окружающей средой, включая рак, индуцированный асбестом, другие В-клеточные злокачественные опухоли, а также комбинации указанных видов рака. В некоторых аспектах рак представляет собой меланому.

[0187] В некоторых аспектах рак является рецидивирующим. В некоторых аспектах рак является рефрактерным. В некоторых аспектах рак является распространенным. В некоторых аспектах рак является метастатическим.

[0188] В некоторых аспектах раскрытые в данном документе способы лечат рак у субъекта. В некоторых аспектах раскрытые в данном документе способы уменьшают выраженность одного или более симптомов рака. В некоторых аспектах раскрытые в данном документе способы уменьшают размер или количество раковых опухолей. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, повышают общую выживаемость субъекта по сравнению с субъектом, которому не проводилось лечение способами, раскрытыми в данном документе. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, повышают выживаемость без прогрессирования у субъекта по сравнению с субъектом, которому не проводилось лечение способами, раскрытыми в данном документе. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, приводят к частичному ответу у субъекта. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, приводят к полному ответу у субъекта.

[0189] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, включают лечение рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту клетки,

описанной в данном документе, при этом клетка содержит молекулу нуклеиновой кислоты, раскрытую в данном документе, вектор, раскрытый в данном документе, рекомбинантный TCR, раскрытый в данном документе и/или биспецифическое антитело, описанное в данном документе. В некоторых аспектах клетка представляет собой Т-клетку. В некоторых аспектах клетка представляет собой клетку, которая модифицирована для экспрессии CD4.

[0190] В некоторых аспектах клетка, *например*, Т-клетка, получена от субъекта. В некоторых аспектах клетка, *например*, Т-клетка, получена от донора, отличного от субъекта.

[0191] В некоторых аспектах субъекту проводят предварительное кондиционирование перед введением клеток. Предварительное кондиционирование может включать любое вещество, которое способствует функции и/или выживанию Т-клеток. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение субъекту химиотерапевтического препарата, цитокина, белка, малой молекулы или любой их комбинации. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение субъекту интерлейкина. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 или любой их комбинации. В некоторых аспектах предварительная подготовка включает в себя введение циклофосфида, флударабина или обоих препаратов. В некоторых аспектах предварительное кондиционирование включает введение витамина С, ингибитора АКТ, АТРА (везаноида, третиноина), рапамицина или любой их комбинации.

III.B. Способы конструирования антиген-нацеливающей клетки

[0192] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам конструирования антиген-нацеливающей клетки. В некоторых аспектах антиген представляет собой антиген MUC5AC. В некоторых аспектах способ включает трансдукцию клетки молекулой нуклеиновой кислоты, раскрытой в данном документе, или вектором, раскрытым в данном документе. Клетка может представлять собой любую клетку, описанную в данном документе. В некоторых аспектах клетка представляет собой Т-клетку, описанную в данном документе. В некоторых аспектах клетка представляет собой клетку, которая модифицирована для экспрессии CD4, как описано в данном документе. В некоторых аспектах клетка, *например*, Т-клетка, получена от субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии. В некоторых аспектах клетка получена от донора, отличного от субъекта, нуждающегося в Т-клеточной терапии. В некоторых аспектах клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную клетку.

III.C. Способы обогащения целевой популяции Т-клеток

[0193] Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к способам обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека. В некоторых аспектах способ включает приведение Т-клеток в контакт с молекулой HLA класса II, описанной в данном документе. В некоторых аспектах способ включает приведение Т-клеток в контакт с APC, раскрытой в данном документе. В некоторых аспектах после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II до приведения в контакт.

[0194] В некоторых аспектах способ включает приведение Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах способ включает приведение Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II до приведения в контакт.

[0195] Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к способу отбора Т-клетки, способной нацеливаться на опухолевую клетку. В некоторых аспектах способ включает приведение популяции выделенных Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13. В некоторых аспектах Т-клетки получены от субъекта-человека.

[0196] Т-клетки, полученные от субъекта-человека, могут быть любыми Т-клетками, описанными в данном документе. В некоторых аспектах изобретения Т-клетки, полученные от субъекта-человека, являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL).

[0197] В некоторых аспектах способ дополнительно включает введение субъекту-человеку обогащенных Т-клеток. В некоторых аспектах субъекту проводят предварительное кондиционирование перед получением ним Т-клеток, как описано в данном документе.

[0198] Все различные аспекты, аспекты и варианты лечения, описанные в данном документе, могут быть объединены в любых вариациях без исключения.

[0199] 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.

[0200] После общего описания настоящего раскрытия, дальнейшее понимание может быть получено путем обращения к примерам, представленным в данном документе. Эти примеры предназначены только для иллюстрации и не являются ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 – Способы

[0201] *Клетки*

[0202] Периферические моноклеарные клетки получали центрифугированием в градиенте плотности (Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Мальборо, штат Массачусетс). Линия клеток K562 представляет собой эритролейкозную клеточную линию с дефектной экспрессией HLA класса I/II. Ранее сообщалось об искусственных APC на основе K562 (aAPC), отдельно экспрессирующих различные гены HLA класса II в виде одного аллеля HLA в сочетании с CD80 и CD83 (Butler et al., *PloS One* 7, e30229 (2012)). Линия клеток Jurkat 76 представляет собой линию Т-клеток лейкоза, лишенных эндогенной экспрессии TCR, CD4 и CD8. Клетки Jurkat 76/CD4 получали путем ретровирусной трансдукции гена CD4 человека. Клетки HEK293T и линии клеток меланомы выращивали в среде DMEM с добавлением 10% ФБС и 50 мкг/мл гентамицина (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс). Клеточные линии K562 и Jurkat 76 культивировали в среде RPMI 1640 с добавлением 10% ФБС и 50 мкг/мл гентамицина.

