(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114195883 A
(43)申请公布日 2022.03.18

(21)申请号 202111497633.4

(22)申请日 2016.03.11

(30)优先权数据
15159001.5 2015.03.13 EP

(62)分案原申请数据
201680015622.9 2016.03.11

(71)申请人 马克思-德布鲁克-分子医学中心亥姆霍兹联合会
地址 德国柏林

(72)发明人 T.布兰肯斯坦 L.庞塞特 陈晓婧

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 李唐

(51)Int.Cl.
*C07K 14/725*(2006.01)
*C07K 14/47*(2006.01)
*A61K 35/17*(2015.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

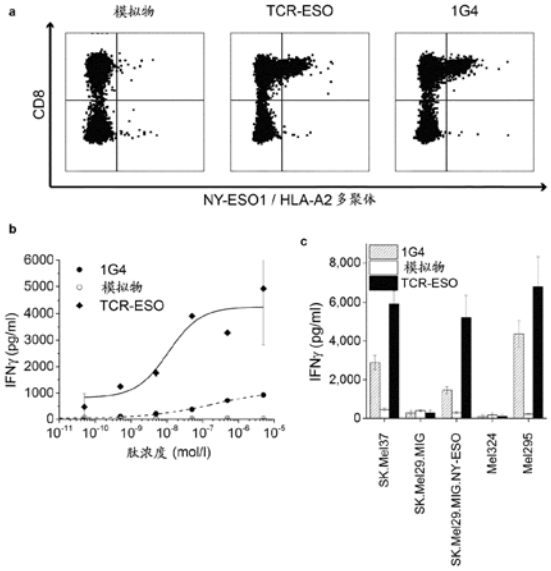
权利要求书2页 说明书15页
序列表70页 附图5页

(54)发明名称

# 针对抗原NY-ESO-1的MHCI和MHCII表位的癌症组合T细胞受体基因疗法

(57)摘要

本发明涉及针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法。本发明涉及免疫疗法的领域，特别是癌症的过继性T细胞疗法或T细胞受体(TCR)基因疗法。本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体α链构建体和/或TCRβ链构建体的核酸，所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1(也称为CTAG-1)的表位。本发明提供限制于来自存在于MHC I上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体，并且首次提供限制于来自存在于MHC II分子上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。本发明还提供对应于所述TCR构建体的蛋白和宿主细胞，以及这样的构建体的医学应用，特别是在增生性或病毒性疾病的诊断、预防和/或治疗中的医学应用。本发明还涉及人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠。




CN 114195883 A

1.编码TCR构建体的至少一种T细胞受体(TCR) α链构建体和/或TCR β链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸具有至少90%的序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

2.权利要求1的核酸,其中TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-DR4复合的SEQ ID:21组成的表位,其中TCR α链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-9的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选地,100%序列同一性的CDR3和/或TCR β链构建体包含与选自SEQ ID NO: 10-18的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选地,100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

3.权利要求2的核酸,

a) 其中TCR α链构建体包含含有与SEQ ID 22-30具有至少80%序列同一性的序列的可变区,其任选地由选自SEQ ID 31-39的序列编码,其中TCR α链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 40-48的任一个具有至少80%序列同一性的序列并任选由SEQ ID NO: 49-57的任一个编码,

b) 和/或其中TCR β链构建体包含含有与SEQ ID 58-66具有至少80%序列同一性的序列的可变区,其任选地由选自SEQ ID 67-75的序列编码,其中TCR β链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 76-84的任一个具有至少80%序列同一性的序列且任选地由SEQ ID NO: 85-93的任一个编码,

c) 其中TCR构建体优选地由SEQ ID NO: 94-102的任一个编码;

d) 其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体或TCR构建体优选地是适合于在选自人T细胞的宿主细胞中表达的表达载体。

4.权利要求1的核酸,其中TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-A2复合的SEQ ID:103组成的表位,其中TCR α链构建体包含与SEQ ID NO: 19具有至少90%序列同一性,优选地,100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)和/或TCR β链构建体包含与SEQ ID NO: 20具有至少90%序列同一性,优选地,100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

5.权利要求4的核酸,

a) 其中TCR α链构建体包含含有与SEQ ID 104具有至少80%序列同一性的序列的可变区,其任选地由SEQ ID 105编码,其中TCR α链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 106具有至少80%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 107编码,

b) 和/或其中TCR β链构建体包含含有与SEQ ID 108具有至少80%序列同一性的序列的可变区,其任选地由SEQ ID 109编码,其中TCR β链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 110具有至少80%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 111编码,

c) 其中TCR构建体优选地由SEQ ID NO: 112编码,

d) 其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体或TCR构建体优选地是适合于在选自人T细胞的宿主细胞中表达的表达载体。

6.一种蛋白,其由任一项前述权利要求的核酸编码。

7.一种包含任一项前述权利要求的核酸或蛋白的宿主细胞,其中宿主细胞优选地是CD4+ T细胞和核酸是权利要求2-3的任一项的核酸,或其中宿主细胞优选地是CD8+ T细胞和核酸是权利要求4-5的任一项的核酸,其中宿主细胞优选地是人细胞。

8.一种药用组合物,其包含

a) 权利要求1-5的任一项的核酸,其编码能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或

b) 权利要求6的蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或

c) 权利要求7的宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。

9.权利要求8的药用组合物,其包含权利要求2-3的任一项的核酸、由所述核酸编码的蛋白或包含所述核酸的宿主细胞。

10.权利要求8的药用组合物,其包含权利要求4-5的任一项的核酸、由所述核酸编码的蛋白或包含所述核酸的宿主细胞。

# 针对抗原NY-ESO-1的MHCI和MHCII表位的癌症组合T细胞受体基因疗法

[0001] 本申请是申请日为2016年3月11日的中国专利申请201680015622.9“针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法”的分案申请。

## 技术领域

[0002] 本发明涉及免疫疗法领域,特别是癌症的过继性T细胞疗法或T细胞受体(TCR)基因疗法。本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体α链构建体和/或TCR β链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1 (也称为CTAG-1)的表位,其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸具有至少90%的序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。本发明提供限制于来自存在于MHC I上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,和限制于来自存在于MHC II分子上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,从而使得含重组CD4+和重组CD8+ T细胞二者的组合过继性T细胞疗法成为可能。本发明还提供对应的蛋白和宿主细胞,以及这样的构建体的医学应用,特别是在增生性或病毒性疾病的诊断、预防和/或治疗中的医学应用,其中,优选地,限制于MHC I和MHC II分子的两种TCR构建体在药剂盒中提供。本发明还涉及人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠,ABabDR4小鼠。

## 背景技术

[0003] 尽管对诊断患有癌症的患者可用的诊断和治疗选项有显著的技术进步,预后通常仍然是差的并且许多患者不能被治愈。免疫疗法对诊断患有各种肿瘤的患者的有效(仍是靶向)治疗保持有前景,具有根除恶性肿瘤细胞而不损害正常组织的可能性。理论上,免疫系统的T细胞能够识别对肿瘤细胞特异性的蛋白模式并通过多种效应机制介导它们的破坏。然而,在实践中,患者的T细胞通常对肿瘤抗原是耐受的。过继性T-细胞疗法试图利用和放大患者自身T细胞的肿瘤-根除能力,然后将这些T细胞以它们有效地消除残余肿瘤,但不损害健康组织的这样一种状态返回给患者。虽然这种方法对肿瘤免疫学领域并不是新的,但在过继性T细胞疗法的临床用途中的许多缺点仍损害这种方法在癌症治疗中的全面应用。

[0004] TCR是免疫球蛋白超家族的异二聚体细胞表面蛋白,其与参与介导信号转导的CD3复合体的不变蛋白关联。TCR以αβ和γδ形式存在,其在结构上是类似的,但有截然不同的结构位置和可能有截然不同的功能。天然的异二聚体αβTCR的α和β链是跨膜蛋白,其各自包含两个细胞外结构域,一个近膜恒定结构域,和一个远膜可变结构域。每个恒定和可变结构域包括链内二硫键。可变结构域包含类似于抗体的互补决定区(CDR)的高度多态环。

[0005] 每个TCR链的可变区包含可变和连接段,和在β链的情况下也包含多样性段。每个可变区包含嵌入在框架序列中的3个CDR (互补决定区),一个是称为CDR3的高变区。存在由它们的框架,CDR1和CDR2序列,和由部分限定的CDR3序列鉴别的几种类型的α链可变(Vα)区和几种类型的β链可变(Vβ)区。独特的TRAV或TRBV号通过IMGT命名法给予Vα或Vβ。T细胞受

体特异性主要由CDR3区决定。

[0006] TCR基因疗法的使用克服了许多当前的问题。它允许配备患者的具有所需特异性的自身T细胞，并在短时间内生成足够数量的T细胞，避免它们的耗尽。TCR可被转导进入中央记忆T细胞或具有干细胞特征的T细胞，其可确保在转移时有更好的持久性和功能。TCR-基因工程T细胞可被输入由化学疗法或放射呈现淋巴细胞减少的癌症患者，允许有效的移植但抑制免疫抑制。

[0007] 基因疗法要克服的最大障碍仍然是鉴定可消灭癌症而不引起对正常组织的不需要的毒性所靶向的抗原(Restifo et al, 2012, Nature Reviews 12, 269-281)。癌症-睾丸抗原通常由睾丸和胎儿卵巢中的生殖细胞表达，但它们也由许多类型的肿瘤表达。癌症-睾丸抗原由于它们在许多肿瘤类型中的共享表达和它们在正常组织中表达的缺乏而成为最吸引人的靶标。升高针对这组抗原的特异性T细胞在癌症疗法中提出了一个好的机会。

[0008] NY-ESO蛋白构成癌症-睾丸抗原的一个亚家族，其主要，但并非排他性地在生殖系中表达。然而，它们也在各种人类癌症如黑素瘤、肺癌、滑膜肉瘤，以及头和颈癌、食管癌和膀胱癌中表达，在那里它们与恶性肿瘤相关，并且可加速恶性肿瘤。NY-ESO-1抗原在肿瘤中的这种特异性表达和不在正常的周围健康组织中表达，使得该家族的抗原对于靶向过继性T细胞转移是非常有意义的。使用具有基因工程TCR的自身T细胞靶向NY-ESO-1的最近报告显示了在47%的转移性黑素瘤患者和80%的转移性滑膜肉瘤患者中客观临床反应的证据，他们中的全部均用标准疗法大量进行过预治疗。未观察到针对正常组织的毒性(Robbins et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29, 917-924)。

[0009] 到目前为止，已对源自人患者或转基因小鼠的NY-ESO-1的MHC I限制的表位具有特异性的TCR进行了鉴定(Robbins et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29, 917-924; Linnemann et al., 2013, Nature Med. 19, 1534-1541)；并且公开了对源自人患者的NY-ESO-1的MHC II (HLA-DP4)限制的表位具有特异性的TCR (Zhao et al., 2006, J Immunother. 29(4):398-406)。

[0010] 然而，需要增加疗法的效率。在该技术领域中的缺点可涉及TCR对基因疗法的不满意的亲和力，或涉及T细胞在宿主中的不满意的效率。例如，Schietinger et al. (2010, J. Exp. Med. 207, 2469-2477)和Bos et al. (2010, Cancer Res. 70(21), 8368-8377)描述了，在小鼠模型中，CD8+细胞单独通常不足以根除肿瘤，但CD4+和CD8+T细胞的协同作用可能是需要的。

## 发明内容

[0011] 鉴于上述缺点，本发明人解决了提供能够特异性地结合肿瘤抗原例如NY-ESO-1的新的TCR构建体的问题，特别是识别分别与人MHC II或人MHC I复合的此类抗原的表位的TCR构建体。这个问题由权利要求的主题解决。

[0012] 本发明人惊奇地发现，靶向来自源自小鼠的肿瘤抗原例如NY-ESO-1的表位的TCR构建体在关于它们的亲和力和/或功能性特征(例如在响应用各个肽/MHC复合体刺激时的IFN-γ产生)方面优于源自人患者的TCR构建体。

[0013] 特别是，本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体(TCR) α链构建体和/或TCR β链构建体的核酸，所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1

(也即:CTAG-1)的表位,其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体包含互补决定区3(CDR3),其具有与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或优选100%的序列同一性。

[0014] 在本发明的上下文中,"a"被理解为意指"一个或多个",除非另外明确说明。因此,例如,如果本发明的TCR构建体包含α和β链构建体二者,如为整个发明首选的,它可由者一个或者两个核酸编码。α和β链构建体一起能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位。如同中间产物,α和β链构建体本身也是本发明的主题。

[0015] SEQ ID NO: 1-20对应于本发明鉴定的TCR的CDR3区并示于本申请的表1和2中。SEQ ID NO: 1-9对应于本发明的TCR α链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-DRA/HLA-DRB1*0401 (HLA-DR4)-,即MHC II-限制的NY-ESO-$1_{116-135}$表位(LPVPGVLLKEFTVSGNILTI, SEQ ID NO: 21),SEQ ID NO: 10-18对应于本发明的TCR β链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-DR4-限制的NY-ESO-$1_{116-135}$表位。这些是首次分离的对NY-ESO-1的HLA-DR4-限制的表位有特异性的TCR。它们源自人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠。

[0016] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-DR4复合的NY-ESO-$1_{116-135}$表位(SEQ ID NO: 21)组成的表位,其中TCR α链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-9的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的CDR3。TCR β链构建体包含与选自SEQ ID NO: 10-18的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。当然,TCR α和β链构建体以能够识别MHC分子上的表位的方式在本发明的TCR构建体中配对,特别是,如在表1中教导的。TCR α和/或β链构建体可包含在表3中示出的CDR1、CDR2和CDR3区。优选地,TCR α和/或β链构建体包含如在表1中所示的CDR3区和可变区。

[0017] TCR α链构建体可包含含有与SEQ ID 22-30具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由具有选自SEQ ID 31-39的密码子-优化的序列的核酸编码。TCR α链构建体优选地包含具有与SEQ ID NO: 40-48的任一个至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,并任选地由具有SEQ ID NO: 49-57的任一个的序列的密码子-优化的核酸编码。

[0018] 表1 从ABabDR4小鼠分离的识别NY-ESO-$1_{116-135}$的HLA-DR4限制的TCR的列表

识别NY-ESO-$1_{116-135}$的HLA-DR4限制的T细胞受体

| | T细胞受体α链 | T细胞受体β链 |
|---|---|---|
| TCR3598 | TRAV12-3 –CAMRQGGSEKLVF (SEQ ID NO: 1)– TRAJ57 | TRBV2 –CASSGQGAGTQYF (SEQ ID NO: 10)– TRBJ2-5 |
| TCR3598_2 | TRAV9-2 –CALRDSGGGADGLTF (SEQ ID NO: 2)– TRAJ45 | TRBV2 –CASSVMTGLNTEAFF (SEQ ID NO: 11)– TRBJ1-1 |
| TCR5412 | TRAV8-6 –CAVTLNRDDKIIF (SEQ ID NO: 3)– TRAJ30 | TRBV7-9 –CASSLDRPYNEQFF (SEQ ID NO: 12)– TRBJ2-1 |
| TCR5412_2 | TRAV8-6 –CAVTRNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 4)– TRAJ29 | TRBV12-3 –CASSFLASVGYEQYF (SEQ ID NO: 13)– TRBJ2-7 |
| TCR5412_3 | TRAV35 –CAGQQNSGGSNYKLTF (SEQ ID NO: 5)– TRAJ53 | TRBV18 –CASSPPLGEQYF (SEQ ID NO: 14)– TRBJ2-7 |
| TCR3600 | TRAV41 –CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 6)– TRAJ29 | TRBV2 –CASSVIYEQYF (SEQ ID NO: 15)– TRBJ2-7 |
| TCR5712 | TRAV41 –CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 7)– TRAJ29 | TRBV2 –CASSIIYEQYF (SEQ ID NO: 16)– TRBJ2-7 |
| TCR5415 | TRAV41 –CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 8)– TRAJ29 | TRBV2 –CASSVYYEQYF (SEQ ID NO: 17)– TRBJ2-7 |
| TCR5713 | TRAV5 –CAEANQAGTALIF (SEQ ID NO: 9)– TRAJ15 | TRBV2 –CASSSGLAGVTGELFF (SEQ ID NO: 18)– TRBJ2-2 |

