

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 315**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A01K 67/027 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2016 PCT/EP2016/055242**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2016 WO16146505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2016 E 16712262 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3268385**

54 Título: **Terapia génica combinada del receptor de linfocitos T para el cáncer contra epítomos restringidos a MHC I y II del antígeno tumoral NY-ESO-1**

30 Prioridad:

13.03.2015 EP 15159001

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.09.2020

73 Titular/es:

**MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE
MEDIZIN IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT
(100.0%)
Robert-Rössle-Strasse 10
13125 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BLANKENSTEIN, THOMAS;
PONCETTE, LUCIA y
CHEN, XIAOJING**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 784 315 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia génica combinada del receptor de linfocitos T para el cáncer contra epítomos restringidos a MHC I y II del antígeno tumoral NY-ESO-1

5

[0001] La presente invención se refiere al campo de la inmunoterapia, en particular la terapia de linfocitos T adoptivos o la terapia génica con receptor de linfocitos T (TCR) del cáncer. La invención proporciona un ácido nucleico que codifica al menos una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T y/o una construcción de cadena beta de TCR de construcciones de TCR específicas capaces de unirse específica a epítomos específicos de NY-ESO-1 (también designados CTAG-1) en complejo con un MHC humano, HLA-DR4 o HLA-A2, en el que la construcción de cadena alfa de TCR y/o la construcción de cadena beta de TCR comprenden CDR1, CRD2 y CDR3 específicas. La invención proporciona dichas construcciones de TCR restringidas a un epítomo de NY-ESO-1 que consiste en la SEQ ID NO: 103 presentado en HLA-A2, y construcciones de TCR restringidas a un epítomo de NY-ESO-1 que consiste en la SEQ ID NO: 21 presentado en moléculas DLA-DR4 y, por lo tanto, permite una terapia combinada con linfocitos T adoptivos tanto con linfocitos T CD4+ recombinantes como linfocitos T CD8+ recombinantes. La invención también proporciona construcciones de cadena alfa del receptor de linfocitos T correspondientes y/o construcciones de cadena beta de TCR de las construcciones específicas de TCR y células huésped, así como el uso médico de dichas construcciones de TCR, en particular, en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa o viral, en la que, preferiblemente, ambas construcciones de TCR restringidas a las moléculas MHC I y MHC II se proporcionan en un kit.

[0002] A pesar de los notables avances tecnológicos en el diagnóstico y las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes diagnosticados con cáncer, el pronóstico todavía sigue siendo malo y muchos pacientes no pueden curarse. La inmunoterapia promete un tratamiento potente, pero dirigido, para pacientes diagnosticados con diversos tumores, con el potencial de erradicar las células tumorales malignas sin dañar los tejidos normales. En teoría, los linfocitos T del sistema inmunitario son capaces de reconocer patrones de proteínas específicos para las células tumorales y mediar su destrucción a través de una diversidad de mecanismos efectores. Sin embargo, en la práctica, los linfocitos T de los pacientes suelen ser tolerantes a los antígenos tumorales. La terapia adoptiva con linfocitos T es un intento de aprovechar y amplificar la capacidad de erradicación de tumores de los propios linfocitos T de un paciente y después devolver estos linfocitos T al paciente en un estado tal que eliminen eficazmente el tumor residual, sin dañar el tejido sano. Aunque este enfoque no es nuevo en el campo de la inmunología tumoral, todavía hay muchos inconvenientes en el uso clínico de la terapia con linfocitos T adoptivos que afectan el uso completo de este enfoque en los tratamientos contra el cáncer.

[0003] Un TCR es una proteína de superficie celular heterodimérica de la superfamilia de inmunoglobulina que está asociada con proteínas invariantes del complejo CD3 implicado en la transducción de señales mediadoras. Los TCR existen en formas $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$, que son estructuralmente similares, pero tienen ubicaciones anatómicas bastante distintas y probablemente funciones. Las cadenas alfa y beta de $\alpha\beta$ TCR heterodimérico nativo son proteínas transmembrana, que comprenden cada una dos dominios extracelulares, un dominio constante proximal a la membrana y un dominio variable distal a la membrana. Cada uno de los dominios constante y variable incluye un enlace disulfuro intracatenario. Los dominios variables contienen los bucles altamente polimórficos análogos a las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los anticuerpos.