[0203] *Пептиды*

[0204] Синтетический пептид MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ был приобретен у Genscript (Пискатауэй, штат Нью-Джерси) и растворен в концентрации 50 мкг/мл в ДМСО.

[0205] *Гены*

[0206] Новые гены TCR были клонированы с помощью ПЦР с 5'-быстрой амплификацией концов кДНК (RACE) с использованием набора SMARTer RACE 5'/3' (Takara Bio, Сига, Япония) и секвенированы, как описано ранее. Все гены были клонированы в ретровирусный вектор pMX и трансдуцированы в клеточные линии с использованием ретровирусной системы на основе клеток 293GPG и PG13.

[0207] *Антитела*

[0208] Для анализа методом проточной цитометрии использовали следующие антитела: APC-Cy7-конъюгированные антитела к CD4 (RPA-T4, Biolegend, Сан-Диего, штат Калифорния)⁴⁴ и PE-конъюгированные антитела к His-метке (AD1.1.10, Abcam, Кембридж, штат Массачусетс). Мертвые клетки различали с помощью набора для фиксируемого окрашивания мертвых клеток в ближнем ИК-диапазоне LIVE/DEAD 465 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс). Окрашенные клетки анализировали с

помощью Canto II или LSRFortessa X-20 (BD Biosciences, Франклин Лейкс, штат Нью-Джерси). Сортировку клеток проводили с использованием FACS Aria II (BD Biosciences, Франклин Лейкс, штат Нью-Джерси). Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения FlowJo (Tree Star, Ашленд, штат Орегон).

[0209] Трансдукция TCR в первичные T-клетки

[0210] CD3⁺ и CD4⁺ T-клетки очищали с использованием набора для выделения пан-T-клеток (Miltenyi Biotec, Бергиш-Гладбах, Германия) и набора для выделения CD4⁺ T-клеток (Miltenyi Biotec, Бергиш-Гладбах, Германия), соответственно. Очищенные T-клетки стимулировали с помощью aAPC/mOKT3, облученных дозой 200 Гр при соотношении Е:Т 20:1. Начиная со следующего дня, активированные T-клетки подвергали ретровирусной трансдукции клонированными генами TCR посредством центрифугирования в течение 1 часа при $1000 \times g$ при 32°C в течение 3 дней подряд или с использованием планшета, покрытого ретронектином (Takara Bio, Сига, Япония). На следующий день к T-клеткам, трансдуцированным TCR, добавляли 100 МЕ/мл IL-2 и 10 нг/мл IL-15. Питательную среду пополняли каждые 2-3 дня.

[0211] Генерация мономера и димера HLA класса II

[0212] Внеклеточный домен α -гена класса II дикого типа был слит с кислотной лейциновой молнией через линкер GGGS (SEQ ID NO: 30), а затем с 6xHis-меткой через линкер GS (см. SEQ ID NO: 15; Таблица 5). Эктодомен гена β класса II, несущий мутации (см. SEQ ID NO: 14) был аналогичным образом связан с основной лейциновой молнией через линкер GGGS (SEQ ID NO: 30) (см. SEQ ID NO: 14). Клетки HEK293T и клетки A375 трансфицировали генами α и β с использованием ретровирусной системы на основе клеток 293GPG и культивировали в среде DMEM с добавлением 10% ФБС и 50 мкг/мл гентамицина. Для окрашивания димера DP4 клетки HEK293T, стабильно секретирующие растворимый белок DP4^{L112W/V141M}, выращивали до конфлюэнтности, а затем среду меняли на бессывороточную среду 293 SFM II (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс). Через сорок восемь часов кондиционированную среду собирали и концентрировали с использованием фильтров Amicon Ultra (отсечение по молекулярной массе (MWCO) 10 кДа) (MilliporeSigma, Берлингтон, штат Массачусетс). Затем супернатант, содержащий растворимый HLA класса II, смешивали с 100 мкг/мл представляющего интерес пептида в течение 20-24 часов при 37°C для пептидного обмена *in vitro*. В качестве контроля использовали мономер, не подвергавшийся пептидному обмену. Концентрацию мономера измеряли с помощью специфического ELISA с использованием планшета с никелевым покрытием (XPressBio, Фредерик, штат Мэриленд) и биотинилированного mAb к His-метки (AD1.1.10, R&D Systems, Миннеаполис, штат Миннесота). Растворимый мономер HLA

класса II подвергали димеризации с использованием РЕ-конъюгированного mAb к His-метке (AD1.1.10, Abcam, Кембридж, штат Массачусетс) в молярном соотношении 2:1 в течение 1,5 часа при 4°C для окрашивания.