TCR β链构建体可包含含有与SEQ ID NO: 58-66具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区，其任选地由具有选自SEQ ID NO: 67-75的序列的密码子-优化的核酸编码。TCR β链构建体优选地包含具有与SEQ ID NO: 76-84的任一个至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 85-93的任一个的密码子-优化的核酸编码。

[0019] 由在它们的可变区内或经历它们的全长的一定序列同一性限定的构建体优选地包含与限定的CDR3区(如例如在表1中所示的)具有100%同一性的各个CDR3区。

[0020] 本发明还提供单链核酸构建体，其中，例如TCR α和β链构建体由P2A元件分离。在这样的单链核酸构建体中，完整的TCR构建体可由SEQ ID NO: 94-102的任一个的核酸编码。

[0021] 本发明还涉及一种小鼠，其包含编码完整未重排的人TCR α和β基因座的核酸，并在其CD4+ T细胞上表达源自基因座的重排TCR，还表达融合至小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人HLA-DR4，其中小鼠缺乏小鼠TCR和小鼠MHC II类分子。因此，AbabDR4用具有HLA-DR4限制的CD4+ T细胞表达多样化的人TCR库。本发明的上述TCR构建体，其识别与HLA-DR4复合的NY-ESO-1表位，都源自这样的称为ABabDR4小鼠的小鼠，这也是本发明的目的。本发明还涉及这些小鼠用于制备对存在于HLA-DR4上的表位有特异性的TCR，特别是本发明的TCR构建体的用途。

[0022] 与人类不同，ABabDII小鼠或ABabDR4小鼠对人肿瘤相关抗原(TAA)，例如NY-ESO-1是不耐受的。因此，当用人TAA接种疫苗时，ABabDII小鼠生成针对那些外来抗原的有效的适应性免疫应答，包括高亲合力抗原特异性T细胞的扩增。在用合适的人TAA免疫后，可提取编码ABabDII小鼠的高亲合力TCR的遗传信息。这些TCR可随后通过逆转录病毒转导，在来自肿瘤患者的T细胞中重新表达。那些重新定向的T细胞可转移回到与肿瘤作斗争的患者中(WO2014118236的图1)。

[0023] 使用人TCR转基因小鼠，未由小鼠基因组编码的任何人肽序列因此适合于免疫并将产生具有最佳亲和力的TCR。最佳亲和力意指T细胞被限制于人自身-MHC分子并识别作为

异物的肽抗原，例如代表了非-耐受库。通过使用肽/MHC多聚体，转基因小鼠的特异性T细胞可被分选，例如通过单细胞PCR分离人TCR，为有效表达优化TCR，同时避免与内源性TCR错配并用来用病毒载体转导患者的T细胞(Uckert et al., 2009, Cancer Immunol Immunother 58, 809-22; Kammertoens et al., 2009, Eur J Immunol 39, 2345-53。

[0024] 本发明的上述TCR构建体源自人TCR基因座和人MHC (特别是HLA-DR4)的转基因小鼠，即ABabDR4小鼠。“源自”意欲指TCR构建体(或各自的α/β链构建体)的至少CDR3序列，优选地，可变区与在以下实施例中由小鼠TCR提供的序列相同或与以下实施例中小鼠TCR提供的序列具有以上限定的序列同一性水平。可能的是，但不需要，核酸在物理上源自(如通过PCR)编码小鼠TCR的核酸。如在其它地方详细描述的，修饰是可能的。

[0025] 在ABabDII小鼠中的CD8+ T细胞带有人T细胞受体(TCR)，其识别由人MHC I类分子呈递的抗原，HLA-A*0201 (HLA-A2) (Li et al., 2010, Nature Medicine 16, 1029-34)。识别限制于HLA-A2的NY-ESO-1表位且源自ABabDII小鼠的TCR先前已被描述(Linnemann et al., Nature Medicine 19, 1534-1541)。本发明提供识别限制于HLA-A2的NY-ESO-1表位(SEQ ID NO: 103)和源自ABabDII小鼠的TCR，其显示在功能上优于源自人患者的各个TCR，TCR 1G4。

[0026] 表2 从ABabDII小鼠分离的识别NY-ESO-$1_{157-165}$的TCR-ESO序列

| 识别NY-ESO-$1_{157-165}$的HLA-A2限制的TCR-ESO | |
|---|---|
| T细胞受体α链 | T细胞受体β链 |
| TRAV25 –CAGEGNYGQNFVF (SEQ ID NO: 19)– TRAJ26 | TRBV12-4 –CASNIAGGYNEQFF (SEQ ID NO: 20)– TRBJ2-1 |

因此，本发明还提供能够识别与MHC I (特别是HLA-A2)组合的NY-ESO-1表位的TCR构建体。SEQ ID NO: 19对应于本发明的TCR α链构建体的CDR3区，其能够识别HLA-A2-，即MHC I-限制的NY-ESO-$1_{157-165}$表位(SLLMWITQC, SEQ ID NO: 103)，SEQ ID NO: 20对应于本发明的TCR β链构建体的CDR3区，其能够识别HLA-A2限制的NY-ESO-$1_{157-165}$表位。令人惊奇地发现，由本发明提供的这种TCR具有如下所示的比先前已从人分离的其它TCR更高的亲和力。

[0027] 这种TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-A2复合的SEQ ID NO: 103组成的表位，其中TCR α链构建体包含具有与SEQ ID NO: 19至少90%序列同一性，优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)和/或TCR β链构建体包含具有与SEQ ID NO: 20至少90%序列同一性，优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

[0028] 所述TCR α链构建体可包含含有与SEQ ID 104具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区，其任选地由SEQ ID 105的密码子-优化的核酸编码。TCR α链构建体可包含与SEQ ID NO: 106具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列，并任选地由SEQ ID NO: 107的密码子-优化的核酸编码。

[0029] 所述TCR β链构建体可包含含有与SEQ ID 106具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区，其任选地由SEQ ID 108的密码子-优化的核酸编码。TCR β链构建体可包含与SEQ ID NO: 109具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列，其任选地由SEQ ID NO: 110的密码子-优化的核酸编码。

[0030] TCR构建体可包含示于表3的CDR1、CDR2和CDR3区。TCR构建体也可包含于表2中所

示的CDR3区和可变区。

[0031] 表3 本发明的TCR构建体的CDR1、CDR2和CDR3

| | 互补决定区 | | |
|---|---|---|---|
| | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
| TCR3598, α链 | SEQ ID NO 22的49-54 | SEQ ID NO 22的72-76 | SEQ ID NO 22的111-123 |
| TCR3598_2, α链 | SEQ ID NO 23的46-51 | SEQ ID NO 23的69-74 | SEQ ID NO 23的109-123 |
| TCR5412, α链 | SEQ ID NO 24的46-51 | SEQ ID NO 24的69-75 | SEQ ID NO 24的110-122 |
| TCR5412_2, α链 | SEQ ID NO 25的46-51 | SEQ ID NO 25的69-75 | SEQ ID NO 25的110-123 |
| TCR5412_3, α链 | SEQ ID NO 26的45-49 | SEQ ID NO 26的67-72 | SEQ ID NO 26的107-122 |
| TCR3600, α链 | SEQ ID NO 27的49-53 | SEQ ID NO 27的71-74 | SEQ ID NO 27的109-121 |
| TCR5712, α链 | SEQ ID NO 28的49-53 | SEQ ID NO 28的71-74 | SEQ ID NO 28的109-121 |
| TCR5415, α链 | SEQ ID NO 29的49-53 | SEQ ID NO 29的71-74 | SEQ ID NO 29的109-121 |
| TCR5713, α链 | SEQ ID NO 30的47-52 | SEQ ID NO 30的70-75 | SEQ ID NO 30的110-122 |
| | | | |
| TCR3598,β链 | SEQ ID NO 58的46-50 | SEQ ID NO 58的68-73 | SEQ ID NO 58的111-123 |
| TCR3598_2,β链 | SEQ ID NO 59的46-50 | SEQ ID NO 59的68-73 | SEQ ID NO 59的111-125 |
| TCR5412,β链 | SEQ ID NO 60的46-50 | SEQ ID NO 60的68-73 | SEQ ID NO 60的111-124 |
| TCR5412_2,β链 | SEQ ID NO 61的46-50 | SEQ ID NO 61的68-73 | SEQ ID NO 61的111-125 |
| TCR5412_3,β链 | SEQ ID NO 62的46-50 | SEQ ID NO 62的68-73 | SEQ ID NO 62的111-122 |
| TCR3600,β链 | SEQ ID NO 63的46-50 | SEQ ID NO 63的68-73 | SEQ ID NO 63的111-121 |
| TCR5712,β链 | SEQ ID NO 64的46-50 | SEQ ID NO 64的68-73 | SEQ ID NO 64的111-121 |
| TCR5415,β链 | SEQ ID NO 65的46-50 | SEQ ID NO 65的68-73 | SEQ ID NO 65的111-121 |
| TCR5713,β链 | SEQ ID NO 66的46-50 | SEQ ID NO 66的68-73 | SEQ ID NO 66的111-126 |
| | | | |
| TCR-ESO, α链 | SEQ ID NO 104的48-52 | SEQ ID NO 104的70-75 | SEQ ID NO 104的110-122 |
| TCR-ESO,β链 | SEQ ID NO 108的46-50 | SEQ ID NO 108的68-73 | SEQ ID NO 108的111-124 |

本发明还提供单链核酸构建体，其中，例如TCR α和β链构建体由P2A元件分离。图4提供示例性构建体。这样的TCR构建体可由SEQ ID NO: 111的核酸编码。

[0032] 以上提供的所有的核酸序列已被密码子-优化用于人细胞的表达。

[0033] 本发明的TCR α链构建体和/或TCR β链构建体或TCR构建体优选地是载体。合适的载体包括设计用于增殖和扩大，或用于表达或二者的那些，例如质粒和病毒。载体可以是适合于在宿主细胞中表达的表达载体，所述宿主细胞选自人T细胞或人T细胞前体，优选地，人T细胞例如CD8+ T细胞、CD4+ T细胞、中枢-记忆T细胞、效应子-记忆T细胞、干细胞-样T细胞。载体可以是病毒载体，例如逆转录病毒，特别是γ-逆转录病毒或慢病毒载体。合适的表达载体的实例包括示于图4的逆转录病毒载体MP71。重组表达载体包含调节序列，例如转录和翻译起始和终止密码子，其对载体被引入其中且将在其中进行本发明核酸的表达的宿主细胞类型(如细菌、真菌、植物，或动物)是特异性的。而且，本发明的载体可包括一个或多个标记基因，其允许选择转化或转染的宿主。重组表达载体可包含天然的或优选地，异源启动子，其可操作地连接于编码本发明的构建体的核苷酸序列，或连接于与编码本发明的构建体的核苷酸序列互补或与编码本发明的构建体的核苷酸序列杂交的核苷酸序列。启动子的选择包括，如强、弱、诱导型、组织-特异性和发育-特异性启动子。启动子可以是非-病毒启动子或病毒启动子。优选地，它是异源启动子，即非天然连接于人T细胞的TCR的启动子，例如长末端重复启动子，其适合于人T细胞中表达。本发明的重组表达载体可被设计用于瞬时表达、稳定表达，或者二者。同样，重组表达载体可被制备用于组成型表达或用于诱导型表达。

[0034] 本发明还提供一种蛋白，即α或β链构建体，或者优选地，包含α和β链构建体二者的TCR受体构建体，其能够特异性地结合与表位NY-ESO-$1_{116-135}$组合的HLA-DR4，或与表位NY-ESO-$1_{157-165}$组合的HLA-A2。该蛋白优选地由本发明的核酸编码。

[0035] 如本文所用的，术语“能够特异性地结合”或“识别”给定的抗原或“对给定的抗原具有特异性”，意指TCR构建体可特异性地结合和在免疫学上识别所述表位，优选NY-ESO-1，更优选具有高亲和力。例如，在与用低浓度的各表位，如NY-ESO-1表位，例如HLA-A2限制的NY-ESO-$1_{157-165}$表位或HLA-DR4-限制的NY-ESO-$1_{116-135}$表位(如约$10^{-11}$ mol/l、$10^{-10}$ mol/l、$10^{-9}$ mol/l、$10^{-8}$ mol/l、$10^{-7}$ mol/l、$10^{-6}$ mol/l、$10^{-5}$ mol/l)(但不是没有表位)或用对照肽表位脉冲的靶细胞共同培养时，如果表达TCR的T细胞分泌至少约200 pg/ml或更多(如250 pg/ml或更多、300 pg/ml或更多、400 pg/ml或更多、500 pg/ml或更多、600 pg/ml或更多、700 pg/ml或更多、1000 pg ml或更多、2,000 pg/ml或更多、2,500 pg/ml或更多、5,000 pg/ml或更多)的干扰素γ (IFN-γ)，则TCR可被认为是“能够特异性地结合”NY-ESO-1。备选地或另外地，在与用低浓度的适宜的肽脉冲的靶细胞共同培养后，如果表达TCR的T细胞分泌IFN-γ的未转导背景水平的至少两倍的IFN-γ时，则TCR可被认为对NY-ESO-1表位具有“抗原特异性”。如上所述的这样的“特异性”可- 例如 - 用ELISA分析。

[0036] 亲和力可通过技术人员熟知的方法，例如通过BiaCore分析。100μM或更高，更优选10μM或更高的TCR亲和力或T细胞亲合力被认为是高亲和力的。

[0037] 基于由本发明提供的限定的CDR3和可变区序列，进行TCR序列的亲和力成熟是可能的(Chervin et al. J Immunol Methods. 2008; 339(2): 175-84); Robbins et al. J Immunol. 2008; 180: 6116-31)。非-同义核苷酸取代，其导致CDR3序列中的氨基酸改变，可导致TCR对靶抗原的亲和力提高。此外，在可变TRA和TRB区的其它部分中的TCR序列变化可改变TCR对肽-MHC复合体的亲和力。这可增加TCR对肽-MHC的总亲和力，但包含非特异性识别和增加的交叉反应性的风险(Linette et al. Blood. 2013;122(6):863-72)。优选地，从提供的特异性序列变化的TCR保留对于提供的靶抗原的排他特异性，即它们不是交叉反应性的，最重要的是它们对人自身-肽不具有交叉反应性。TCR的潜在的交叉反应性可针对在具有正确的MHC等位基因的细胞上加载的已知自身-肽进行测试(Morgan et al., 2013, J. Immunother. 36, 133-151)。因此，优选地，表达本发明的TCR构建体的T细胞的过继性转移对健康组织没有显著的负面作用。

[0038] 本发明的TCR α和/或β链构建体可包含对应于其天然的配对物的所有的特征或结构域，但这不是必需的。优选地，TCR α和/或β链构建体包含至少可变区，或可变和恒定区，例如，具有与人可变或恒定TCR区至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%序列同一性的可变和/或恒定区。对于过继性TCR疗法，优选TCR构建体包含含有可变、恒定和跨膜区的全长TCR α和β链。TCR构建体优选地具有基本上或完全的人源以最大限度地减少免疫原性。然而，为防止与内源性TCR链配对，本发明的构建体与人序列比较，优选地包含一个或多个，如1-5、1-10或1-20个氨基酸交换、插入或缺失，如提供另外的半胱氨酸以便能够形成另外的二硫键(Sommermeyer et al., 2010, J. Immunol. 184, 6223-31)。为此，TCR α和β链构建体的恒定区也可以是鼠恒定区。