[0004] La región variable de cada cadena TCR comprende segmentos variables y de unión, y en el caso de la cadena beta, también un segmento de diversidad. Cada región variable comprende tres CDR (regiones determinantes de la complementariedad) integradas en una secuencia marco, una de las cuales es la región hipervariable denominada CDR3. Existen varios tipos de regiones variables de cadena alfa ($V\alpha$) y varios tipos de regiones variables de cadena beta ($V\beta$) que se distinguen por su marco, las secuencias CDR1 y CDR2, y por una secuencia CDR3 parcialmente definida. Los números únicos de TRAV o TRBV se dan a $V\alpha$ o $V\beta$ mediante la nomenclatura IMGT. La especificidad del receptor de linfocitos T está determinada principalmente por las regiones CDR3.

[0005] El uso de la terapia génica TCR supera una serie de problemas actuales. Permite equipar a los propios linfocitos T de los pacientes con las especificidades deseadas y la generación de un número suficiente de linfocitos T en un corto periodo de tiempo, evitando su agotamiento. El TCR puede transducirse a linfocitos T de memoria central o linfocitos T con características de células madre, lo que puede garantizar una mejor persistencia y función tras la transferencia. Los linfocitos T con ingeniería de TCR se pueden infundir en pacientes con cáncer que se vuelven linfopénicos mediante quimioterapia o irradiación, lo que permite un injerto eficiente, pero inhibe la supresión inmunitaria.

[0006] El mayor obstáculo para superar la terapia génica sigue siendo la identificación de antígenos que pueden ser dirigidos para destruir el cáncer sin causar toxicidad desfavorable a los tejidos normales (Restifo et al, 2012, Nature Reviews 12, 269-281). Los antígenos de cáncer de testículo se expresan normalmente por las células de la línea germinal en los testículos y los ovarios fetales, pero también se expresan por muchos tipos de tumores. Los antígenos de cáncer de testículo se encuentran entre los objetivos más atractivos debido a su expresión compartida entre muchos tipos de tumores y su falta de expresión en tejidos normales. El aumento de linfocitos T específicos contra este grupo

de antígenos presenta una buena oportunidad en la terapia contra el cáncer.

[0007] Las proteínas NY-ESO constituyen una subfamilia de antígenos de cáncer de testículo que se expresan principalmente, pero no exclusivamente, en la línea germinal. Sin embargo, también se expresan en diversos cánceres humanos, por ejemplo, melanomas, carcinomas de pulmón, sarcoma sinovial y cánceres de cabeza y cuello, esófago y vejiga, donde están asociados con, y pueden conducir a, neoplasia. Esta expresión específica de los antígenos NY-ESO-1 en tumores y no el tejido sano circundante normal hace que esta familia de antígenos sea muy interesante para la transferencia dirigida de linfocitos T adoptivos. Un informe reciente dirigido a NY-ESO-1 utilizando linfocitos T autólogos con TCR genéticamente modificados mostró evidencia de respuestas clínicas objetivas en el 47 % de los pacientes con melanoma metastásico y en el 80 % de los pacientes con sarcoma sinovial metastásico, todos los cuales fueron pretratados con terapias estándar. No se observó toxicidad contra el tejido normal (Robbins et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29, 917-924).

[0008] Hasta ahora, se han identificado TCR específicos para epítomos restringidos a MHC I de NY-ESO-1 derivados de pacientes humanos o ratones transgénicos (Robbins et al., 2011, J. Clin. Oncol. 29, 917-924; Linnemann et al., 2013, Nature Med. 19, 1534-1541, documento WO 2013/177247 A1); y se ha divulgado un TCR específico para un epítomo restringido a MHC II (HLA-DP4) de NY-ESO-1 derivado de un paciente humano (Zhao et al., 2006, J Immunother. 29(4):398-406). El documento WO 2013/55393 indica epítomos de NY-ESO-1 que pueden estar presentes en MHC II humana, entre ellos un epítomo que consiste en la SEQ ID NO: 21, pero no TCR específico para este complejo de epítomo/MHC.