Таблица 5. Молекулы HLA-DP класса II

<u>Сигнальный пептид; внеклеточный домен L112W/V141M DPB1*04:01; линкер Gly/Ser; Zip-последовательности и последовательности His-метки</u> (SEQ ID NO: 14). <u>MMRPIVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSD</u> <u>VGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVN</u> <u>VSPSKKGPLQHNNWLVCVHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVMSTNLIRNGDWTFQIL</u> <u>VMLEMTPOQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKGGGGSLEIEAAFLEREN</u> <u>TALETRVAELRQRVQRLRN RV SQYRTRYGPLGGGK</u>
<u>Сигнальный пептид; внеклеточный домен DPA1*01:03; линкер Gly/Ser; Zip-последовательности и последовательности His-метки</u> (SEQ ID NO: 15). <u>MMRPIVLVLLFATSALAIKADHVSTYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLDKKE</u> <u>TVWHLEEFQGAFSFEAQGGLANIAILNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVPKEPVEL</u> <u>GQPNLTICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHLYLTFVPSAE</u> <u>DFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTETGGGGSLEIRAAFLRQNTALRT</u> <u>EVAELEQEVQRLNEVVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHH</u>

[0213] *Стимуляция DP4-ограниченных антиген-специфических CD4⁺ Т-клеток*

[0214] CD4⁺ Т-клетки очищали с использованием набора для выделения CD4⁺ Т-клеток (Miltenyi Biotec, Бергиш-Гладбах, Германия). Очищенные Т-клетки стимулировали DP4-экспрессирующими aAPC, в которые вводили DP4-ограниченные пептиды в дозе 10 мкг/мл и облучали дозой 200 Гр при соотношении Е:Т 20:1. Через сорок восемь часов к CD4⁺ Т-клеткам добавляли 10 МЕ/мл IL-2 и 10 нг/мл IL-15. Культуральную среду с добавлением IL-2 (10 МЕ/мл) и IL-15 (10 нг/мл) пополняли каждые 2-3 дня. Через 2 недели стимуляции Т-клетки подвергали окрашиванию димером DP4^{L112W/V141M}.

[0215] *Окрашивание димерами HLA класса II*

[0216] Первичные Т-клетки и Т-клетки Jurkat 76/CD4, трансдуцированные экзогенным геном TCR, предварительно обрабатывали 50 нМ дазатинибом (LC Laboratories, Woburn, MA) в течение 30 минут при 37°C⁴⁶ и окрашивали 5-15 мкг/мл димера класса II в течение 4–5 часов при комнатной температуре. После промывки молекулы клеточной поверхности контрокрашивали с помощью mAb к CD4, конъюгированными с APC-Cy7.

[0217] *Анализ ELISPOT*

[0218] Цитокиновые анализы ELISPOT выполняли, как сообщалось ранее (см., например, Yamashita et al., *Nat. Commun.* 8:15244 (2017); и Anczurowski et al., *Sci. Rep.* 8:4804 (2018)).

[0219] *Статистический анализ*

[0220] Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Сан-Диего, штат Калифорния). Для сравнения двух выборок использовали непарные двусторонние t-критерии Стьюдента. Статистический метод не использовали для предварительного определения размера выборки. Исследователи не имели информации о распределении во время экспериментов или оценки результатов. Эксперименты не были рандомизированы.

Пример 2 – Характеристика MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ TCR

[0221] Первичные CD4⁺ Т-клетки, выделенные от шести пациентов с DP4⁺ меланомой, стимулировали только один раз с помощью DP4-аAPC, в которые индивидуально был введен пептидный фрагмент MUC5AC (4922-4941), и окрашены родственными димерами DP4^{L112W/V141M}. Чтобы избежать потенциального праймирования *in vitro*, использовали слабые стимулирующие условия. Было обнаружено, что MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ является иммуногенным при окрашивании димером (данные не показаны).

[0222] Для подтверждения результатов окрашивания димерами мы клонировали ген DP4-ограниченный ген TCR, специфичный для MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ (фиг. 1A-1B и таблица 5) из положительных на димер Т-клеток. При клонотипическом восстановлении в CD4⁺ TCR-дефицитных Т-клетках человека MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ TCR успешно окрашивался родственными димерами DP4^{L112W/V141M} (фиг. 2A-8D) и функционировал DP4-ограниченным и антиген-специфическим образом (фиг. 3).

[0223] TCR 03-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ был способен распознавать родственный пептид, который был эндогенно процессирован и представлен DP4 (фиг. 4A-4E и 5).

Таблица 5. DP4-ограниченный TCR

№	пептида	TRAV	TRA J	TCR-альфа CDR 3	TRB V	TRBJ	TCR-бета CDR 3
05	MUC5AC ₄₉₂₂₋₄₉₄₁	38-1*03	58*01	CAFMKRAETS GSRLTF (SEQ ID NO: 7).	6-2*01	2-5*01	CASSYWPTR ETQYF (SEQ ID NO: 10).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает муцин 5АС человека (MUC5AC) («анти-MUC5AC TCR»); и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, причем вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR,

причем анти-MUC5AC TCR конкурирует за связывание с человеческим MUC5AC с эталонным TCR, который содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

2. Молекула нуклеиновой кислоты, содержащая (i) первую нуклеотидную последовательность, кодирующую рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывает человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»); и (ii) вторую нуклеотидную последовательность, причем вторая нуклеотидная последовательность или полипептид, кодируемый второй нуклеотидной последовательностью, ингибирует экспрессию эндогенного TCR,

причем анти-MUC5AC TCR связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп человеческого MUC5AC, что и эталонный TCR, который содержит альфа-цепь и бета-цепь, при этом альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

3. Молекула нуклеиновой кислоты по пп. 1 или 2, в которой анти-MUC5AC TCR связывается с эпитопом MUC5AC, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.