[0039] 所述构建体也可以是嵌段抗原受体，或其部分，其中，例如人TCR可变区可连接于不同的免疫球蛋白恒定结构域，例如IgG恒定结构域，或能够特异性地结合抗原例如NY-

ESO-1的抗体结构域。

[0040] 单链构建体(scTCR)以及异二聚体TCR构建体被包括在内。scTCR可包含第一个TCR链构建体(如α链)的可变区和整个(全长)第二个TCR链(如β链),或反之亦然。而且,scTCR可任选地含一个或多个接头,其将两个或更多个多肽连接在一起。接头可以是例如将两个如本文描述的单链连接在一起的肽。本发明的这样一种scTCR也被提供,其融合于细胞因子,如人细胞因子,例如IL-2、IL-7或IL-15。

[0041] 根据本发明的TCR构建体也可以多聚体复合体的形式提供,其包含至少两个scTCR分子,其中所述scTCR分子各自融合于至少一个生物素部分,和其中所述scTCRs通过生物素-链霉抗生物素相互作用互相连接,以允许所述多聚体复合体形成。还提供高级多聚体复合体,其包含两个以上,如4个本发明的scTCR。

[0042] 本发明的TCR构建体可被修饰以包含可检测的标记,例如,放射性同位素、荧光团(如异硫氰酸荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE))、酶(如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶),和颗粒(如金粒或磁性颗粒)。

[0043] 本发明还提供包含本发明的核酸或蛋白的宿主细胞。宿主细胞可以是真核细胞,如植物、动物、真菌,或藻类,或可以是原核细胞,如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体,如人中分离的。宿主细胞可以是粘附细胞或悬浮的细胞,即在悬液中生长的细胞。为了产生重组TCR、多肽或蛋白的目的,宿主细胞优选地是哺乳动物细胞。最优选地,宿主细胞是人细胞。虽然宿主细胞可具有任何细胞类型,可源自任何类型的组织,并可具有任何发育阶段,宿主细胞优选地是外周血白细胞(PBL)或外周血单核细胞(PBMC)。更优选地,宿主细胞是T细胞或T细胞前体,特别是,人T细胞。T细胞可以是任何T细胞,例如培养的T细胞,例如原代T细胞,或来自培养的T细胞系的T细胞,例如Jurkat,SupT1等,或从哺乳动物获得的T细胞,优选地,它是来自人患者的T细胞或T细胞前体。T细胞可从许多来源,例如血、骨髓、淋巴结、胸腺,或其它组织或液体获得。T细胞也可被富集或纯化。优选地,T细胞是人T细胞。更优选地,T细胞是从人,如人患者分离的T细胞。T细胞可以是任何类型的T细胞并可具有任何发育阶段,包括但不限于,CD4+和/或CD8+、CD4+辅助T细胞,如Th1和Th2细胞、CD8+ T细胞(如细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润细胞(TILs)、效应细胞、中枢效应细胞、记忆T细胞、幼稚T细胞等,优选中枢-记忆T细胞。

[0044] 优选地,宿主细胞是人CD4-阳性T细胞,其中本发明的TCR构建体被限制于MHC II表位,或人CD8-阳性T细胞,其中本发明的TCR构建体被限制于MHC I表位。

[0045] 本发明还提供一种药用组合物,其包含

a) 核酸,优选地,表达载体,其适合于在人T细胞中表达,编码本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,或

b) 包含本发明的TCR构建体的蛋白,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,或

c) 本发明的宿主细胞,如人T细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。

[0046] 在一个优选的实施方案中,用于药用组合物的本发明的TCR构建体是如本文公开的、能够识别限制于HLA-DR4的表位的TCR构建体。

[0047] 备选地,TCR构建体是如本文公开的、能够识别限制于HLA-A02的表位的本发明的

TCR构建体。

[0048] 本发明还提供一种优选地用于医学,特别是用于治疗人患者的药剂盒,其包含,作为第一组分

a) 核酸,优选地,表达载体,编码能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

b) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

c) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,

和

i) 核酸,优选地,表达载体,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体。

[0049] 所述限定的抗原优选地是选自癌症-睾丸-抗原例如NY-ESO-1的肿瘤-相关或肿瘤-特异性抗原。特别是,表位分别是SEQ ID NO: 21 (HLA-DR4-限制)和103 (HLA-A02-限制)的表位。备选地,抗原可以是体细胞突变抗原、病毒抗原、肿瘤驱动抗原(tumor driving antigen)、肿瘤-相关抗原、分化抗原如癌症-睾丸抗原。优选地,TCR构建体是人TCR,基本上人TCR,如上所述,或源自人TCR,如源自如上所述的人源化小鼠。

[0050] 到目前为止,过继性T细胞转移至人只专注于给予CD8+或者CD4+ T细胞。然而,本发明人已提供在人中进行过继性T细胞疗法的方法,其包括具有对限定的肿瘤相关抗原NY-ESO-1有特异性的TCR构建体的CD8+和CD4+ T细胞的转移,其允许两种细胞类型的合作。备选地,编码所述TCR构建体的核酸或各个蛋白也可被用来转移所需特异性至患者的内源性T细胞。CD4+细胞,如通过分泌细胞因子例如IFN-γ和IL-2,可促进CD8+细胞募集至肿瘤并发挥细胞溶解的功能。这能够更有效地消除肿瘤细胞,和退化或优选地消除肿瘤。优选没有复发。

[0051] 特别是,本发明提供如上所述的药剂盒,其包含所述药用组合物,所述药用组合物含有,作为第一组分,

a) 核酸,优选地,表达载体,其适合于在人T细胞中表达,编码本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,并包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,

b) 蛋白,其包含本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,且包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

c) 本发明的宿主细胞,如人T细胞,其表达TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,且包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区。

[0052] 所述药剂盒优选地包含作为第二组分的药用组合物,其包含

i) 核酸,优选地,表达载体,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区。

[0053] 本发明的药剂盒的组分可被配制用于同时给予或以任何顺序给予。所述组分也可重复给予。Tran et al. (Science, 2014年5月9日;344 (6184): 641-5)描述了一种可能的给药方案。

[0054] 可用于本发明的药学上可接受的载体或稀释剂的实例包括稳定剂例如SPGA、碳水化合物(如山梨醇、甘露醇、淀粉、蔗糖、葡萄糖、右旋糖酐),蛋白例如白蛋白或酪蛋白,包含蛋白的试剂例如牛血清或脱脂乳和缓冲剂(如磷酸盐缓冲液例如磷酸盐缓冲盐水)。

[0055] 本发明的药用组合物或本发明的药剂盒可被用于诊断、预防和/或治疗疾病,例如增生性、感染性或病毒性疾病。疾病优选地为肿瘤疾病,例如良性或恶性肿瘤疾病。在一个优选的实施方案中,增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1,和TCR构建体能够识别来自NY-ESO-1的至少一个表位。优选地,疾病被治疗。得病的风险的减少也被认为是预防疾病,优选地,经治疗的受试者的风险被减少至低于在比较人群中的正常水平,优选地,风险被减少至少10%、至少25%、至少50%或至少75%,或100%。

[0056] 本发明还提供一种治疗罹患如上面指定的疾病,特别是,肿瘤或肿瘤疾病的受试者的方法,其包括给予本发明的核酸、蛋白或宿主细胞。优选地,受试者是需要这样的治疗的受试者,即患者。在优选的实施方案中,受试者是哺乳动物受试者,优选罹患肿瘤或肿瘤疾病的人患者。活性剂以有效量给予。

[0057] 在本发明的上下文中,术语“肿瘤”或“肿瘤疾病”表示选自黑素瘤、肝细胞癌、肝内和肝外胆血管细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌以及未分化的头、颈、肺或食管癌、直肠结肠癌、软骨肉瘤、骨肉瘤、成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤、头或颈的非-鳞状细胞癌、卵巢肿瘤、淋巴瘤、急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性和慢性骨髓性白血病、膀胱癌、前列腺癌、胰腺腺癌、乳腺癌和胃癌的疾病。表达NY-ESO-1的肿瘤优选地选自黑素瘤、肺癌、滑膜肉瘤,和头颈癌、食管癌和膀胱癌。

[0058] 本发明的一个优选的医学用途涉及免疫疗法,优选过继性T细胞疗法。本发明的产品和方法特别可用于过继性T细胞疗法的情况。给予本发明的化合物可例如包括给予,例如输注本发明的T细胞至所述患者。优选这样的T细胞是用本发明的核酸体外转导的患者的自体T细胞。

[0059] 备选地,患者也可给予本发明的核酸,特别是表达载体,用于T细胞体内转导。

[0060] 本发明的蛋白TCR构建体还可例如用于发现受试者是否表达NY-ESO-1,且特别是,是否是根据SEQ ID NO: 21的表位的诊断目的。为此,这样的构建体优选被标记以便于检

测。优选地，在HLA-DR4上呈递所述表位的患者通过本发明的过继性T细胞疗法治疗。

[0061] 本发明还涉及一种制备本发明的宿主细胞的方法，其包括引入编码能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体的表达载体至合适的宿主细胞，优选地，从患者分离的人T细胞中。

## 附图说明

[0062] 本发明在以下实施例中参考附图和序列得到进一步的说明，然而并不限于此。为了本发明的目的，在此引用的所有参考文献通过引用以其整体结合到本文中。

[0063] 图1 得自ABabDII小鼠的NY-ESO157-特异性TCR-ESO与患者-衍生的TCR 1G4的功能比较. (a) 得自人供体的PBMC用ABabDII-衍生的TCR-ESO或人-衍生的TCR 1G4转导并用NY-ESO157-HLA-A2-特异性多聚体染色。门控CD3+细胞。(b) T2细胞用递增量的NY-ESO157天然的肽脉冲并与TCR-转导的T细胞共培养。(c) 通过TCR-转导的T细胞与不同的肿瘤细胞系(SK.Mel37: HLA-A2+/NY-ESO+,SK.Mel29.MiG: HLA-A2+/NY-ESO-,SK.Mel29.MiG.NY-ESO: HLA-A2+/NY-ESO+,Mel324: HLA-A2+/NY-ESO-,Mel295;HLA-A2+/NY-ESO+)共培养后生产IFNγ。b和c中的图表示测定内重复的平均数± s.d。

[0064] 图2 对于整个TCRαβ基因座和对于融合于小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人MHC II类分子HLA-DR4，ABabDR4小鼠是转基因的。ABabDR4小鼠对于小鼠TCR和小鼠MHC II类分子是缺乏的。因此，AbabDR4用具有HLA-DR4限制的CD4 T细胞表达多样化的人TCR库。

[0065] 图3 得自用NY-ESO-1 DNA免疫的ABabDR4小鼠的外周血白细胞用抗-CD3/CD28 dynabead、不相关的肽，或$NY\text{-}ESO_{116\text{-}135}$再刺激过夜并对IFNγ细胞内染色。对淋巴细胞和CD3阳性细胞门控标绘的细胞。

[0066] 图4 逆转录病毒TCR-载体MP71的结构示意图(Linnemann et al., 2013, Nature Medicine 19, 1534-1541)。

[0067] 图5 TCR-缺乏和表达CD4的Jurkat细胞用NY-ESO-1-反应性TCR转导并用$NY\text{-}ESO\text{-}1_{116\text{-}135}$/DR4-四聚体(NY-ESO-1 Tet)或CLIP/DR4-四聚体(CLIP Tet)作为对照染色。

[0068] 图6 来自人PBMC的TCR-转导的或非-转导的(对照) CD4+ T细胞与天然表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1的不同的黑素瘤细胞系共培养并对IFNγ进行细胞内染色。显示的百分比是指转导的CD4+ T细胞(TCR-转导的样品)或总CD4+ T细胞(非-转导的样品)。显示了重复的平均值与标准偏差。通过流式细胞术分析所有黑素瘤细胞系的HLA-DR表达。

[0069] 图7 ABabDR4小鼠-衍生的但并非人-衍生的$NY\text{-}ESO\text{-}1_{116\text{-}135}$-反应性TCR识别表达HLA-DR4/NY-ESO-1的黑素瘤细胞系。用源自ABabDR4小鼠(3600、5712、3598_2)或源自健康人供体(NY1、NY2、NY3)的$NY\text{-}ESO\text{-}1_{116\text{-}135}$-反应性TCR转导的CD4 T细胞与IFNγ-预处理的表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1的黑素瘤细胞系共同培养。加入$NY\text{-}ESO\text{-}1_{116\text{-}135}$肽(NY116)作为阳性对照。培养过夜后，在上清液中测定IFNγ。显示了测定内重复的平均值与标准偏差。通过流式细胞术分析所有黑素瘤细胞系的HLA-DR表达。

[0070] 图8 用NY-ESO-1-反应性TCR转导的CD8和CD4 T细胞在肿瘤细胞杀伤中显示出协作效应。TCR-ESO-转导的CD8 T细胞和/或TCR3598_2-转导的CD4 T细胞与CFSE-标记的黑素瘤细胞系FM-3一起培养，所述黑素瘤细胞系FM-3用$NY\text{-}ESO\text{-}1_{116\text{-}135}$和$NY\text{-}ESO\text{-}1_{157\text{-}165}$肽载荷(低CFSE荧光)和未载荷(高CFSE荧光)。CFSE-标记的靶和对照细胞以1:1的比例，各$8x10^4$个

细胞培养。TCR-转导的CD8和CD4 T细胞数各自是$6x10^4$。培养过夜后，FM-3的细胞数通过流式细胞术测量。(A) 与TCR-转导的T细胞一起培养后的FM-3细胞的代表性直方图被示出。数目表示NY-ESO-1肽-载荷的FM-3细胞的百分比(小箭头)。(B) 条形图表明如A中所示通过杀伤靶细胞测定的TCR-转导的CD4和/或CD8 T细胞的细胞毒性。显示了测定内重复的平均值与标准偏差。

## 具体实施方式

[0071] 编码TCR构建体的至少一种T细胞受体(TCR) α链构建体和/或TCR β链构建体的核酸，所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位，其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸具有至少90%的序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

[0072] 实施方案1的核酸，其中TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-DR4复合的SEQ ID: 21组成的表位，其中TCR α链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-9的氨基酸具有至少90%序列同一性，优选地，100%序列同一性的CDR3和/或TCR β链构建体包含与选自SEQ ID NO: 10-18的氨基酸具有至少90%序列同一性，优选地，100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

[0073] 实施方案2的核酸，

a) 其中TCR α链构建体包含含有与SEQ ID 22-30具有至少80%序列同一性的序列的可变区，其任选地由选自SEQ ID 31-39的序列编码，其中TCR α链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 40-48的任一个具有至少80%序列同一性的序列并任选由SEQ ID NO: 49-57的任一个编码，

b) 和/或其中TCR β链构建体包含含有与SEQ ID 58-66具有至少80%序列同一性的序列的可变区，其任选地由选自SEQ ID 67-75的序列编码，其中TCR β链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 76-84的任一个具有至少80%序列同一性的序列且任选地由SEQ ID NO: 85-93的任一个编码，

c) 其中TCR构建体优选地由SEQ ID NO: 94-102的任一个编码；

d) 其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体或TCR构建体优选地是适合于在选自人T细胞的宿主细胞中表达的表达载体。

[0074] 实施方案1的核酸，其中TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-A2复合的SEQ ID: 103组成的表位，其中TCR α链构建体包含与SEQ ID NO: 19具有至少90%序列同一性，优选地，100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)和/或TCR β链构建体包含与SEQ ID NO: 20具有至少90%序列同一性，优选地，100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