[0009] Sin embargo, se desea una mayor eficacia de la terapia. Los inconvenientes en el estado de la técnica pueden relacionarse con una afinidad insatisfactoria de los TCR por la terapia génica, o con la eficacia insatisfactoria de los linfocitos T en el huésped. Por ejemplo, Schietinger et al. (2010, J. Exp. Med. 207, 2469-2477) y Bos et al. (2010, cancer Res. 70(21), 8368-8377) describen que, en el modelo murino, las células CD8+ en solitario a menudo son insuficientes para erradicar tumores, pero que puede requerirse la cooperación de los linfocitos T CD4+ y CD8+.

[0010] En vista de los inconvenientes descritos anteriormente, los presentes inventores abordaron el problema de proporcionar nuevas construcciones de TCR capaces de unirse específicamente a antígenos tumorales tales como NY-ESO-1, en particular, construcciones de TCR que reconocen epítomos de dichos antígenos en complejo con MHC II humano o MHC I humano, respectivamente. Este problema se resuelve con la materia objeto de las reivindicaciones.

[0011] Los inventores encontraron sorprendentemente que las construcciones de TCR dirigidas a epítomos de antígenos tumorales como NY-ESO-1 que se derivan de ratones son superiores a las construcciones de TCR derivadas de pacientes humanos con respecto a su afinidad y/o características funcionales, por ejemplo, producción de IFN-gama en respuesta a la estimulación con el complejo de péptido/MHC respectivo.

[0012] En particular, la presente invención proporciona un ácido nucleico que codifica al menos una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T (TCR) y/o una construcción de cadena beta de TCR de una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítomo de NY-ESO-1 que consiste en la SEQ ID:21 en complejo con HLA-DR4,

en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una región determinante de complementariedad (CDR) CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-51 de SEQ ID NO: 23, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 69-74 de SEQ ID NO: 23 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-123 de SEQ ID NO: 23 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 59, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 59 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-125 de SEQ ID NO: 59, o

en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-54 de SEQ ID NO: 22, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 72-76 de SEQ ID NO: 22 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-123 de SEQ ID NO: 22 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 58, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 58 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-123 de SEQ ID NO: 58, o

en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-51 de SEQ ID NO: 24, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 69-75 de SEQ ID NO: 24 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-122 de SEQ ID NO: 24 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 60, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 60 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-124 de SEQ ID NO: 60, o

5 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-51 de SEQ ID NO: 25, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 69-75 de SEQ ID NO: 25 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-123 de SEQ ID NO: 25 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 61, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 61 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-125 de SEQ ID NO: 61, o

10 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 45-49 de SEQ ID NO: 26, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 67-72 de SEQ ID NO: 26 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 107-122 de SEQ ID NO: 26 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 62, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 62 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-122 de SEQ ID NO: 62, o

20 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-53 de SEQ ID NO: 27, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 71-74 de SEQ ID NO: 27 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-121 de SEQ ID NO: 27 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 63, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 63 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-121 de SEQ ID NO: 63, o

25 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-53 de SEQ ID NO: 28, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 71-74 de SEQ ID NO: 28 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-121 de SEQ ID NO: 28 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 64, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 64 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-121 de SEQ ID NO: 64, o

35 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-53 de SEQ ID NO: 29, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 71-74 de SEQ ID NO: 29 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-121 de SEQ ID NO: 29 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 65, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 65 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-121 de SEQ ID NO: 65, o

40 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 47-52 de SEQ ID NO: 30, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 70-75 de SEQ ID NO: 30 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-122 de SEQ ID NO: 30 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 66, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 66 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-126 de SEQ ID NO: 66.

50 **[0013]** La invención proporciona además un ácido nucleico que codifica al menos una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T (TCR) y/o una construcción de cadena beta de TCR de una construcción de TCR capaz de unirse específicamente al epítipo que consiste en la SEQ ID:103 en complejo con HLA-A2, en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 48-52 de SEQ ID NO: 104, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 70-75 de SEQ ID NO: 104 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-122 de SEQ ID NO: 104 y/o la cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 108, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 108 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-124 de SEQ ID NO: 108.