4. Молекула нуклеиновой кислоты по пп. 2 или 3, в которой эпитоп связан с молекулой HLA класса II.

5. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 4, причем молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR или любую их комбинацию.

6. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 4, причем молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP.

7. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 4-6, причем молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP4.
8. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-7, в которой анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь,

причем альфа-цепь содержит переменную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и

причем бета-цепь содержит переменный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи;

при этом CDR3 альфа-цепи содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7.
9. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 8, в которой CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.
10. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-7, в которой анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит переменную область, содержащую CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и

причем бета-цепь содержит переменный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи;

при этом CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.
11. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 10, в которой CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7.
12. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-11, в которой CDR1 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5.
13. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-12, в которой CDR1 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8.

14. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-13, в которой CDR2 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6.
15. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-14, в которой CDR2 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9.
16. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-15, в которой переменный домен альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.
17. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-16, в которой переменный домен бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.
18. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-17, в которой альфа-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем константная область отличается от эндогенной константной области альфа-цепи.
19. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-18, в которой альфа-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем 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, представленной в SEQ ID NO: 1.
20. Молекула нуклеиновой кислоты по пп. 18 или 19, в которой 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, представленной в SEQ ID NO: 1.

21. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-20, в которой бета-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем константная область отличается от эндогенных константных областей бета-цепи.
22. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-21, в которой бета-цепь анти-MUC5AC TCR дополнительно содержит константную область, причем 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, представленной в SEQ ID NO: 2.
23. Молекула нуклеиновой кислоты по пп. 21 или 22, в которой 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, представленной в SEQ ID NO: 2.
24. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-23, в которой альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.
25. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 8-24, в которой бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.
26. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-25, в которой вторая нуклеотидная последовательность представляет собой одну или более миРНК, которые снижают экспрессию эндогенных TCR.
27. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 26, в которой одна или более миРНК являются комплементарными целевой последовательности в нуклеотидной последовательности, кодирующей константную область эндогенных TCR.
28. Молекула нуклеиновой кислоты по пп. 26 или 27, в котором одна или более миРНК содержат аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25-28.

29. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-28, в которой анти-MUC5AC TCR содержит константную область альфа-цепи, константную область бета-цепи или обе; и причем 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.
30. Молекула нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-29, в которой альфа-цепь содержит сигнальный пептид, бета-цепь содержит сигнальный пептид или как альфа-цепь, так и бета-цепь содержат один пептид.
31. Молекула нуклеиновой кислоты по п. 30, в которой сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 20-22 и любой их комбинации.
32. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1–31.
33. Вектор по п. 32, причем вектор представляет собой вирусный вектор, вектор млекопитающих или бактериальный вектор.
34. Вектор по пп. 32 или 33, причем вектор представляет собой ретровирусный вектор.
35. Вектор по любому из пп. 31–33, причем вектор выбран из группы, состоящей из аденовирусного вектора, лентивируса, вектора вируса Сендай, бакуловирусного вектора, вектора вируса Эпштейна — Барра, паповавирусного вектора, вектора вируса осповакцины, вектора вируса простого герпеса, гибридного вектора и вектора аденоассоциированного вируса (AAV).
36. Вектор по любому из пп. 32-35, причем вектор представляет собой лентивирус.
37. Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть, включающая переменный домен альфа-цепи анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 8-31 и переменный домен бета-цепи анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 8-31.
38. Рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть, специфически связывающая человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»), который конкурирует за связывание с человеческим MUC5AC с эталонным TCR;

причем эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2; и

причем анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область и при этом бета-цепь содержит константную область; причем

(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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или

(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, присутствующей в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

39. Рекомбинантный Т-клеточный рецептор (TCR) или его антигенсвязывающая часть, специфически связывающая человеческий MUC5AC («анти-MUC5AC TCR»), который связывает тот же эпитоп или перекрывающийся эпитоп человеческого MUC5AC, что и эталонный TCR;

причем эталонный TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, а бета-цепь содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2; и

причем анти-MUC5AC TCR содержит альфа-цепь и бета-цепь, причем альфа-цепь содержит константную область и при этом бета-цепь содержит константную область; причем

(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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1 или

(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, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

40. Анти-MUC5AC TCR по пп. 38 или 39, который связывается с эпитопом MUC5AC, состоящим из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.

41. Анти-MUC5AC TCR по пп. 39 или 40, в котором эпитоп объединен в комплекс с молекулой HLA класса II.

42. Анти-MUC5AC TCR по п. 42, в котором молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR или любую их комбинацию.

43. Анти-MUC5AC TCR по пп. 42 или 43, в котором молекула HLA класса II представляет собой аллель HLA-DP.

44. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 42-44, в котором молекула HLA класса II представляет собой аллель выбрана из аллеля HLA-DP4.

45. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-44, причем альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи; и

причем бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи;

причем CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7.

46. Анти-MUC5AC TCR по п. 45, причем CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

47. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-44, причем альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 альфа-цепи, CDR2 альфа-цепи и CDR3 альфа-цепи;

причем бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит вариабельный домен, содержащий CDR1 бета-цепи, CDR2 бета-цепи и CDR3 бета-цепи; и

при этом CDR3 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10.