[0075] 实施方案4的核酸，

a) 其中TCR α链构建体包含含有与SEQ ID 104具有至少80%序列同一性的序列的可变区，其任选地由SEQ ID 105编码，其中TCR α链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 106具有至少80%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 107编码，

b) 和/或其中TCR β链构建体包含含有与SEQ ID 108具有至少80%序列同一性的序列的可变区，其任选地由SEQ ID 109编码，其中TCR β链构建体优选地包含与SEQ ID NO: 110具有至少80%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 111编码，

c) 其中TCR构建体优选地由SEQ ID NO: 112编码，

d) 其中TCR α链构建体和/或TCR β链构建体或TCR构建体优选地是适合于在选自人T细胞的宿主细胞中表达的表达载体。

[0076] 一种蛋白,其由任一项前述实施方案的核酸编码。

[0077] 一种包含任一项前述实施方案的核酸或蛋白的宿主细胞,其中宿主细胞优选地是CD4+ T细胞和核酸是实施方案2-3的任一项的核酸,或其中宿主细胞优选地是CD8+ T细胞和核酸是实施方案4-5的任一项的核酸,其中宿主细胞优选地是人细胞。

[0078] 一种药用组合物,其包含

a) 实施方案1-5的任一项的核酸,其编码能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或

b) 实施方案6的蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或

c) 实施方案7的宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。

[0079] 实施方案8的药用组合物,其包含实施方案2-3的任一项的核酸、由所述核酸编码的蛋白或包含所述核酸的宿主细胞。

[0080] 实施方案8的药用组合物,其包含实施方案4-5的任一项的核酸、由所述核酸编码的蛋白或包含所述核酸的宿主细胞。

[0081] 一种用于医学的药剂盒,其包含,作为第一组分

a) 核酸,其编码能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

b) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

c) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,

和

i) 核酸,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,

其中所述限定的抗原优选地是选自癌症-睾丸-抗原例如NY-ESO-1的肿瘤-相关的或肿瘤-特异性的抗原。

[0082] 实施方案11的药剂盒,其包含作为第一组分的实施方案9的药用组合物,和优选地,作为第二组分的实施方案10的药用组合物,其中两种组分被配制用于同时给予或以任何顺序给予。

[0083] 实施方案8-10的任一项的药用组合物或实施方案11或12的任一项的药剂盒,其用于增生性或病毒性疾病,优选良性或恶性肿瘤疾病的诊断、预防和/或治疗,其中增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1。

[0084] 实施方案13中使用的药用组合物或药剂盒,其用于免疫疗法,优选地,用于过继性T细胞疗法或TCR基因疗法。

[0085] 一种小鼠,其包含编码完整未重排的人TCR α和β基因座的核酸,并在其CD4+ T细胞上表达源自所述基因座的重排TCR,还表达融合至小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人HLA-DR4,其中所述小鼠缺乏小鼠TCR和小鼠MHC II类分子。

## 实施例

[0086] 实施例1 -在ABabDII小鼠中对NY-ESO-$1_{157-165}$特异性的HLA-A02-限制的人TCR的产生

如在Li et al. (2010, Nature Medicine 16, 1029-1034)中所述产生ABabDII小鼠。对NY-ESO-$1_{157-165}$特异性的大量CD8+群从接种疫苗的小鼠分离并按照在Linnemann et al. (2013, Nature Medicine 19, 1534-1541)中公开的方案,通过TCR基因捕获分析。

[0087] 产生如表2中所示的和通过根据SEQ ID NO:18和19的CDR3序列表征的TCR-ESO。

[0088] 用于全长构建体的最佳序列在SEQ ID NO: 106/107和SEQ ID NO: 110/111中提供。SEQ ID NO: 112对应于下文所用的单链核酸构建体。

[0089] 实施例2 - HLA-A02-限制的人TCR的功能分析

得自ABabDII小鼠的NY-$ESO_{157-165}$-特异性TCR-ESO,如实施例1中生成的,与黑素瘤患者-衍生的TCR 1G4比较(Chen, et al., 2005, J. Exp. Med. 201, 1243-55)。两种TCR识别表位157-165 (SEQ ID NO: 103)。TCR在来自人供体的PBMC的人T细胞中表达(图1a)。用ABabDII-衍生的TCR-ESO转导的T细胞证实增加的抗原敏感性并在识别肽-荷载的T2细胞时诱导比用人-衍生的TCR 1G4转导的T细胞更高的最大IFNγ水平(图1b)。此外,TCR-ESO-转导的人T细胞在与表达HLA-$A2^{+}$癌细胞的NY-ESO共同培养后产生比1G4-转导的T细胞更多的IFNγ (图1c)。

[0090] 与从人供体分离的TCR比较,得自ABabDII小鼠的TCR令人吃惊地显示卓越的功能活性。

[0091] 实施例3 -在ABabDR4小鼠中对NY-ESO-$1_{116-135}$特异性的HLA-DR4-限制的人TCR的产生

针对NY-ESO-1的HLA-DR4-限制的TCR在人TCR基因座/HLA-DRA-IE/HLA-DRB1*0401-IE转基因(ABabDR4)小鼠中饲养(图2)。这些小鼠通过使HLA-DRA-IE/HLA-DRB1*0401-IE转基因小鼠(Ito et al., 1996, J Exp Med 183(6): 2635-2644)与人TCR基因座转基因小鼠(Li et al., 2010, Nat. Medicine 16(9):1029-1034)杂交来生成。这个模型的优点是在ABabDR4小鼠中的T细胞表达多样化的人TCR库,但不能经受对在其中人和小鼠序列彼此不同的区域中的人肿瘤抗原的耐受机制。本发明人发现用NY-ESO-1免疫ABabDR4小鼠导致在人类中不能发现的高亲和力TCR的生成。由于HLA-DR4-IE作为独有的MHC II类限制分子,免疫ABabDR4小鼠生成识别具有HLA-DR4限制的免疫抗原的CD4+ T细胞。

[0092] 在用NY-ESO-$1_{116-135}$肽或全长NY-ESO-1 DNA接种后,从ABabDR4小鼠生成对与HLA-DR4组合的NY-ESO-$1_{116-135}$肽有特异性的TCR。对NY-ESO-$1_{116-135}$特异性的大量CD4+群被分离和TCR链通过cDNA末端的5'快速扩增来提取。图3显示来自用抗-CD3/CD28 dynabead、不相关的肽或NY-$ESO_{116-135}$再刺激过夜的ABabDR4小鼠的外周血白细胞的特异性活性,如通过

IFNγ的生产所证明的。

[0093] 生成通过根据SEQ ID NO:1和10、2和11、3和12、4和13、5和14、6和15、7和16、8和17和9和18的CDR3序列表征的TCR，如表1中所示。本发明因此提供对于NY-ESO-1的第一个HLA-DR4限制的人TCR。

[0094] 用于全长构建体的最优序列在SEQ ID NO: 40-48/49-57和SEQ ID NO: 76-84/85-93中提供。SEQ ID NO: 94-102对应于用于以下实验的单链核酸构建体。

[0095] 实施例4 -HLA-DR4-限制的人TCR的功能分析

为证实分离的TCR赋予对相关肽/MHC复合体的特异性结合，TCR-缺乏和表达CD4的Jurkat细胞用如在实施例3中制备的NY-ESO-1-反应性TCR转导，并用NY-ESO-$1_{116-135}$/DR4-四聚体(NY-ESO-1 Tet)或CLIP/DR4-四聚体(CLIP Tet)作为对照染色(TCR3598、TCR3600和TCR5412的数据在图5中显示)。特异性被证实。

[0096] 分离的TCR也赋予针对表达NY-ESO-1的细胞的功能活性。这被与天然表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1和对IFNγ细胞内染色的不同黑素瘤细胞系共同培养的来自人PBMC的TCR-转导的或非-转导(对照) CD4+ T细胞证明(TCR3598、TCR3600和TCR5412的数据在图6中显示)。

[0097] TCR5412的转移导致IFN-γ CD4+细胞的更高比例。因此，包含SEQ ID NO:3和12的CDR3序列的TCR构建体在本发明的情况中是特别优选的。

[0098] 实施例5 -对NY-ESO-1表位特异性的CD4+和CD8+ T细胞的组合的过继性T细胞转移

对NY-ESO-1特异性的MHC I和MHC II限制的TCR的组合应用在癌症的过继性T细胞疗法的小鼠模型中进行试验。NY-ESO-1和HLA-A2阳性肿瘤细胞系在HLA-DR4-IExRag-/-小鼠中移植，并用MHC I-限制的TCR转导的鼠CD8 T细胞或者用MHC II-限制的TCR转导的鼠CD4 T细胞或者二者的混合物治疗。随时间的推移监测接受者小鼠的肿瘤排斥反应和复发。对于用MHC I和MHC II限制的TCR二者治疗，期望没有复发。

序列表

<110> 马克思-德布鲁克-分子医学中心亥姆霍兹联合会

<120> 针对抗原NY-ESO-1的MHCI和MHCII表位的癌症组合T细胞受体基因疗法

<130> MDC15875EP

<160> 112

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3598 α链CDR3

<400> 1

Cys Ala Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe
1 5 10

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3598_2 α链CDR3

<400> 2

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

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5412 α链CDR3

<400> 3

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

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5412_2 α链CDR3
<400> 4
Cys Ala Val Thr Arg Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5412_3
<400> 5
Cys Ala Gly Gln Gln Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe
1 5 10 15
<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR3600 α链CDR3
<400> 6
Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5712 α链CDR3
<400> 7
Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10
<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5415 α链CDR3
<400> 8
Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe

1 5 10

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5713 α链CDR3

<400> 9

Cys Ala Glu Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3598 β链CDR3

<400> 10

Cys Ala Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3598_2 β链CDR3

<400> 11

Cys Ala Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10 15

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5412 β链CDR3

<400> 12

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 13

<211> 15

<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5412_2 β链CDR3
<400> 13
Cys Ala Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10 15
<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5412_3 β链CDR3
<400> 14
Cys Ala Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR3600 β链CDR3
<400> 15
Cys Ala Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5712 β链CDR3
<400> 16
Cys Ala Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人
<220>

<223> TCR5415 β链CDR3
<400> 17
Cys Ala Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10
<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> TCR5713 β链CDR3
<400> 18
Cys Ala Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10 15
<210> 19
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2限制的TCR-ESO α链CDR3
<400> 19
Cys Ala Gly Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe
1 5 10
<210> 20
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2限制的TCR-ESO β链CDR3
<400> 20
Cys Ala Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10
<210> 21
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135
<400> 21
Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn

1 5 10 15
Ile Leu Thr Ile
20

<210> 22
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR α链,可变区
<400> 22
Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30
Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45
Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60
Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80
Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95
Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110
Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Lys
115 120 125
Leu Thr Val Asn Pro Tyr
130

<210> 23
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR α链,可变区
<400> 23
Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Arg Thr Arg Gly Asp Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60
Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95
Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Arg
100 105 110
Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
115 120 125
Leu Ile Ile Gln Pro Tyr
130

<210> 24
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR α链，可变区
<400> 24
Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60
Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65 70 75 80
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
85 90 95
Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110
Thr Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu

115 120 125

His Ile Leu Pro Asn
130

<210> 25
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR α链，可变区
<400> 25

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60
Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65 70 75 80
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
85 90 95
Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110
Thr Arg Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Ser Val Ile Ala Asn
130

<210> 26
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR α链，可变区
<400> 26

Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp
1 5 10 15

Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln
20 25 30
Glu Gly Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn
35 40 45
Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
50 55 60
Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr
65 70 75 80
Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala
85 90 95
Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Gln Gln Asn
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu
115 120 125
Thr Val Asn Pro Asn
130

<210> 27

<211> 132

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR α链，可变区

<400> 27

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
20 25 30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
35 40 45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
50 55 60
Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65 70 75 80
Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
85 90 95
Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
100 105 110
Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser

115 120 125
Val Ile Ala Asn
130
<210> 28
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR α链，可变区
<400> 28
Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
20 25 30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
35 40 45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
50 55 60
Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65 70 75 80
Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
85 90 95
Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
100 105 110
Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
115 120 125
Val Ile Ala Asn
130
<210> 29
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人
<400> 29
Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
20 25 30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser

35 40 45

Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
50 55 60

Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65 70 75 80

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

Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
100 105 110

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

Val Ile Ala Asn
130

<210> 30

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR α链，可变区

<400> 30

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
115 120 125

Ser Val Ser Ser Asn
130

<210> 31
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR α链
，可变区
<400> 31
atgatgaaat ccttgagagt tttactggtg atcctgtggc ttcagttaag ctgggtttgg 60
agccaacaga aggaggtgga gcaggatcct ggaccactca gtgttccaga gggagccatt 120
gtttctctca actgcactta cagcaacagt gcttttcaat acttcatgtg gtacagacag 180
tattccagaa aaggccctga gttgctgatg tacacatact ccagtggtaa caaagaagat 240
ggaaggttta cagcacaggt cgataaatcc agcaagtata tctccttgtt catcagagac 300
tcacagccca gtgattcagc cacctacctc tgtgcaatga ggcagggcgg atctgaaaag 360
ctggtctttg gaaagggaac gaaactgaca gtaaacccat 400
<210> 32
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR α链
，可变区
<400> 32
atgaactact ctcccggcct ggtgtctctg attctgctgc tgctgggccg gaccagaggc 60
gattctgtga cccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccatc 120
aattgcacct acaccgccac cggctacccc agcctgtttt ggtacgtgca gtaccccggc 180
gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc 240
ttcgaggcca cctaccggaa agagacaacc agcttccacc tggaaaaggg cagcgtgcag 300
gtgtccgact ccgccgtgta tttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc 360
ctgacctttg gcaagggcac acacctgatc atccagccct 400
<210> 33
<211> 397
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR α链
，可变区
<400> 33
atgctcctgc tgctggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagagcc 60

cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
cggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc acctgagaaa gcccagcgtg 300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgc gccgtgaccc tgaaccggga cgacaagatc 360
atcttcggca agggcaccag actgcacatc ctgccca 397

<210> 34
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR α链，可变区
<400> 34

atgctcctgc tgctggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagggcc 60
cagtctgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
cggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc atctgcggaa gcccagcgtg 300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgt gccgtgaccc ggaactccgg caacacccct 360
ctggtgtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca 400

<210> 35
<211> 397
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR α链，可变区
<400> 35

atgctgctgg aacatctgct gatcatcctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag 60
cagctgaatc agagccccca gagcatgttc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac 120
tgcaccagca gcagcatctt caatacctgg ctgtggtaca agcaggaccc cggcgaagga 180
cccgtgctgc tgatcgccct gtacaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggctgaca 240
gcccagttcg gcattacccg gaaggacagc ttcctgaaca tcagcgcctc catccccagc 300
gacgtgggca tctatttctg cgccggacag cagaactccg gcggctccaa ctacaagctg 360
accttcggca agggcacact gctgacagtg aacccca 397

<210> 36
<211> 394
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR α链
，可变区
<400> 36
atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat 180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg 360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gcca 394
<210> 37
<211> 394
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR α链
，可变区
<400> 37
atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat 180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg 360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gcca 394
<210> 38
<211> 394
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR α链
，可变区
<400> 38
atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat 180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240

ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg 360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gcca 394

<210> 39
<211> 397
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR α链
，可变区
<400> 39

atgaagacct tcgccggctt cagcttcctg ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc 60
agaggcgagg acgtggaaca gagcctgttt ctgagcgtgc gcgagggcga cagcagcgtg 120
atcaattgca cctacaccga cagctccagc acatacctgt actggtataa gcaggaaccc 180
ggcgctggcc tgcagctgct gacctacatc ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag 240
cggctgacag tgctgctgaa caagaaggac aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc 300
cagacaggcg actccgccat ctatttctgc gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg 360
atctttggca agggcacaac actgagcgtg tccagca 397