60 **[0014]** En el contexto de la presente invención, se entiende que "un/a" significa "uno/a o más", a menos que se indique expresamente lo contrario. Por consiguiente, por ejemplo, si la construcción de TCR de la invención contiene construcciones tanto de cadena alfa como beta, como se prefiere a lo largo de la invención, puede estar codificada por uno o dos ácidos nucleicos. Las construcciones de cadena alfa y beta juntas son capaces de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con el MHC humano. Como productos intermedios, las construcciones de cadena alfa y beta también son materia objeto de la invención por sí mismas.

65

[0015] Las SEQ ID NO: 1-20 corresponden a regiones CDR3 de TCR identificadas en la presente invención y mostradas en las Tablas 1 y 2 de esta solicitud. Las SEQ ID NO: 1-9 corresponden a regiones CDR3 de construcciones de cadena alfa de TCR de la invención capaces de reconocer el HLA-DRA/HLA-DRB1*0401 (HLA-DR4)-, es decir, el epítipo NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ restringido a **MHC II** (LPVPGVLLKFTVSGNILT, SEQ ID NO: 21), las SEQ ID NO: 10-18 corresponden a regiones CDR3 de construcciones de cadena beta de TCR de la invención capaces de reconocer el epítipo NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ restringido a HLA-DR4. Estos son los primeros TCR aislados específicos para un epítipo restringido a HLA-DR4 de NY-ESO-1. Se derivaron de un ratón transgénico para los loci de TCR humanos y HLA-DR4 humano.

10 **[0016]** Las construcciones de cadena alfa y/o beta de TCR comprenden las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 que se muestran en la Tabla 3. Preferiblemente, las construcciones de cadena alfa y/o beta de TCR comprenden las regiones CDR3 y las regiones variables como se muestra en la Tabla 1.

15 **[0017]** La construcción de cadena alfa de TCR puede comprender una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 22-30, que está codificada opcionalmente por un ácido nucleico que tiene una secuencia optimizada por codones seleccionada de SEQ ID 31-39. La construcción de cadena alfa de TCR comprende preferiblemente una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 40-48, y está codificada opcionalmente por un ácido nucleico optimizado por codones que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 49-57.

Tabla 1 Lista de TCR restringidos a HLA-DR4 que reconocen NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ aislado de ratones ABabDR4

Receptores de linfocitos T restringidos a HLA-DR4 que reconocen NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅		
	Cadena α del receptor de linfocitos T	Cadena β del receptor de linfocitos T
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 -CASSIIEQYF (SEQ ID NO: 16)-TRBJ2-7
TCR5415	TRAV41 -CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 8)-TRAJ29	TRBV2 -CASSVYEQYF (SEQ ID NO: 17)-TRBJ2-7
TCR5713	TRAV5 -CAEANQAGTALIF (SEQ ID NO: 9)-TRAJ15	TRBV2 -CASSGLAGVTGELFF (SEQ ID NO: 18)-TRBJ2-2

25 **[0018]** La construcción de cadena beta de TCR puede comprender una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 58-66, que está codificada opcionalmente por un ácido nucleico optimizado por codones que tiene una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 67-75. La construcción de cadena beta de TCR comprende preferiblemente una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 76-84 y está codificada opcionalmente por un ácido nucleico optimizado por codones de cualquiera de las SEQ ID NO: 85-93.

30 **[0019]** Las construcciones definidas por una determinada identidad de secuencia en su región variable o sobre su longitud completa comprenden la región CDR3 respectiva que tiene un 100 % de homología con las regiones CDR3 definidas, como se muestra, por ejemplo, en la Tabla 1 y las regiones DCR2 y CDR3 definidas.

[0020] La invención también proporciona una construcción de ácido nucleico monocatenario, en la que, por ejemplo, las construcciones de cadena alfa y beta de TCR están separadas por un elemento P2A. En tales construcciones de ácido nucleico monocatenario, la construcción completa de TCR puede estar codificada por un ácido nucleico de cualquiera de las SEQ ID NO: 94-102.