48. Анти-MUC5AC TCR по п. 47, причем CDR3 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7.

49. Анти-MUC5AC TCR по п. 48, причем CDR1 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 5.

50. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 45-49, в котором CDR1 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8.

51. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 45-50, в котором CDR2 альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 6.

52. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 45-51, в котором CDR2 бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 9.

53. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 45-52, в котором переменный домен альфа-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

54. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 45-53, в котором переменный домен бета-цепи анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность переменного домена, присутствующего в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.

55. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-54, в котором 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 аминокислотной последовательности константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 1.

56. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-55, в котором 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 с аминокислотной последовательностью константной области, присутствующей в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 2.
57. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-56, в котором альфа-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.
58. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-57, в котором бета-цепь анти-MUC5AC TCR содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.
59. Анти-MUC5AC TCR по любому из пп. 38-58, в котором альфа-цепь содержит сигнальный пептид, бета-цепь содержит сигнальный пептид или как альфа-цепь, так и бета-цепь содержат один пептид.
60. Анти-MUC5AC TCR по п. 59, в котором сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 20-22 и любой их комбинации.
61. Биспецифический TCR, содержащий первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен, причем первый антигенсвязывающий домен содержит TCR или его антигенсвязывающую часть по п. 37 или TCR, или его антигенсвязывающую часть по любому из пп. 38-60.
62. Биспецифический TCR по п. 61, в котором первый антигенсвязывающий домен содержит одноцепочечный вариабельный фрагмент («scFv»).
63. Биспецифический TCR по пп. 61 или 62, в котором второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с белком, экспрессированным на поверхности Т-клетки.
64. Биспецифический TCR по любому из пп. 61-63, в котором второй антигенсвязывающий домен специфически связывается с CD3.
65. Биспецифический TCR по любому из пп. 61-64, в котором второй антигенсвязывающий домен содержит scFv.

66. Биспецифический TCR по любому из пп. 61-65, в котором первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны или ассоциированы ковалентной связью.
67. Биспецифический TCR по любому из пп. 61-66, в котором первый антигенсвязывающий домен и второй антигенсвязывающий домен связаны пептидной связью.
68. 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. 38-60 или биспецифический TCR по любому из пп. 61-67.
69. Клетка по п. 68, которая дополнительно экспрессирует CD3.
70. Клетка по пп. 68 или 69, которая выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, естественной киллерной (NK) клетки, естественной киллерной Т-клетки (NKT) или клетки ИЛС.
71. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту клетки по любому из пп. 68–70.
72. Способ по п. 71, в котором рак выбран из группы, состоящей из меланомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака анальной области, рака желудка, рака яичек, рака матки, карциномы фаллопиевых труб, карциномы эндометрия, карциномы шейки матки, карциномы влагалища, карцинома вульвы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (НХЛ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), трансформированной фолликулярной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, хронического или острого лейкоза, острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (включая не Т-клеточный ОЛЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), солидных опухолей детского возраста, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, карцинома почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолевого ангиогенеза, опухоли оси позвоночника, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза, саркомы Капоши,

эпидермоидного рака, плоскоклеточного рака, Т-клеточной лимфомы, виды рака, индуцированные окружающей средой, включая рак, индуцированный асбестом, другие В-клеточные злокачественные опухоли, а также комбинации указанных видов рака.

73. Способ по пп. 71 или 72, в котором рак является рецидивирующим или рефрактерным.

74. Способ по любому из пп. 71–73, в котором рак является локально-распространенным.

75. Способ по любому из пп. 71–74, в котором рак является распространенным.

76. Способ по любому из пп. 71–75, в котором рак является метастатическим.

77. Способ по любому из пп. 71–76, в котором клетки получают от субъекта.

78. Способ по любому из пп. 71–77, в котором клетки получают от донора, отличного от субъекта.

79. Способ по любому из пп. 71–78, в котором субъект подвергается предварительному кондиционированию перед введением клеток.

80. Способ по п. 79, в котором предварительное кондиционирование включает введение субъекту химиотерапии, цитокина, белка, малой молекулы или любой их комбинации.

81. Способ по пп. 79 или 80, в котором предварительное кондиционирование включает введение субъекту интерлейкина.