<210> 40
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR α链
<400> 40

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30
Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45
Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60
Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80
Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95
Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Lys
115 120 125
Leu Thr Val Asn Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140
Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160
Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175
Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190
Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205
Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220
Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 41
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR α链
<400> 41

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr Arg Gly Asp Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20 25 30
Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35 40 45
Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50 55 60
Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65 70 75 80
Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85 90 95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Arg
100 105 110
Asp Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
115 120 125
Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140
Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160
Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
165 170 175
Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
180 185 190
Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp
195 200 205
Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
210 215 220
Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 42
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR α链
<400> 42

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60
Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn
65 70 75 80

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

<210> 43
<211> 270
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR α链
<400> 43
Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
20 25 30
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
35 40 45
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50 55 60

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

<210> 44
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR α链
<400> 44

Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp
1 5 10 15
Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln
20 25 30
Glu Gly Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn
35 40 45

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

<210> 45
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR α链
<400> 45
Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
20 25 30

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

<210> 46
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR α链
<400> 46
Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

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

<210> 47
<211> 268
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR α链
<400> 47

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
20 25 30
Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
35 40 45
Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
50 55 60
Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
65 70 75 80
Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
85 90 95
Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
100 105 110
Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
115 120 125
Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
130 135 140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
165 170 175
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240
Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 48
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR α链

<400> 48

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30
Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45
Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60
Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80
Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95
Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110
Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
115 120 125
Ser Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140
Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160
Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
165 170 175
Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190
Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205
Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
210 215 220
Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
225 230 235 240
Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 49

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR α链
<400> 49
atgatgaagt ccctgcgggt gctgctcgtg atcctgtggc tgcagctgag ctgggtgtgg 60
tcccagcaga aagaggtgga acaggaccca ggccctctga gcgtgccaga gggcgctatc 120
gtgtccctga attgcaccta cagcaacagc gccttccagt acttcatgtg gtatcggcag 180
tacagccgga agggccccga gctgctgatg tacacctact ccagcggcaa caaagaggac 240
ggccggttca cagcccaggt ggacaagagc agcaagtaca tctccctgtt catccgggac 300
agccagccca gcgacagcgc cacatatctg tgcgccatga gacagggcgg ctccgagaag 360
ctggtgttcg gcaagggcac aaagctgacc gtgaacccct acatccagaa ccccgagccc 420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttcaccgac 480
ttcgacagcc agatcaacgt gcccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag 540
accgtgctgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac 600
cagaccagct tcacatgcca ggacatcttc aaagagacaa acgccaccta ccccagcagc 660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtctttcg agacagacat gaacctgaac 720
ttccagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgctgc tgaaagtggc cggattcaac 780
ctgctgatga ccctgcggct gtggtccagc tga 813
<210> 50
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR α链
<400> 50
atgaactact ctcccggcct ggtgtctctg attctgctgc tgctgggccg gaccagaggc 60
gattctgtga cccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccatc 120
aattgcacct acaccgccac cggctacccc agcctgtttt ggtacgtgca gtaccccggc 180
gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc 240
ttcgaggcca cctaccggaa agagacaacc agcttccacc tggaaaaggg cagcgtgcag 300
gtgtccgact ccgccgtgta tttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc 360
ctgacctttg gcaagggcac acacctgatc atccagccct acatccagaa ccccgagcct 420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttcaccgac 480
ttcgacagcc agatcaacgt gcccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag 540
accgtgctgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac 600
cagaccagct tcacatgcca ggacatcttc aaagagacta acgccacata ccccagcagc 660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtctttcg agacagacat gaacctgaac 720
ttccagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgctgc tgaaggtggc cggcttcaac 780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga 813

<210> 51
<211> 810
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR α链
<400> 51
atgctcctgc tgctggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagagcc 60
cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
cggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc acctgagaaa gcccagcgtg 300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgc gccgtgaccc tgaaccggga cgacaagatc 360
atcttcggca agggcaccag actgcacatc ctgcccaaca tccagaaccc cgagcccgcc 420
gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag gatagcaccc tgtgtctgtt caccgacttc 480
gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca ccttcatcac cgacaagaca 540
gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag 600
acaagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctaccc cagctccgac 660
gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tccttcgaga cagacatgaa cctgaatttc 720
cagaacctga gcgtgatggg cctgcggatc ctgctgctga aagtggccgg cttcaacctg 780
ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 810
<210> 52
<211> 813
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR α链
<400> 52
atgctcctgc tgctggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagggcc 60
cagtctgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
cggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc atctgcggaa gcccagcgtg 300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgt gccgtgaccc ggaactccgg caacacccct 360
ctggtgtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca atatccagaa ccccgagcct 420
gccgtgtacc agctgaagga ccccagaagc caggatagca ccctgtgcct gttcaccgac 480
ttcgacagcc agatcaatgt gcccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag 540
accgtgctgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac 600
cagacaagct tcacatgcca ggacatcttc aaagagacaa acgccaccta ccccagctcc 660

gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtccttcg agacagacat gaacctgaac 720
ttccagaacc tgtccgtgat gggcctgcgg atcctgctgc tgaaagtggc cggcttcaac 780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga 813

<210> 53
<211> 810
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR α链
<400> 53

atgctgctgg aacatctgct gatcatcctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag 60
cagctgaatc agagccccca gagcatgttc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac 120
tgcaccagca gcagcatctt caatacctgg ctgtggtaca agcaggaccc cggcgaagga 180
cccgtgctgc tgatcgccct gtacaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggctgaca 240
gcccagttcg gcattacccg gaaggacagc ttcctgaaca tcagcgcctc catccccagc 300
gacgtgggca tctatttctg cgccggacag cagaactccg gcggctccaa ctacaagctg 360
accttcggca agggcacact gctgacagtg aaccccaaca tccagaaccc cgagcccgcc 420
gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag gacagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc 480
gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca ccttcatcac cgacaagacc 540
gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg caatcgcctg gtccaaccag 600
accagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctaccc cagctccgac 660
gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tccttcgaga cagacatgaa cctgaacttc 720
cagaatctga gcgtgatggg cctgcgcatc ctgctgctga aggtggccgg ctttaacctg 780
ctgatgaccc tgcggctgtg gtccagctga 810

<210> 54
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR α链
<400> 54

atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat 180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg 360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccccga gcctgccgtg 420
taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttcac cgacttcgac 480

agccagatca acgtgcccaa gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc 600
agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgcca cctaccccag cagcgacgtg 660
ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttccag 720
aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807

<210> 55
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR α链
<400> 55

atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat 180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg 360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccccga gcctgccgtg 420
taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttcac cgacttcgac 480
agccagatca acgtgcccaa gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc 600
agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgcca cctaccccag cagcgacgtg 660
ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttccag 720
aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807

<210> 56
<211> 807
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR α链
<400> 56

atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat 180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300

cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg 360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccccga gcctgccgtg 420
taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttcac cgacttcgac 480
agccagatca acgtgcccaa gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc 600
agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgcca cctaccccag cagcgacgtg 660
ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttccag 720
aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807

<210> 57
<211> 810
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR α链
<400> 57

atgaagacct tcgccggctt cagcttcctg ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc 60
agaggcgagg acgtggaaca gagcctgttt ctgagcgtgc gcgagggcga cagcagcgtg 120
atcaattgca cctacaccga cagctccagc acatacctgt actggtataa gcaggaaccc 180
ggcgctggcc tgcagctgct gacctacatc ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag 240
cggctgacag tgctgctgaa caagaaggac aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc 300
cagacaggcg actccgccat ctatttctgc gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg 360
atctttggca agggcacaac actgagcgtg tccagcaaca tccagaaccc cgagcccgcc 420
gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag gacagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc 480
gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca ccttcatcac cgacaagact 540
gtgctggata tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag 600
accagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctaccc cagcagcgac 660
gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc 720
cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg 780
ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 810

<210> 58
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR β链
，可变区
<400> 58

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala

1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Leu Val Leu Glu
130

<210> 59
<211> 135
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR β链，可变区
<400> 59
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Val Glu
130 135

<210> 60
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR β链，可变区
<400> 60
Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30
Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45
Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60
Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80
Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95
Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125
Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 61
<211> 135
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR β链，可变区
<400> 61
Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala

1 5 10 15
Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30
Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60
Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80
Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu
130 135

<210> 62
<211> 132
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR β链，可变区
<400> 62
Met Asp Thr Arg Val Leu Cys Cys Ala Val Ile Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Leu Ser Asn Ala Gly Val Met Gln Asn Pro Arg His Leu Val Arg
20 25 30
Arg Arg Gly Gln Glu Ala Arg Leu Arg Cys Ser Pro Met Lys Gly His
35 40 45
Ser His Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Glu Glu Gly Leu Lys Phe
50 55 60
Met Val Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ile Ile Asp Glu Ser Gly Met Pro
65 70 75 80
Lys Glu Arg Phe Ser Ala Glu Phe Pro Lys Glu Gly Pro Ser Ile Leu
85 90 95
Arg Ile Gln Gln Val Val Arg Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125
Thr Val Thr Glu
130

<210> 63
<211> 131
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR β链，可变区
<400> 63

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125
Val Thr Glu
130

<210> 64
<211> 131
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR β链，可变区
<400> 64

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala

1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125
Val Thr Glu
130

<210> 65
<211> 131
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR β链，可变区
<400> 65
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125
Val Thr Glu
130

<210> 66
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR β链，可变区
<400> 66

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu
115 120 125
Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
130 135

<210> 67
<211> 397
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR β链，可变区
<400> 67

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60

cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc 360
cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctgg 397

<210> 68
<211> 403
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR β链
，可变区
<400> 68
atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac 360
accgaggcat tctttgggca gggcacccgg ctgaccgtgg tgg 403

<210> 69
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR β链
，可变区
<400> 69
atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat 60
acaggcgtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc 120
agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag 180
ggccccgagt tcctgaccta cttccagaac gaggcccagc tggaaaagag ccggctgctg 240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcaccctgga aatccagcgg 300
accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac 360
gagcagttct ttggcccagg cacccggctg accgtgctgg 400

<210> 70
<211> 403
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR β链
，可变区
<400> 70
atggatagct ggacctttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tggtggccaa gcacacagat 60
gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg 120
cgctgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggt acagacagac catgatgcgg 180
ggcctggaac tgctgatcta cttcaacaac aacgtgccca tcgacgacag cggcatgccc 240
gaggatagat tcagcgccaa gatgcccaac gccagcttca gcaccctgaa gatccagccc 300
agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctggc cagcgtgggc 360
tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccg 403
<210> 71
<211> 397
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR β链
，可变区
<400> 71
atggatacca gagtgctgtg ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaat 60
gccggcgtga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg 120
cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggt acagacagct gcccgaagag 180
ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
aaagagcggt tcagcgccga gttccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag 300
gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag 360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgagg 397
<210> 72
<211> 391
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR β链
，可变区
<400> 72
atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240

gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g 391

<210> 73
<211> 391
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR β链
，可变区
<400> 73

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g 391

<210> 74
<211> 391
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR β链
，可变区
<400> 74

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g 391

<210> 75
<211> 406
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR β链

，可变区

<400> 75

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg 360
acaggcgagc tgtttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctgg 406

<210> 76

<211> 305

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR β链

<400> 76

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

180 185 190
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285
Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
290 295 300
Ser
305

<210> 77
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR β链
<400> 77
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly

115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140
Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180 185 190
Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220
Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240
Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255
Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
260 265 270
Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285
Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
290 295 300
Lys Asn Ser
305

<210> 78
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR β链
<400> 78
Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30
Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
35 40 45
Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe

50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
65 70 75 80
Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95
Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125
Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140
Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145 150 155 160
Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190
Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220
Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240
Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255
Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270
Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285
Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys
290 295 300
Asn Ser
305

<210> 79
<211> 307
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR β链

<400> 79

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15
Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30
Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60
Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80
Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125
Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
130 135 140
Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
145 150 155 160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
165 170 175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180 185 190
Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220
Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
225 230 235 240
Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255
Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
260 265 270
Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285
Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
290 295 300

Lys Asn Ser
305
<210> 80
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR β链
<400> 80

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

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285
Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 81
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR β链
<400> 81

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

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 82
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR β链
<400> 82

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125
Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 83
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR β链
<400> 83

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125
Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
130 135 140
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285
Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 84
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR β链
<400> 84
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
1 5 10 15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
20 25 30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
35 40 45

Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
50 55 60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
65 70 75 80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu
115 120 125
Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
130 135 140
Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
145 150 155 160
Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165 170 175
Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
180 185 190
Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
195 200 205
Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
210 215 220
Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
225 230 235 240
Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
245 250 255
Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly
260 265 270
Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285
Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300
Lys Lys Asn Ser
305

<210> 85
<211> 918
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598 TCR β链

<400> 85

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc 360
cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctggaag atctgcggaa cgtgaccccc 420
cccaaggtgt ccctgttcga gcctagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc 480
ctcgtgtgcc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac 540
ggcaaagagg tgcacagcgg cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac 600
agctactgcc tgtccagcag actgcgggtg tccgccacct tctggcacaa cccccggaac 660
cacttcagat gccaggtgca gtttcacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcctgagggc 720
agccccaagc ccgtgactca gaatatctct gccgaggcat ggggcagagc cgactgtggc 780
attaccagcg ccagctacca tcagggcgtg ctgagcgcca ccatcctgta cgagatcctg 840
ctgggcaagg ccaccctgta cgccgtgctg gtgtcaggcc tggtgctgat ggccatggtc 900
aagaagaaga acagctga 918

<210> 86

<211> 924

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2 TCR β链

<400> 86

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac 360
accgaggcat tctttgggca gggcacccgg ctgaccgtgg tggaagatct gagaaacgtg 420
acccccccca aggtgtccct gttcgagcct agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa 480
gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc 600
aactacagct actgcctgtc cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc 660
cggaaccact tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggcct 720
gagggcagcc ccaagcccgt gactcagaat atctctgccg aggcatgggg cagagccgac 780
tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccaccat cctgtacgag 840

atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag ctga 924

<210> 87
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412 TCR β链
<400> 87

atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat 60
acaggcgtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc 120
agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag 180
ggccccgagt tcctgaccta cttccagaac gaggcccagc tggaaaagag ccggctgctg 240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcaccctgga aatccagcgg 300
accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac 360
gagcagttct ttggcccagg cacccggctg accgtgctgg aagatctgag aaacgtgacc 420
ccccccaagg tgtccctgtt cgagcctagc aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc 480
accctcgtgt gcctggccag aggcttcttc cccgaccacg tggaactgtc ttggtgggtc 540
aacggcaaag aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcccc aggcctacaa agagagcaac 600
tacagctact gcctgagcag cagactgcgg gtgtccgcca ccttctggca caacccccgg 660
aaccacttca ggtgccaggt gcagtttcac ggcctgagcg aagaggacaa gtggcccgag 720
ggcagcccta agcccgtgac ccagaatatc tctgccgaag cctggggcag agccgactgt 780
ggcattacca gcgccagcta ccatcagggc gtgctgagcg ccaccatcct gtacgagatc 840
ctgctgggca aggccaccct gtacgccgtg ctggtgtctg gcctggtgct gatggccatg 900
gtcaagaaga agaacagctg a 921

<210> 88
<211> 924
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2 TCR β链
<400> 88

atggatagct ggacctttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tggtggccaa gcacacagat 60
gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg 120
cgctgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggt acagacagac catgatgcgg 180
ggcctggaac tgctgatcta cttcaacaac aacgtgccca tcgacgacag cggcatgccc 240
gaggatagat tcagcgccaa gatgcccaac gccagcttca gcaccctgaa gatccagccc 300
agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctggc cagcgtgggc 360
tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccgaggacct gagaaacgtg 420

acccccccca aagtgtctct gttcgagccc agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa 480
gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc 600
aactacagct actgcctgag cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc 660
cggaaccact tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggccc 720
gagggcagcc ctaagcccgt gacccagaat atctctgccg aagcctgggg cagagccgac 780
tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccaccat cctgtacgag 840
atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag ctga 924