5 **[0021]** Se divulga además un ratón que comprende ácidos nucleicos que codifican los loci del gen alfa y beta de TCR humano no reorganizado completo, y que expresan TCR reorganizado derivado de los loci en sus linfocitos T CD4+, expresando además HLA-DR4 humano fusionado a los dominios sin unión a antígeno de ratón I-E, en los que el ratón es deficiente para TCR de ratón y moléculas MHC de clase II de ratón. Por lo tanto, AbabDR4 expresa un repertorio de TCR humanos diverso con linfocitos T CD4+ que tienen restricción para HLA-DR4. Las construcciones de TCR de la invención descritas anteriormente, que reconocen un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con HLA-DR4, se derivaron todas de dichos ratones, denominados ratones ABabDR4. También se divulga el uso de estos ratones para preparar un TCR específico para un epítipo presentado en HLA-DR4, concretamente, una construcción de TCR de la invención.

15 **[0022]** A diferencia de los humanos, los ratones ABabDII o ABabDR4 no son tolerantes a los antígenos asociados a tumores (TAA) humanos, tales como NY-ESO-1. Por lo tanto, cuando se vacunan con un TAA humano, los ratones ABabDII generan una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz contra estos antígenos extraños, incluyendo la expansión de linfocitos T específicos de antígeno de alta avidez. Después de la inmunización con un TAA humano adecuado, se puede extraer la información genética que codifica los TCR de alta avidez de los ratones ABabDII. Estos TCR se pueden volver a expresar posteriormente en linfocitos T de pacientes con tumor a través de la transducción retroviral. Estos linfocitos T redirigidos pueden transferirse de nuevo al paciente que lucha contra el tumor (figura 1 del documento WO2014118236).

25 **[0023]** Usando los ratones transgénicos de TCR humanos, cualquier secuencia de péptidos humanos no codificada por el genoma de ratón es adecuada para la inmunización y producirá TCR con afinidad óptima. La afinidad óptima significa que los linfocitos T están restringidos a moléculas de auto-MHC humano y reconocen el antígeno peptídico como extraño, por ejemplo, representan el repertorio no tolerante. Mediante el uso de multímeros de péptido/MHC, se pueden clasificar linfocitos T específicos de los ratones transgénicos, aislar TCR humanos, por ejemplo, mediante PCR de una sola célula, optimizar los TCR para una expresión eficiente, evitando al mismo tiempo el emparejamiento incorrecto con TCR endógeno y se usan para la transducción de los linfocitos T de los pacientes con vectores virales (Uckert et al., 2009, Cancer Immunol Immunother 58, 809-22; Kammertoens et al., 2009, Eur J Immunol 39, 2345-53).

35 **[0024]** Las construcciones de TCR de la invención descritas anteriormente se derivan de un ratón transgénico para los loci de TCR humanos y MHC humano, en particular, HLA-DR4, es decir, el ratón ABabDR4. "Derivado de" pretende significar que al menos la secuencia o secuencias CDR3, preferiblemente, las regiones variables, de la construcción de TCR (o las respectivas construcciones de cadena alfa/beta) son idénticas o tienen el nivel de identidad de secuencia definido anteriormente con las secuencias proporcionadas por los TCR de ratón en los ejemplos a continuación. Es posible, pero no es obligatorio, que los ácidos nucleicos se deriven físicamente, por ejemplo, por PCR, de los ácidos nucleicos que codifican el TCR de ratón. Como se describe en otra parte en detalle, las modificaciones son posibles.

45 **[0025]** Los linfocitos T CD8+ en ratones ABabDII albergan receptores de linfocitos T humanos (TCR) que reconocen los antígenos presentados por las moléculas **MHC de clase I** humanas, HLA-A*0201 (HLA-A2) (Li et al., 2010, Nature Medicine 16, 1029-34). Se ha descrito previamente un TCR que reconoce un epítipo de NY-ESO-1 restringido a HLA-A2 y derivado de un ratón ABabDII (Linnemann et al., Nature Medicine 19, 1534-1541). La presente invención proporciona un TCR que reconoce un epítipo de NY-ESO-1 restringido a HLA-A2 (SEQ ID NO: 103) y derivado de un ratón ABabDII que se muestra funcionalmente superior a un TCR respectivo, TCR 1G4 derivado de un paciente humano.