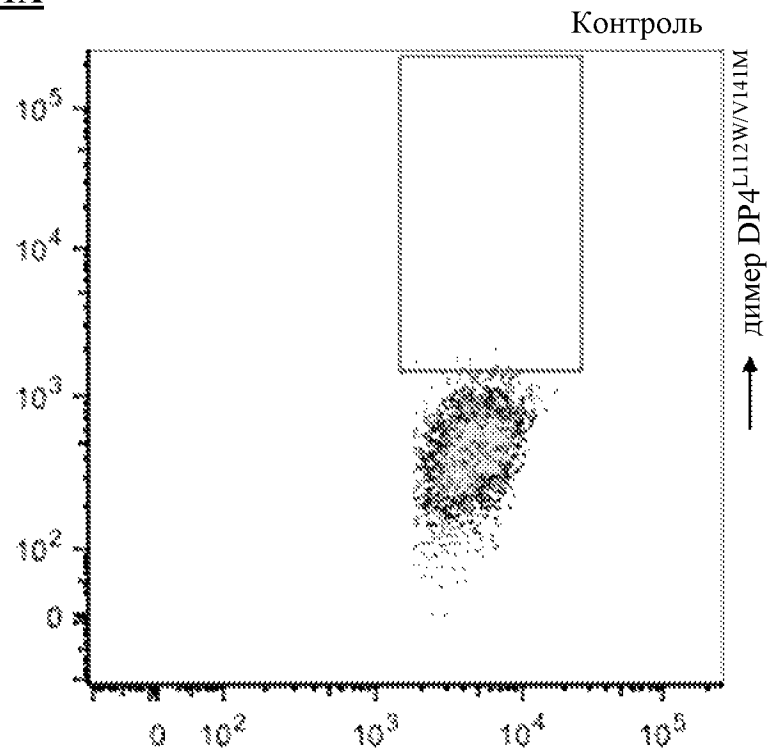
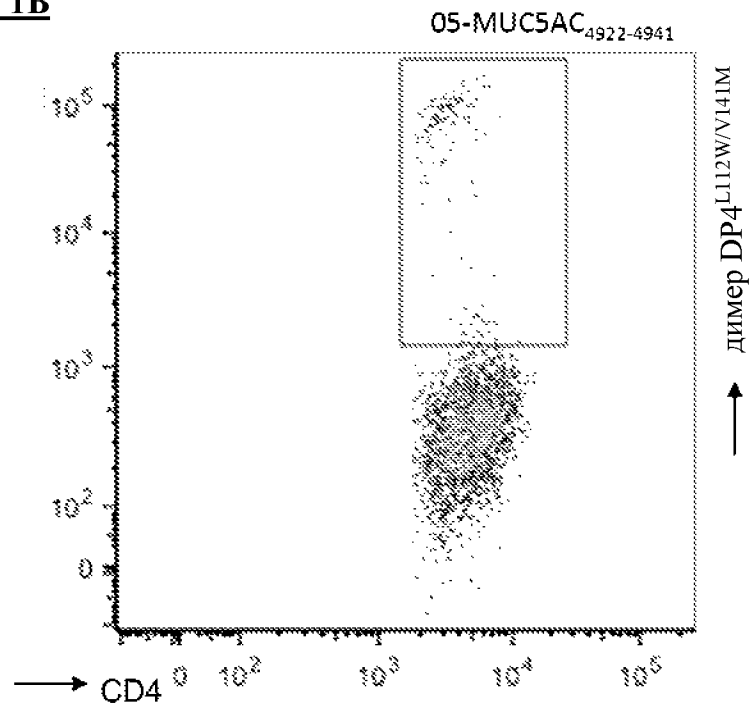
82. Способ по любому из пп. 79–81, в котором предварительное кондиционирование включает введение IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 или любой их комбинации.

83. Способ по любому из пп. 79–82, в котором предварительное кондиционирование включает введение прекондиционирующего средства, выбранного из группы, состоящей из циклофосфида, флударабина, витамина С, ингибитора АКТ, АТРА, рапамицина или любой их комбинации.

84. Способ по любому из пп. 79–83, в котором предварительное кондиционирование включает введение циклофосфида, флударабина или обоих препаратов.

85. Способ конструирования антиген-нацеливающей 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.
86. Способ по п. 85, в котором антиген-нацеливающая клетка дополнительно экспрессирует CD4.
87. Способ по пп. 85 или 86, в котором клетка представляет собой Т-клетку или естественную киллерную (NK) клетку.
88. Молекула HLA класса II, образующая комплекс с пептидом, где молекула HLA класса II содержит альфа-цепь и бета-цепь; и при этом пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.
89. Молекула HLA класса II по п. 88, которая представляет собой аллель HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR или любую их комбинацию.
90. Молекула HLA класса II по пп. 88 или 89, которая представляет собой аллель HLA-DP.
91. Молекула HLA класса II по пп. 85 или 86, которая представляет собой аллель HLA-DQ.
92. Молекула HLA класса II по пп. 85 или 86, которая представляет собой аллель HLA-DR.
93. Молекула HLA класса II по любому из пп. 88-92, представляющая собой мономер.
94. Молекула HLA класса II по любому из пп. 88-92, представляющая собой димер.
95. Молекула HLA класса II по любому из пп. 88-92, представляющая собой тример.
96. Молекула HLA класса II по любому из пп. 88-92, представляющая собой тетрамер.
97. Молекула HLA класса II по любому из пп. 88-92, представляющая собой пентамер.
98. Антигенпрезентирующая клетка (APC), включающая молекулу HLA класса II по любому из пп. 88-97.

99. APC по п. 98, в которой молекула HLA класса II экспрессируется на поверхности APC.
100. Способ обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от человека, включающий приведение Т-клеток в контакт с молекулой HLA класса II по любому из пп. 88-97 или APC по пп. 98 или 99, причем после приведения в контакт обогащенная популяция Т-клеток содержит большее количество Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II, по сравнению с количеством Т-клеток, способных связывать молекулу HLA класса II до приведения в контакт.
101. Способ обогащения целевой популяции Т-клеток, полученных от субъекта-человека, включающий приведение Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13, причем 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 пп. 100 или 101, в котором Т-клетки, полученные от субъекта-человека, являются инфильтрирующими опухоль лимфоцитами (TIL).
103. Способ лечения опухоли у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту обогащенных Т-клеток по любому из пп. 100–102.
104. Способ усиления опосредованного цитотоксическими Т-клетками нацеливания на раковые клетки у субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту пептида, имеющего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13.
105. Противораковая вакцина, содержащая пептид, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 13.
106. Способ отбора Т-клеток, способных нацеливаться на опухолевую клетку, включающий приведение популяции выделенных Т-клеток *in vitro* в контакт с пептидом, причем пептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 13.
107. Способ по п. 106, в котором Т-клетка представляет собой инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL).