<210> 89
<211> 915
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3 TCR β链
<400> 89

atggatacca gagtgctgtg ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaat 60
gccggcgtga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg 120
cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggt acagacagct gcccgaagag 180
ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
aaagagcggt tcagcgccga gttccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag 300
gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag 360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gaccccccccc 420
aaggtgtccc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatcgcca acaagcagaa agccaccctc 480
gtgtgcctgg ccagaggctt cttccccgac cacgtggaac tgtcttggtg ggtcaacggc 540
aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat ccccaggcct acaaagagag caactacagc 600
tactgcctga gcagcagact gcgggtgtcc gccaccttct ggcacaaccc ccggaaccac 660
ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc 720
cctaagcccg tgacccagaa tatctctgcc gaagcctggg gcagagccga ctgtggcatt 780
accagcgcca gctaccatca gggcgtgctg agcgccacca tcctgtacga gatcctgctg 840
ggcaaggcca ccctgtacgc cgtgctggtg tctggcctgg tgctgatggc catggtcaag 900
aagaagaaca gctga 915

<210> 90
<211> 912
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600 TCR β链
<400> 90

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgcctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagct ga 912

<210> 91
<211> 912
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712 TCR β链
<400> 91

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgcctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagct ga 912

<210> 92
<211> 912
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415 TCR β链
<400> 92
atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgcctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagct ga 912
<210> 93
<211> 927
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 对HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713 TCR β链
<400> 93
atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg 360
acaggcgagc tgtttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctggaaga tctgcggaac 420
gtgacccccc ccaaggtgtc cctgttcgag cctagcaagg ccgagatcgc caacaagcag 480
aaagccaccc tcgtgtgcct ggccagaggc ttcttccccg accacgtgga actgtcttgg 540

tgggtcaacg gcaaagaggt gcacagcggc gtgtccaccg atccccaggc ctacaaagag 600
agcaactaca gctactgcct gtcctcccgg ctgagagtgt ccgccacctt ctggcacaac 660
ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag tttcacggcc tgagcgaaga ggacaagtgg 720
cctgagggca gccccaagcc cgtgactcag aatatctctg ccgaggcatg gggcagagcc 780
gactgtggca ttaccagcgc cagctaccat cagggcgtgc tgagcgccac catcctgtac 840
gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg tgtcaggcct ggtgctgatg 900
gccatggtca agaagaagaa cagctga 927

<210> 94
<211> 1794
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598单链核酸TCR构建体
<400> 94

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc 360
cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctggaag atctgcggaa cgtgaccccc 420
cccaaggtgt ccctgttcga gcctagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc 480
ctcgtgtgcc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac 540
ggcaaagagg tgcacagcgg cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac 600
agctactgcc tgtccagcag actgcgggtg tccgccacct tctggcacaa ccccccggaac 660
cacttcagat gccaggtgca gtttcacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcctgagggc 720
agccccaagc ccgtgactca gaatatctct gccgaggcat ggggcagagc cgactgtggc 780
attaccagcg ccagctacca tcagggcgtg ctgagcgcca ccatcctgta cgagatcctg 840
ctgggcaagg ccaccctgta cgccgtgctg gtgtcaggcc tggtgctgat ggccatggtc 900
aagaagaaga acagcggcag cggcgccacc aactttagtc tgctgaaaca ggccggcgac 960
gtggaagaga accctggccc catgatgaag tccctgcggg tgctgctcgt gatcctgtgg 1020
ctgcagctga gctgggtgtg gtcccagcag aaagaggtgg aacaggaccc aggccctctg 1080
agcgtgccag agggcgctat cgtgtccctg aattgcacct acagcaacag cgccttccag 1140
tacttcatgt ggtatcggca gtacagccgg aagggccccg agctgctgat gtacacctac 1200
tccagcggca acaaagagga cggccggttc acagcccagg tggacaagag cagcaagtac 1260
atctccctgt tcatccggga cagccagccc agcgacagcg ccacatatct gtgcgccatg 1320
agacagggcg gctccgagaa gctggtgttc ggcaagggca caaagctgac cgtgaacccc 1380
tacatccaga accccgagcc cgccgtgtac cagctgaagg accctagaag ccaggacagc 1440
accctgtgcc tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg tgcccaagac catggaaagc 1500

ggcaccttca tcaccgacaa gaccgtgctg gacatgaagg ccatggacag caagagcaac 1560
ggcgccattg cctggtccaa ccagaccagc ttcacatgcc aggacatctt caaagagaca 1620
aacgccacct accccagcag cgacgtgccc tgtgatgcca ccctgaccga gaagtctttc 1680
gagacagaca tgaacctgaa cttccagaac ctgagcgtga tgggcctgag aatcctgctg 1740
ctgaaagtgg ccggattcaa cctgctgatg accctgcggc tgtggtccag ctga 1794

<210> 95
<211> 1800
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3598_2单链核酸TCR构建体
<400> 95

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac 360
accgaggcat tctttgggca gggcacccgg ctgaccgtgg tggaagatct gagaaacgtg 420
acccccccca aggtgtccct gttcgagcct agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa 480
gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc 600
aactacagct actgcctgtc cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc 660
cggaaccact tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggcct 720
gagggcagcc ccaagcccgt gactcagaat atctctgccg aggcatgggg cagagccgac 780
tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccaccat cctgtacgag 840
atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag cggcagcggc gccaccaact ttagtctgct gaaacaggcc 960
ggcgacgtgg aagagaaccc tggccccatg aactactctc ccggcctggt gtctctgatt 1020
ctgctgctgc tgggccggac cagaggcgat tctgtgaccc agatggaagg ccccgtgacc 1080
ctgagcgagg aagccttcct gaccatcaat tgcacctaca ccgccaccgg ctaccccagc 1140
ctgttttggt acgtgcagta ccccggcgag ggcctgcagc tgctgctgaa agccaccaag 1200
gccgacgaca agggcagcaa caagggcttc gaggccacct accggaaaga gacaaccagc 1260
ttccacctgg aaaagggcag cgtgcaggtg tccgactccg ccgtgtattt ctgcgccctg 1320
agagattctg gcggcggagc cgatggcctg acctttggca agggcacaca cctgatcatc 1380
cagccctaca tccagaaccc cgagcctgcc gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag 1440
gacagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg 1500
gaaagcggca ccttcatcac cgacaagacc gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag 1560
agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag accagcttca catgccagga catcttcaaa 1620

gagactaacg ccacataccc cagcagcgac gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag 1680
tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc 1740
ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 1800

<210> 96
<211> 1794
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412单链核酸TCR构建体
<400> 96

atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat 60
acaggcgtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc 120
agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag 180
ggccccgagt tcctgaccta cttccagaac gaggcccagc tggaaaagag ccggctgctg 240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcaccctgga aatccagcgg 300
accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac 360
gagcagttct ttggcccagg cacccggctg accgtgctgg aagatctgag aaacgtgacc 420
ccccccaagg tgtccctgtt cgagcctagc aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc 480
accctcgtgt gcctggccag aggcttcttc cccgaccacg tggaactgtc ttggtgggtc 540
aacggcaaag aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcccc aggcctacaa agagagcaac 600
tacagctact gcctgagcag cagactgcgg gtgtccgcca ccttctggca caacccccgg 660
aaccacttca ggtgccaggt gcagtttcac ggcctgagcg aagaggacaa gtggcccgag 720
ggcagcccta agcccgtgac ccagaatatc tctgccgaag cctggggcag agccgactgt 780
ggcattacca gcgccagcta ccatcagggc gtgctgagcg ccaccatcct gtacgagatc 840
ctgctgggca aggccaccct gtacgccgtg ctggtgtctg gcctggtgct gatggccatg 900
gtcaagaaga agaacagcgg cagcggcgcc accaacttca gcctgctgaa acaggccggc 960
gacgtggaag agaaccctgg ccctatgctc ctgctgctgg tgcctgcctt ccaagtgatc 1020
ttcaccctgg gcggcaccag agcccagagc gtgacacagc tggatagcca ggtgcccgtg 1080
ttcgaagagg cccctgtgga actgcggtgc aactactcca gcagcgtgtc cgtgtacctg 1140
ttttggtacg tgcagtaccc caaccagggc ctgcagctgc tgctgaagta cctgagcggc 1200
tccaccctgg tggaatccat caacggcttc gaggccgagt tcaacaagag ccagaccagc 1260
ttccacctga gaaagcccag cgtgcacatc agcgataccg ccgagtactt ctgcgccgtg 1320
accctgaacc gggacgacaa gatcatcttc ggcaagggca ccagactgca catcctgccc 1380
aacatccaga accccgagcc cgccgtgtac cagctgaagg accctagaag ccaggatagc 1440
accctgtgtc tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg tgcccaagac catggaaagc 1500
ggcaccttca tcaccgacaa gacagtgctg gacatgaagg ccatggacag caagagcaac 1560
ggcgccattg cctggtccaa ccagacaagc ttcacatgcc aggacatctt caaagagaca 1620
aacgccacct accccagctc cgacgtgccc tgtgatgcca ccctgaccga gaagtccttc 1680
gagacagaca tgaacctgaa tttccagaac ctgagcgtga tgggcctgcg gatcctgctg 1740

ctgaaagtgg ccggcttcaa cctgctgatg accctgagac tgtggtccag ctga 1794

<210> 97

<211> 1800

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_2单链核酸TCR构建体

<400> 97

atggatagct ggacctttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tggtggccaa gcacacagat 60
gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg 120
cgctgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggt acagacagac catgatgcgg 180
ggcctggaac tgctgatcta cttcaacaac aacgtgccca tcgacgacag cggcatgccc 240
gaggatagat tcagcgccaa gatgcccaac gccagcttca gcaccctgaa gatccagccc 300
agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctggc cagcgtgggc 360
tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccgaggacct gagaaacgtg 420
acccccccca aagtgtctct gttcgagccc agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa 480
gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc 600
aactacagct actgcctgag cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc 660
cggaaccact tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggccc 720
gagggcagcc ctaagcccgt gacccagaat atctctgccg aagcctgggg cagagccgac 780
tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccaccat cctgtacgag 840
atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag cggcagcggc gccaccaact tcagcctgct gaaacaggcc 960
ggcgacgtgg aagagaaccc tggccctatg ctcctgctgc tggtgcctgc cttccaagtg 1020
atcttcaccc tgggcggcac cagggcccag tctgtgacac agctggatag ccaggtgccc 1080
gtgttcgaag aggcccctgt ggaactgcgg tgcaactact ccagcagcgt gtccgtgtac 1140
ctgttttggt acgtgcagta ccccaaccag ggcctgcagc tgctgctgaa gtacctgagc 1200
ggctccaccc tggtggaatc catcaacggc ttcgaggccg agttcaacaa gagccagacc 1260
agcttccatc tgcggaagcc cagcgtgcac atcagcgata ccgccgagta cttctgtgcc 1320
gtgacccgga actccggcaa cacccctctg gtgtttggca agggcacacg gctgagcgtg 1380
atcgccaata tccagaaccc cgagcctgcc gtgtaccagc tgaaggaccc cagaagccag 1440
gatagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaatgtgcc caagaccatg 1500
gaaagcggca ccttcatcac cgacaagacc gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag 1560
agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag acaagcttca catgccagga catcttcaaa 1620
gagacaaacg ccacctaccc cagctccgac gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag 1680
tccttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctgt ccgtgatggg cctgcggatc 1740
ctgctgctga aagtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 1800

<210> 98

<211> 1788
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5412_3单链核酸TCR构建体
<400> 98

atggatacca gagtgctgtg ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaat 60
gccggcgtga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg 120
cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggt acagacagct gcccgaagag 180
ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
aaagagcggt tcagcgccga gttccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag 300
gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag 360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gacccccccc 420
aaggtgtccc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatcgcca acaagcagaa agccaccctc 480
gtgtgcctgg ccagaggctt cttccccgac cacgtggaac tgtcttggtg ggtcaacggc 540
aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat ccccaggcct acaaagagag caactacagc 600
tactgcctga gcagcagact gcgggtgtcc gccaccttct ggcacaaccc ccggaaccac 660
ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc 720
cctaagcccg tgacccagaa tatctctgcc gaagcctggg gcagagccga ctgtggcatt 780
accagcgcca gctaccatca gggcgtgctg agcgccacca tcctgtacga gatcctgctg 840
ggcaaggcca ccctgtacgc cgtgctggtg tctggcctgg tgctgatggc catggtcaag 900
aagaagaaca gcggcagcgg cgccaccaac ttcagcctgc tgaaacaggc cggcgacgtg 960
gaagagaacc ctggccctat gctgctggaa catctgctga tcatcctgtg gatgcagctg 1020
acctgggtgt ccggccagca gctgaatcag agcccccaga gcatgttcat ccaggaaggc 1080
gaggacgtgt ccatgaactg caccagcagc agcatcttca atacctggct gtggtacaag 1140
caggaccccg gcgaaggacc cgtgctgctg atcgccctgt acaaagccgg cgagctgacc 1200
agcaatggca ggctgacagc ccagttcggc attacccgga aggacagctt cctgaacatc 1260
agcgcctcca tccccagcga cgtgggcatc tatttctgcg ccggacagca gaactccggc 1320
ggctccaact acaagctgac cttcggcaag ggcacactgc tgacagtgaa ccccaacatc 1380
cagaaccccg agcccgccgt gtaccagctg aaggacccta gaagccagga cagcaccctg 1440
tgcctgttca ccgacttcga cagccagatc aacgtgccca agaccatgga aagcggcacc 1500
ttcatcaccg acaagaccgt gctggacatg aaggccatgg acagcaagag caacggcgca 1560
atcgcctggt ccaaccagac cagcttcaca tgccaggaca tcttcaaaga gacaaacgcc 1620
acctacccca gctccgacgt gccctgtgat gccaccctga ccgagaagtc cttcgagaca 1680
gacatgaacc tgaacttcca gaatctgagc gtgatgggcc tgcgcatcct gctgctgaag 1740
gtggccggct ttaacctgct gatgaccctg cggctgtggt ccagctga 1788

<210> 99
<211> 1782
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR3600单链核酸TCR构建体

<400> 99

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgcctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagcg gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa 960
gagaaccctg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag 1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gcccccagaa cctgaccgct 1080
caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agctacagcg tgggcatcag cgccctgcat 1140
tggctgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcggaaag 1200
aagaagcacg gccggctgat cgccacaatc aacatccagg aaaagcacag cagcctgcac 1260
atcaccgcca gccaccctag agacagcgcc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc 1320
aacacccctc tggtgttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgccaa tatccagaac 1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg 1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaacgtg cccaagacca tggaaagcgg caccttcatc 1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc 1560
tggtccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac 1620
cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg 1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc 1740
ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggtccagct ga 1782

<210> 100

<211> 1782

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5712单链核酸TCR构建体

<400> 100

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgcctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagcg gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa 960
gagaaccctg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag 1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gcccccagaa cctgaccgct 1080
caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agctacagcg tgggcatcag cgccctgcat 1140
tggctgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcggaaag 1200
aagaagcacg gccggctgat cgccacaatc aacatccagg aaaagcacag cagcctgcac 1260
atcaccgcca gccaccctag agacagcgcc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc 1320
aacacccctc tggtgttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgccaa tatccagaac 1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg 1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaacgtg cccaagacca tggaaagcgg caccttcatc 1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc 1560
tggtccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac 1620
cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg 1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc 1740
ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggtccagct ga 1782