Tabla 2 Secuencia de TCR-ESO que reconoce NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ aislado de un ratón ABabDII.

TCR-ESO restringido a HLA-A2 que reconoce NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅	
Cadena α del receptor de linfocitos T	Cadena β del receptor de linfocitos T
TRAV25 -CAGEGNYGQNFVF (SEQ ID NO: 19)-TRAJ26	TRBV12-4 -CASNIAGGYNEQFF (SEQ ID NO: 20)-TRBJ2-1

55 **[0026]** Por lo tanto, la invención también proporciona una construcción de TCR capaz de reconocer un epítipo de NY-ESO-1 en combinación con MHC I, en particular, HLA-A2, como se describe en el presente documento. La SEQ ID NO: 19 corresponde a la región CDR3 de una construcción de cadena alfa de TCR de la invención capaz de reconocer el HLA-A2-, es decir, el epítipo NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ restringido a MHC I (SLLMWITQC, SEQ ID NO: 103), la SEQ ID NO: 20 corresponde a la región CDR3 de una construcción de cadena beta de TCR de la invención capaz de

reconocer el epítipo NY-ESO-1¹⁵⁷⁻¹⁶⁵ restringido a HLA-A2. Fue sorprendente descubrir que este TCR proporcionado por la presente invención tiene, como se muestra a continuación, una mayor afinidad que el otro TCR que se había aislado previamente de un ser humano.

5 **[0027]** Esta construcción de TCR es capaz de unirse específicamente al epítipo que consiste en la SEQ ID NO: 103 en complejo con HLA-A2, en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que tiene una SEQ ID NO: 19, y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una región determinante de complementariedad 3 (CDR3) que tiene una SEQ ID NO: 20, como se define adicionalmente en el presente documento.

10

[0028] Dicha construcción de cadena alfa de TCR puede comprender una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 104, que está codificada opcionalmente por el ácido nucleico optimizado por codones de SEQ ID 105. La construcción de cadena alfa de TCR puede comprender una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 106, y está codificada opcionalmente por el ácido nucleico optimizado por codones de SEQ ID NO: 107.

15

[0029] Dicha construcción de cadena beta de TCR puede comprender una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 106, que está codificada opcionalmente por el ácido nucleico optimizado por codones de SEQ ID 108. La construcción de cadena beta de TCR puede comprender una secuencia que tiene al menos un 80 %, al menos un 90 % o 100 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 109, que está codificada opcionalmente por el ácido nucleico optimizado por codones de SEQ ID NO: 110.

20

25 **[0030]** La construcción de TCR comprende las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 mostradas en la Tabla 3. La construcción de TCR también puede comprender las regiones CDR3 y las regiones variables como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 3 CDR1, CDR2 y CDR3 de construcciones de TCR de la invención