Фиг. 1А**Фиг. 1В**

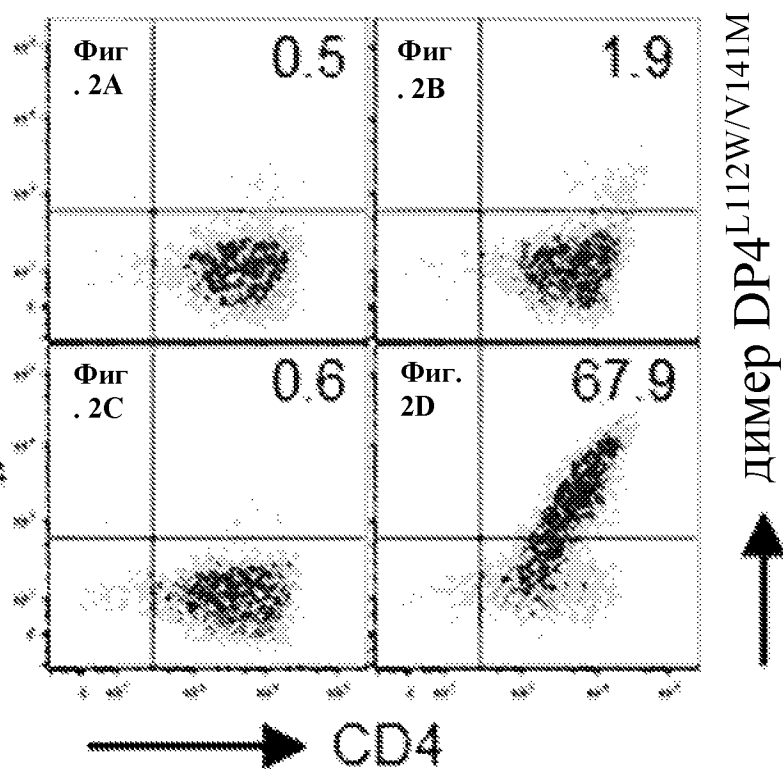
Трансдуци-
рованный TCR

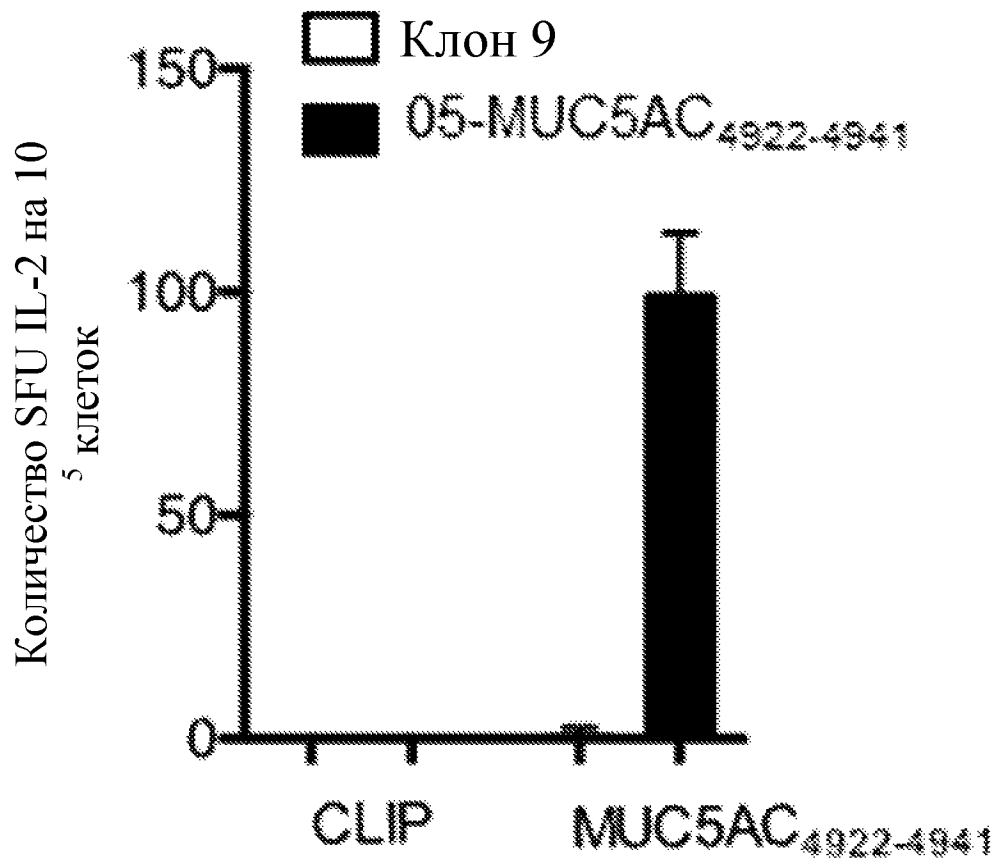
Клон 9

05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄

Контроль

MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁

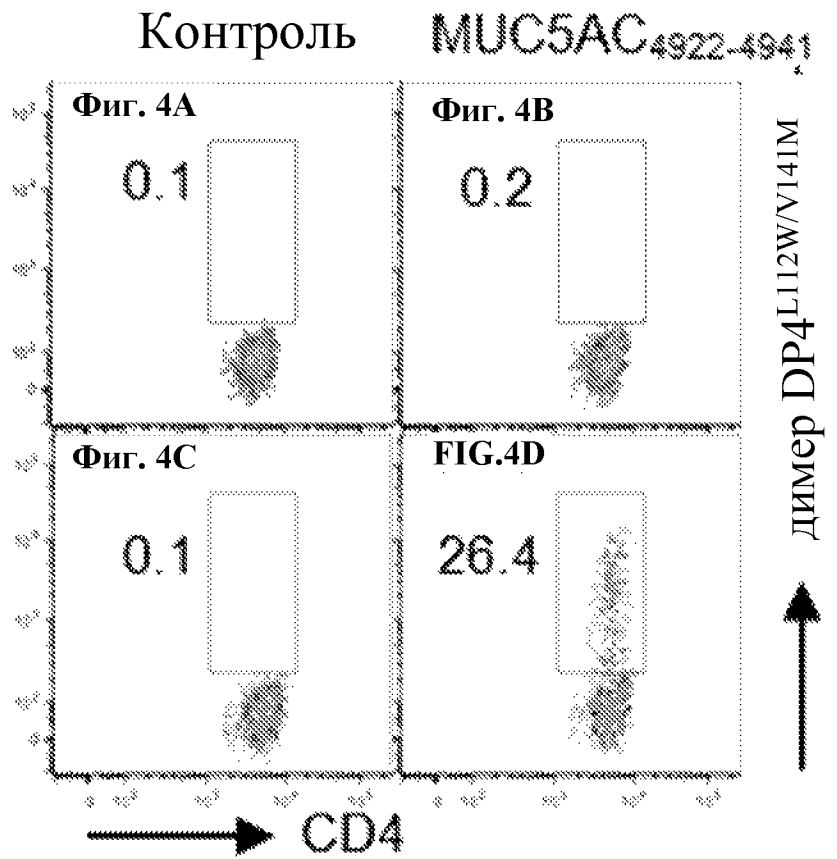


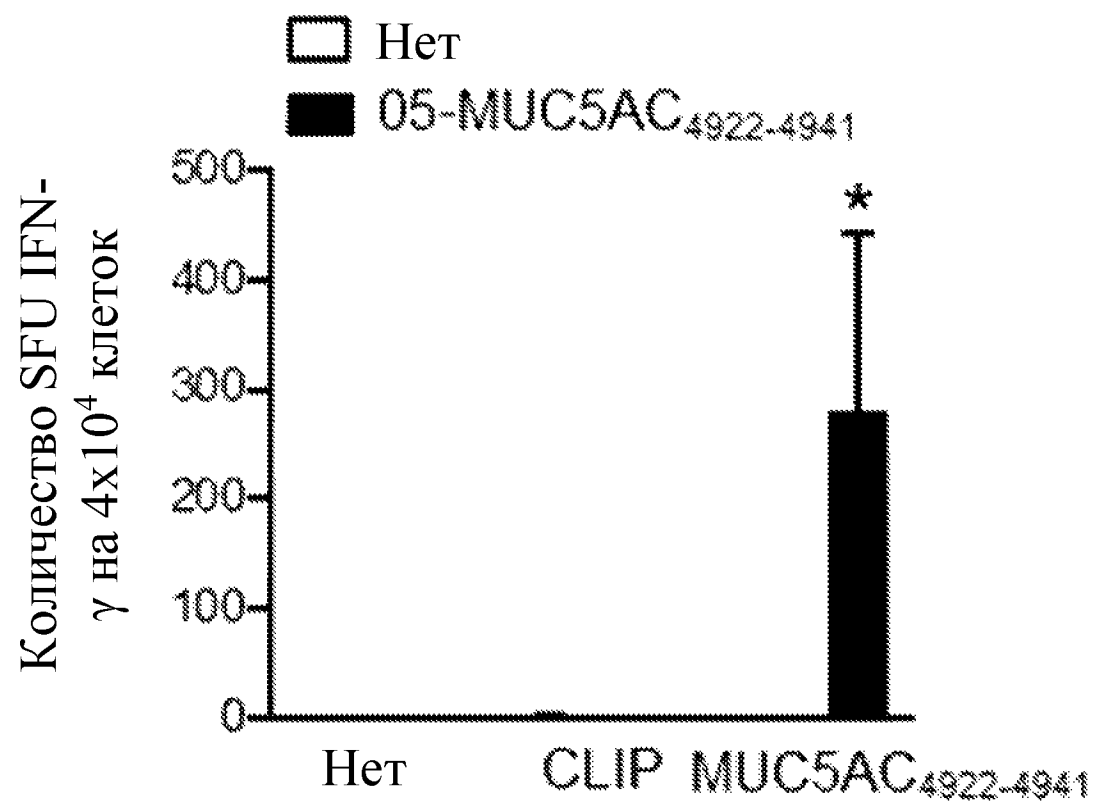
Фиг. 3

Трансдуци-
рованный
TCR

Нет

05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁



Фиг. 4Е

Фиг. 5