<210> 101

<211> 1782

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5415单链核酸TCR构建体

<400> 101

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa 540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac 600
tgcctgtcca gcagactgcg ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc 660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc 720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc 780
agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagcg gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa 960
gagaaccctg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag 1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gcccccagaa cctgaccgct 1080
caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agctacagcg tgggcatcag cgccctgcat 1140
tggctgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcggaaag 1200
aagaagcacg gccggctgat cgccacaatc aacatccagg aaaagcacag cagcctgcac 1260
atcaccgcca gccaccctag agacagcgcc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc 1320
aacacccctc tggtgttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgccaa tatccagaac 1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg 1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaacgtg cccaagacca tggaaagcgg caccttcatc 1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc 1560
tggtccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac 1620
cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg 1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc 1740
ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggtccagct ga 1782

<210> 102
<211> 1800
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-DR4表位NY-ESO-1 116-135特异性的TCR5713单链核酸TCR构建体
<400> 102

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120

cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg 360
acaggcgagc tgtttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctggaaga tctgcggaac 420
gtgacccccc ccaaggtgtc cctgttcgag cctagcaagg ccgagatcgc caacaagcag 480
aaagccaccc tcgtgtgcct ggccagaggc ttcttccccg accacgtgga actgtcttgg 540
tgggtcaacg gcaaagaggt gcacagcggc gtgtccaccg atccccaggc ctacaaagag 600
agcaactaca gctactgcct gtcctcccgg ctgagagtgt ccgccacctt ctggcacaac 660
ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag tttcacggcc tgagcgaaga ggacaagtgg 720
cctgagggca gccccaagcc cgtgactcag aatatctctg ccgaggcatg gggcagagcc 780
gactgtggca ttaccagcgc cagctaccat cagggcgtgc tgagcgccac catcctgtac 840
gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg tgtcaggcct ggtgctgatg 900
gccatggtca agaagaagaa cagcggcagc ggcgccacca actttagtct gctgaaacag 960
gccggcgacg tggaagagaa ccctggcccc atgaagacct tcgccggctt cagcttcctg 1020
ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc agaggcgagg acgtggaaca gagcctgttt 1080
ctgagcgtgc gcgagggcga cagcagcgtg atcaattgca cctacaccga cagctccagc 1140
acatacctgt actggtataa gcaggaaccc ggcgctggcc tgcagctgct gacctacatc 1200
ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag cggctgacag tgctgctgaa caagaaggac 1260
aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc cagacaggcg actccgccat ctatttctgc 1320
gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg atctttggca agggcacaac actgagcgtg 1380
tccagcaaca tccagaaccc cgagcccgcc gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag 1440
gacagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg 1500
gaaagcggca ccttcatcac cgacaagact gtgctggata tgaaggccat ggacagcaag 1560
agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag accagcttca catgccagga catcttcaaa 1620
gagacaaacg ccacctaccc cagcagcgac gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag 1680
tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc 1740
ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga 1800

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165
<400> 103
Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
1 5

<210> 104
<211> 133

<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR α链，
可变区
<400> 104

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15
Trp Val Trp Ser Gln Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln
20 25 30
His Val Gln Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr
35 40 45
Thr Leu Ser Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro
50 55 60
Val Phe Leu Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys
65 70 75 80
Arg Leu Thr Phe Gln Phe Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His
85 90 95
Ile Thr Ala Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly
100 105 110
Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125
Ser Val Leu Pro Asp
130

<210> 105
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR α链，
可变区
<400> 105

atgaagagcc tgcgcgtgct gctggtcatc ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca 60
caggggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggaggg ggaggacttc 120
actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaatatcc agtggtacaa gcagcgacca 180
ggaggacacc cagtgttcct gattcagctg gtgaagagcg gcgaggtcaa gaaacagaaa 240
agactgacct tccagtttgg cgaagccaag aaaaactcta gtctgcatat cacagctact 300
cagactaccg acgtcggcac ctacttttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc 360
gtgtttgggc ctggaacaag gctgtctgtc ctgcccgata 400

<210> 106
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR α链
<400> 106

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

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

<210> 107
<211> 810
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR α链
<400> 107

atgaagagcc tgcgcgtgct gctggtcatc ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca 60
caggggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggaggg ggaggacttc 120
actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaatatcc agtggtacaa gcagcgacca 180
ggaggacacc cagtgttcct gattcagctg gtgaagagcg gcgaggtcaa gaaacagaaa 240
agactgacct tccagtttgg cgaagccaag aaaaactcta gtctgcatat cacagctact 300
cagactaccg acgtcggcac ctactttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc 360
gtgtttgggc ctggaacaag gctgtctgtc ctgcccgata ttcagaatcc cgaacctgcc 420
gtataccagc tgaaggaccc ccgatctcag gatagtactc tgtgcctgtt caccgacttt 480
gatagtcaga tcaatgtgcc taaaaccatg gaatccggaa cttttattac cgacaagtgc 540
gtgctggata tgaaagccat ggacagtaag tcaaacggcg ccatcgcttg gagcaatcag 600
acatccttca cttgccagga tatcttcaag gagaccaacg caacataccc atcctctgac 660
gtgccctgtg atgccaccct gacagagaag tctttcgaaa cagacatgaa cctgaatttt 720
cagaatctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgctga aggtcgctgg gtttaatctg 780
ctgatgacac tgcggctgtg gtcctcatga 810

<210> 108
<211> 134
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR β链,
可变区
<400> 108

Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
1 5 10 15
Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
20 25 30
Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65 70 75 80
Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85 90 95
Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100 105 110
Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125
Arg Leu Thr Val Leu Glu
130

<210> 109
<211> 400
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR β链，
可变区
<400> 109

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tggtggcaaa gcataccgac 60
gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg 120
cgatgcaagc ccatctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga 180
ggcctggagc tgctgatcta ctttaacaat aacgtgccca tcgacgattc agggatgccc 240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaat gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc 300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac 360
gagcagttct ttggaccagg caccagactg acagtcctgg 400

<210> 110
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR β链
<400> 110

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

50 55 60

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

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

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

Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130 135 140

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

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

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

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

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

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu
260 265 270

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

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

Asn Ser Thr Gly Ala
305

<210> 111

<211> 921

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的TCR β链

<400> 111

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tggtggcaaa gcataccgac 60
gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg 120
cgatgcaagc ccatctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga 180
ggcctggagc tgctgatcta ctttaacaat aacgtgccca tcgacgattc agggatgccc 240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaat gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc 300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac 360
gagcagttct ttggaccagg caccagactg acagtcctgg aagatctacg taacgtgaca 420
ccacccaaag tctcactgtt tgagcctagc aaggcagaaa ttgccaacaa gcagaaggcc 480
accctggtgt gcctggcaag agggttcttt ccagatcacg tggagctgtc ctggtgggtc 540
aacggcaaag aagtgcattc tggggtctgc accgaccccc aggcttacaa ggagagtaat 600
tactcatatt gtctgtcaag ccggctgaga gtgtccgcca cattctggca caaccctagg 660
aatcatttcc gctgccaggt ccagtttcac ggcctgagtg aggaagataa atggccagag 720
gggtcaccta agccagtgac acagaacatc agcgcagaag cctggggacg agcagactgt 780
ggcattacta gcgcctccta tcatcagggc gtgctgagcg ccactatcct gtacgagatt 840
ctgctgggaa aggccaccct gtatgctgtg ctggtctccg gcctggtgct gatggccatg 900
gtcaagaaaa agaactcttg a 921

<210> 112

<211> 1794

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-A2表位NY-ESO-1 157-165特异性的单链核酸TCR构建体

<400> 112

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tggtggcaaa gcataccgac 60
gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg 120
cgatgcaagc ccatctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga 180
ggcctggagc tgctgatcta ctttaacaat aacgtgccca tcgacgattc agggatgccc 240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaat gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc 300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac 360
gagcagttct ttggaccagg caccagactg acagtcctgg aagatctacg taacgtgaca 420
ccacccaaag tctcactgtt tgagcctagc aaggcagaaa ttgccaacaa gcagaaggcc 480
accctggtgt gcctggcaag agggttcttt ccagatcacg tggagctgtc ctggtgggtc 540
aacggcaaag aagtgcattc tggggtctgc accgaccccc aggcttacaa ggagagtaat 600
tactcatatt gtctgtcaag ccggctgaga gtgtccgcca cattctggca caaccctagg 660
aatcatttcc gctgccaggt ccagtttcac ggcctgagtg aggaagataa atggccagag 720
gggtcaccta agccagtgac acagaacatc agcgcagaag cctggggacg agcagactgt 780
ggcattacta gcgcctccta tcatcagggc gtgctgagcg ccactatcct gtacgagatt 840
ctgctgggaa aggccaccct gtatgctgtg ctggtctccg gcctggtgct gatggccatg 900

gtcaagaaaa agaactctgg gagtggagcc acaaatttct ctctgctgaa acaggctgga 960
gatgtggagg aaaaccccgg ccctatgaag agcctgcgcg tgctgctggt catcctgtgg 1020
ctgcaattgt cttgggtctg gtcacagggg cagcaggtca tgcagattcc acagtatcag 1080
cacgtccagg agggggagga cttcactaca tattgtaaca gctccaccac actgtcaaat 1140
atccagtggt acaagcagcg accaggagga cacccagtgt tcctgattca gctggtgaag 1200
agcggcgagg tcaagaaaca gaaaagactg accttccagt ttggcgaagc caagaaaaac 1260
tctagtctgc atatcacagc tactcagact accgacgtcg gcacctactt ttgcgcagga 1320
gagggcaact atgggcagaa tttcgtgttt gggcctggaa caaggctgtc tgtcctgccc 1380
gatattcaga atcccgaacc tgccgtatac cagctgaagg acccccgatc tcaggatagt 1440
actctgtgcc tgttcaccga ctttgatagt cagatcaatg tgcctaaaac catggaatcc 1500
ggaactttta ttaccgacaa gtgcgtgctg gatatgaaag ccatggacag taagtcaaac 1560
ggcgccatcg cttggagcaa tcagacatcc ttcacttgcc aggatatctt caaggagacc 1620
aacgcaacat acccatcctc tgacgtgccc tgtgatgcca ccctgacaga gaagtctttc 1680
gaaacagaca tgaacctgaa ttttcagaat ctgagcgtga tgggcctgag aatcctgctg 1740
ctgaaggtcg ctgggtttaa tctgctgatg acactgcggc tgtggtcctc atga 1794

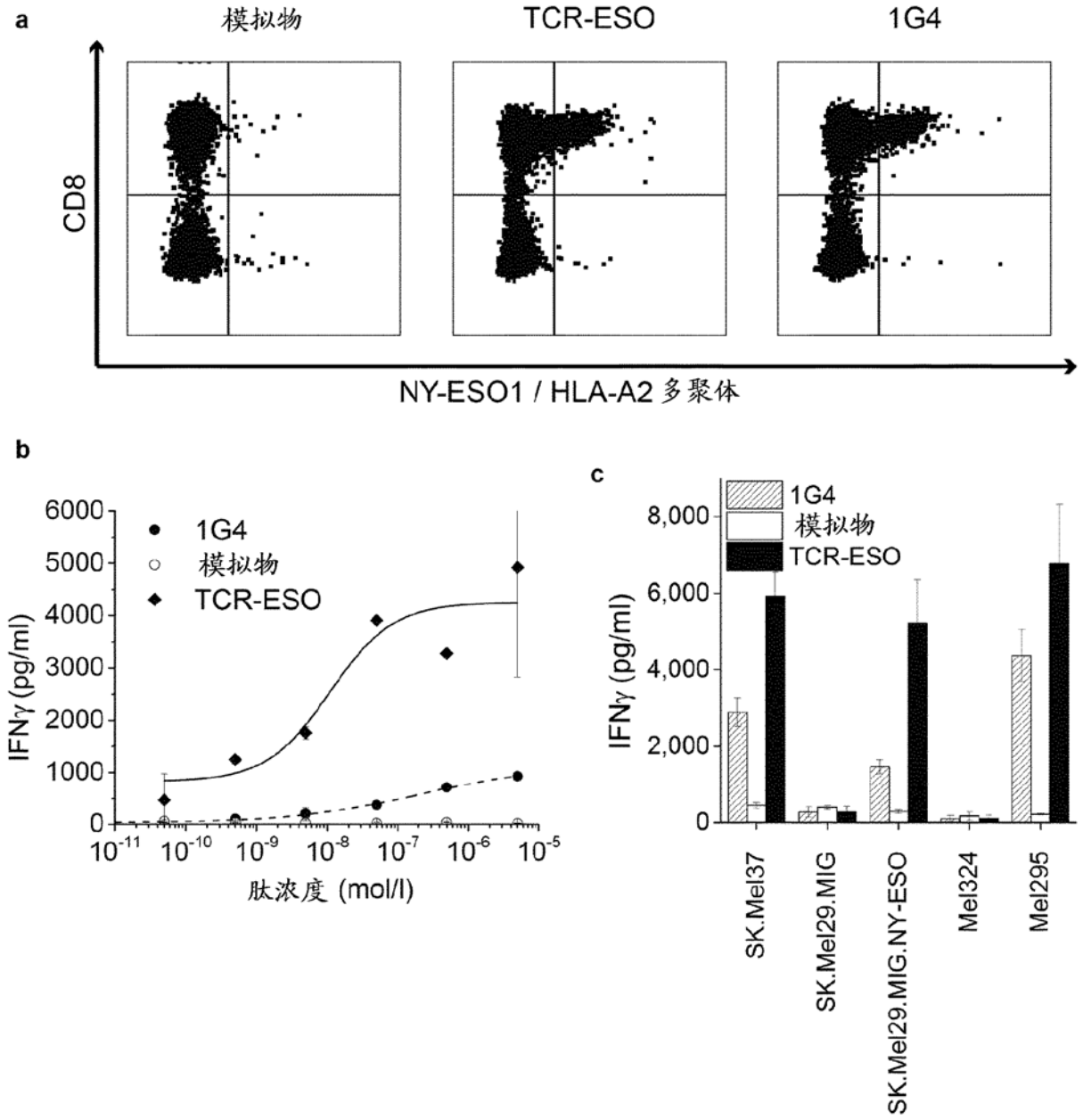

a
模拟物
TCR-ESO
1G4
CD8
NY-ESO1 / HLA-A2 多聚体
b
1G4
模拟物
TCR-ESO
IFNγ (pg/ml)
肽浓度 (mol/l)
c
1G4
模拟物
TCR-ESO
IFNγ (pg/ml)
SK.Mel37
SK.Mel29.MIG
SK.Mel29.MIG.NY-ESO
Mel324
Mel295

图 1

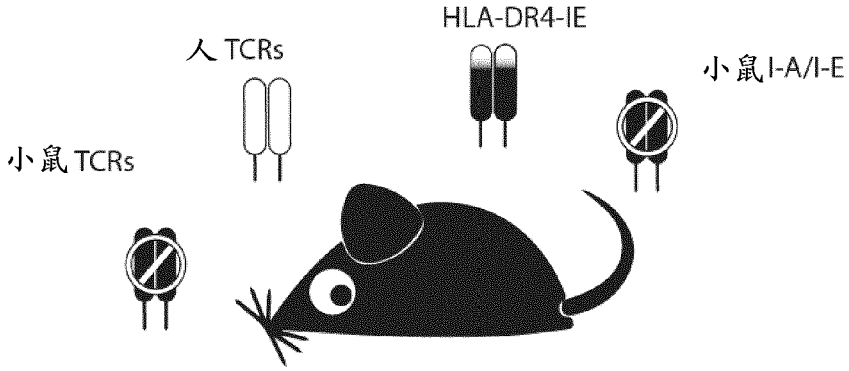

HLA-DR4-IE
人 TCRs
小鼠I-A/I-E
小鼠TCRs

图 2

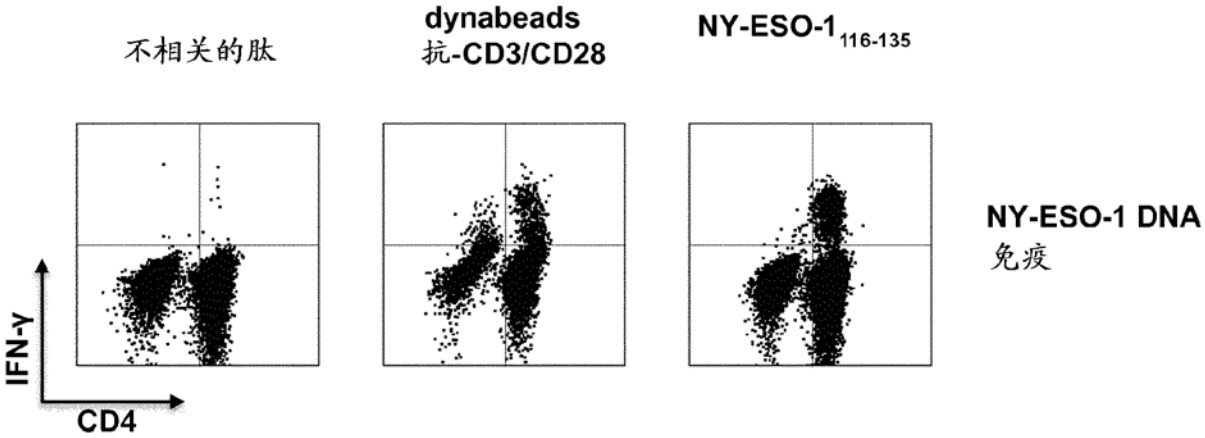

不相关的肽
dynabeads
抗-CD3/CD28
NY-ESO-1116-135
NY-ESO-1 DNA
免疫
IFN-γ
CD4

图 3

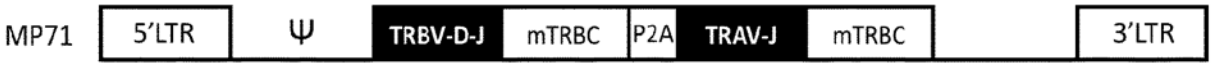

MP71
5'LTR
Ψ
TRBV-D-J
mTRBC
P2A
TRAV-J
mTRBC
3'LTR

图 4

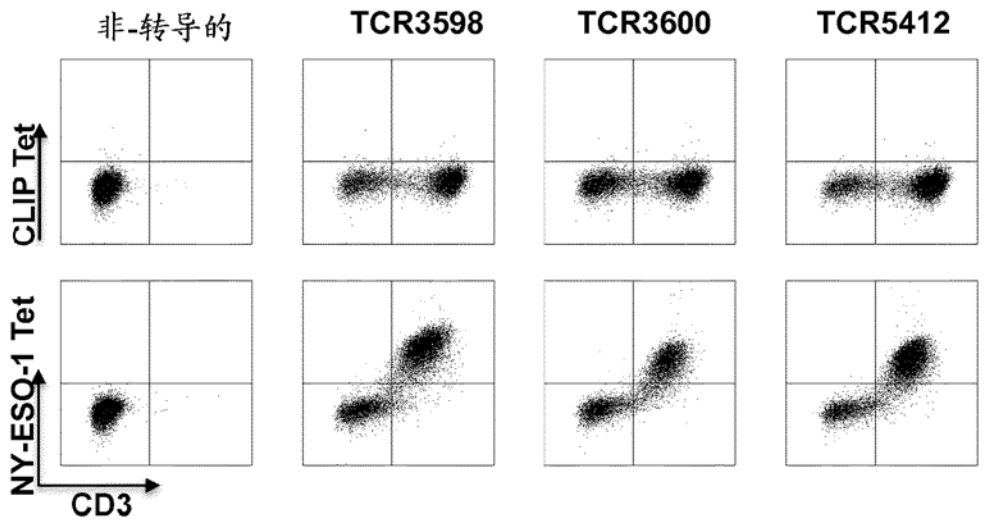

非-转导的
TCR3598
TCR3600
TCR5412
CLIP Tet
NY-ESO-1 Tet
CD3

图 5

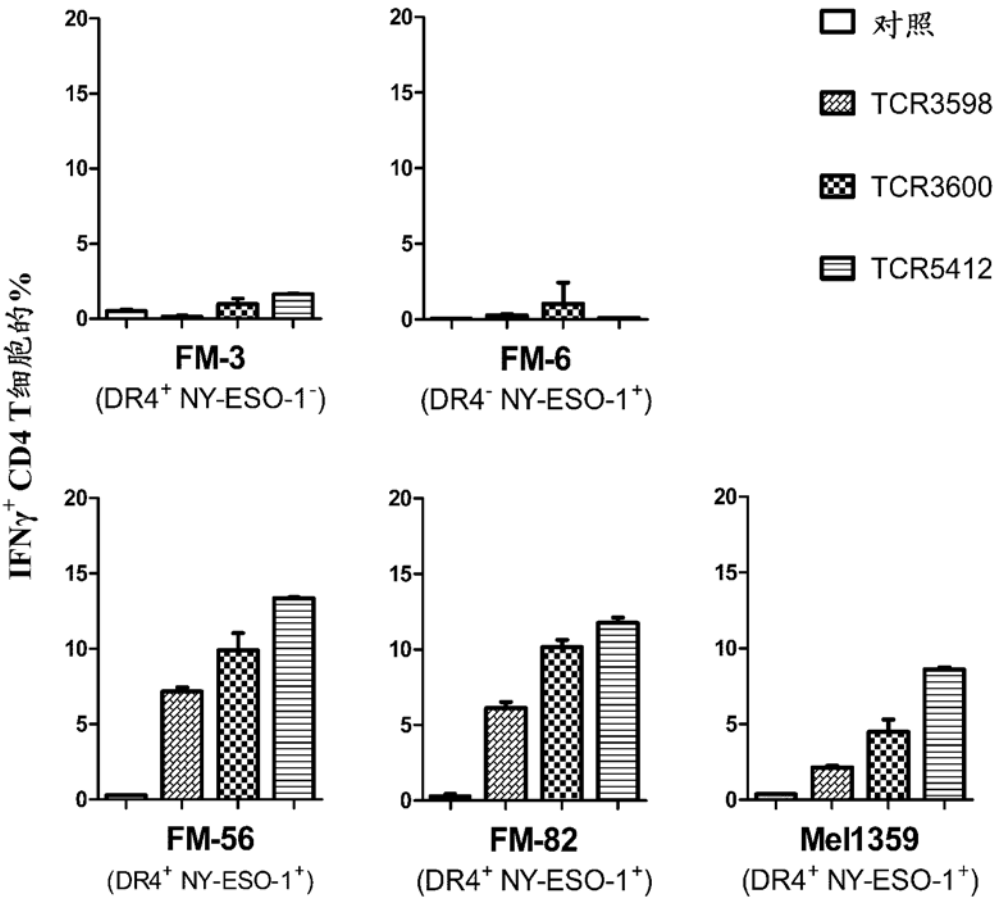

对照
TCR3598
TCR3600
TCR5412
IFNγ+ CD4 T细胞的%
FM-3
(DR4+ NY-ESO-1-)
FM-6
(DR4- NY-ESO-1+)
FM-56
(DR4+ NY-ESO-1+)
FM-82
(DR4+ NY-ESO-1+)
Mel1359
(DR4+ NY-ESO-1+)

图 6

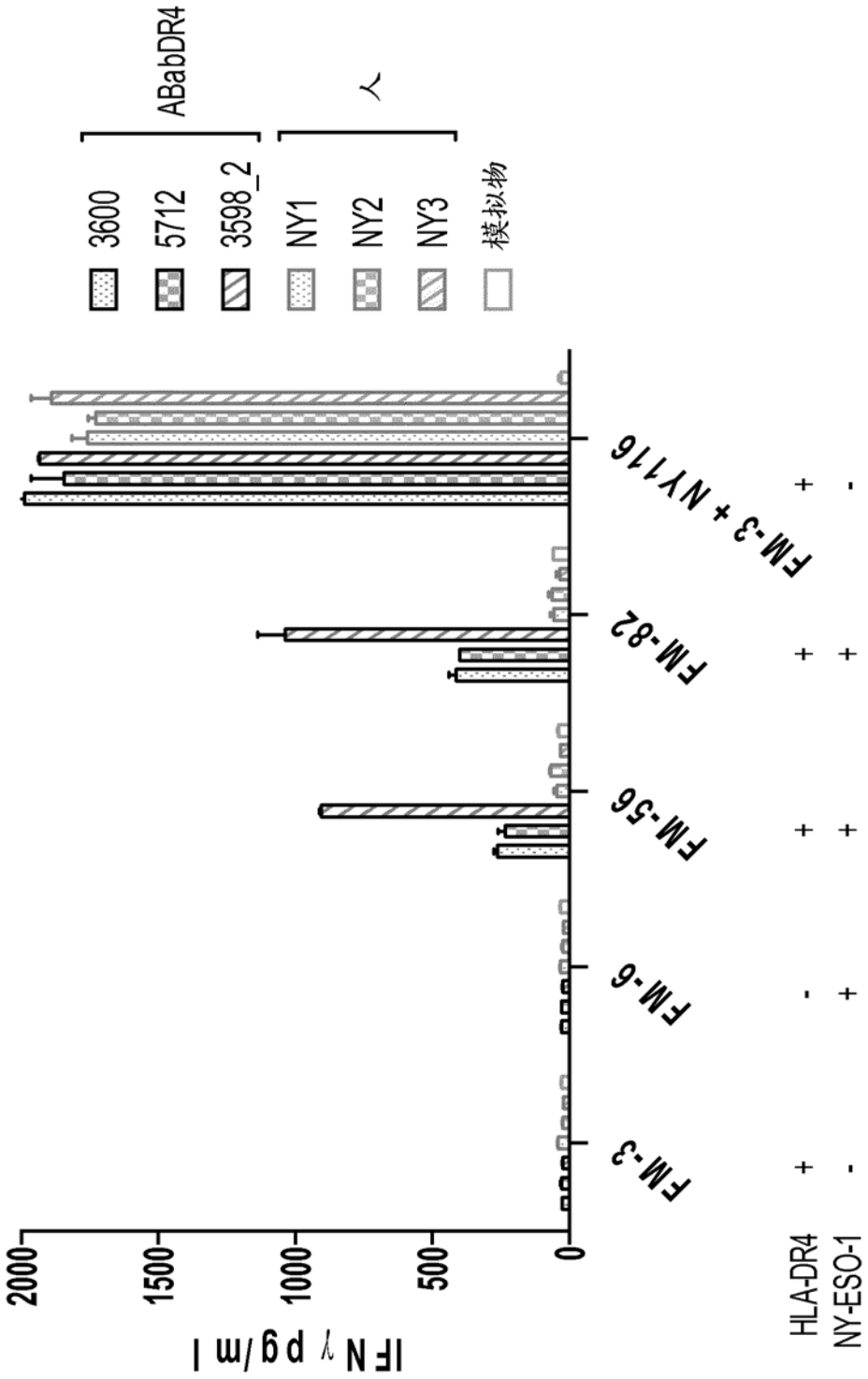

ABabDR4
人
3600
5712
3598_2
NY1
NY2
NY3
模拟物
IFNγ pg/ml
2000
1500
1000
500
0
FM-3
FM-6
FM-56
FM-82
FM-3 + NY116
HLA-DR4
NY-ESO-1
- + + + +
- + + + -

图 7

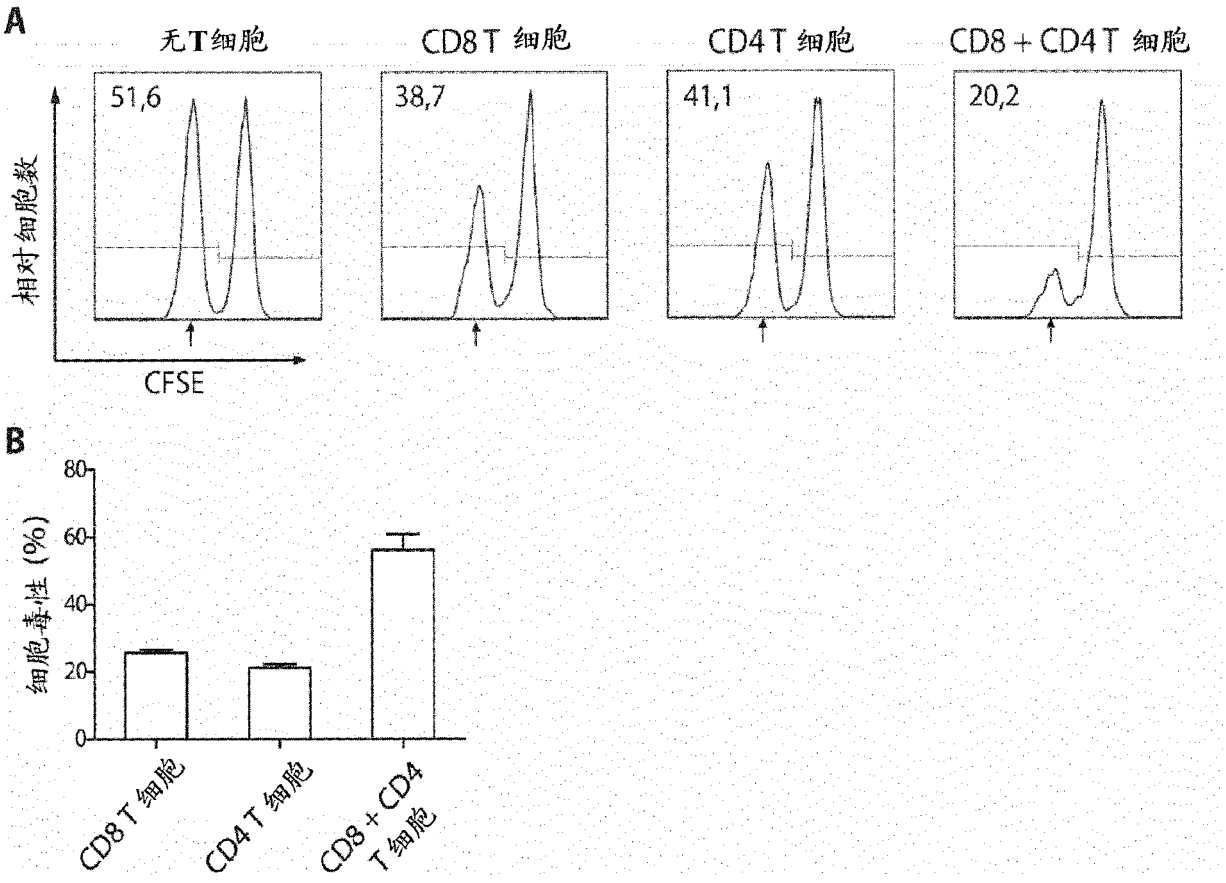

A
无T细胞
CD8 T 细胞
CD4 T 细胞
CD8 + CD4 T 细胞
51,6
38,7
41,1
20,2
相对细胞数
CFSE
B
细胞毒性 (%)
80
60
40
20
0
CD8 T 细胞
CD4 T 细胞
CD8 + CD4 T 细胞

图 8