Regiones determinantes de complementariedad			
	CDR1	CDR2	CDR3
TCR3598, cadena alfa	49-54 de SEQ ID NO 22	72-76 de SEQ ID NO 22	111-123 de SEQ ID NO 22
TCR3598_2, cadena alfa	46-51 de SEQ ID NO 23	69-74 de SEQ ID NO 23	109-123 de SEQ ID NO 23
TCR5412, cadena alfa	46-51 de SEQ ID NO 24	69-75 de SEQ ID NO 24	110-122 de SEQ ID NO 24
TCR5412_2, cadena alfa	46-51 de SEQ ID NO 25	69-75 de SEQ ID NO 25	110-123 de SEQ ID NO 25
TCR5412_3, cadena alfa	45-49 de SEQ ID NO 26	67-72 de SEQ ID NO 26	107-122 de SEQ ID NO 26
TCR3600, cadena alfa	49-53 de SEQ ID NO 27	71-74 de SEQ ID NO 27	109-121 de SEQ ID NO 27
TCR5712, cadena alfa	49-53 de SEQ ID NO 28	71-74 de SEQ ID NO 28	109-121 de SEQ ID NO 28
TCR5415, cadena alfa	49-53 de SEQ ID NO 29	71-74 de SEQ ID NO 29	109-121 de SEQ ID NO 29
TCR5713, cadena alfa	47-52 de SEQ ID NO 30	70-75 de SEQ ID NO 30	110-122 de SEQ ID NO 30
TCR3598 cadena beta,	46-50 de SEQ ID NO 58	68-73 de SEQ ID NO 58	111-123 de SEQ ID NO 58
TCR3598_2, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 59	68-73 de SEQ ID NO 59	111-125 de SEQ ID NO 59
TCR5412, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 60	68-73 de SEQ ID NO 60	111-124 de SEQ ID NO 60
TCR5412_2, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 61	68-73 de SEQ ID NO 61	111-125 de SEQ ID NO 61
TCR5412_3, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 62	68-73 de SEQ ID NO 62	111-122 de SEQ ID NO 62
TCR3600, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 63	68-73 de SEQ ID NO 63	111-121 de SEQ ID NO 63
TCR5712, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 64	68-73 de SEQ ID NO 64	111-121 de SEQ ID NO 64
TCR5415, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 65	68-73 de SEQ ID NO 65	111-121 de SEQ ID NO 65
TCR5713, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 66	68-73 de SEQ ID NO 66	111-126 de SEQ ID NO 66

(continuación)

TCR-ESO, cadena alfa	48-52 de SEQ ID NO 104	70-75 de SEQ ID NO 104	110-122 de SEQ ID NO 104
TCR-ESO, cadena beta	46-50 de SEQ ID NO 108	68-73 de SEQ ID NO 108	111-124 de SEQ ID NO 108

[0031] La invención también proporciona una construcción de ácido nucleico monocatenario, en la que, por ejemplo, las construcciones de cadena alfa y beta de TCR están separadas por un elemento P2A. La figura 4 proporciona construcciones ejemplares. Dicha construcción de TCR puede estar codificada por un ácido nucleico de SEQ ID NO: 111.

[0032] Todas las secuencias de ácido nucleico proporcionadas anteriormente se han optimizado con codones para la expresión en células humanas.

[0033] La construcción de cadena alfa de TCR y/o la construcción de cadena beta de TCR o la construcción de TCR de la invención es preferiblemente un vector. Los vectores adecuados incluyen aquellos diseñados para propagación y expansión, o para expresión o ambos, tales como plásmidos y virus. El vector puede ser un vector de expresión adecuado para la expresión en una célula huésped seleccionada del grupo que comprende un linfocito T humano o un precursor de linfocitos T humanos, preferiblemente, un linfocito T humano tal como linfocito T CD8+, linfocito T CD4+, linfocito T de memoria central, linfocito T de memoria efectora, linfocito T de tipo célula madre. El vector puede ser un vector viral, por ejemplo, un retroviral, en particular un vector gamma-retroviral o lentiviral. Los ejemplos de vectores de expresión adecuados incluyen el vector retroviral MP71 que se muestra en la figura 4. El vector de expresión recombinante comprende secuencias reguladoras, tales como los codones de inicio y terminación de la transcripción y traducción, que son específicos del tipo de célula huésped (por ejemplo, bacteria, hongo, planta o animal) en la que se va a introducir el vector y en la que se realizará la expresión del ácido nucleico de la invención. Además, el vector de la invención puede incluir uno o más genes marcadores, que permiten la selección de huéspedes transformados o transfectados. El vector de expresión recombinante puede comprender un promotor nativo o, preferiblemente, heterólogo, unido operativamente a la secuencia de nucleótidos que codifica la construcción de la invención, o a la secuencia de nucleótidos que es complementaria o que se hibrida con la secuencia de nucleótidos que codifica las construcciones de la invención. La selección de promotores incluye, por ejemplo, promotores fuertes, débiles, inducibles, específicos de tejido y específicos del desarrollo. El promotor puede ser un promotor no viral o un promotor viral. Preferiblemente, es un promotor heterólogo, es decir, un promotor no unido de forma natural a TCR en linfocitos T humanos, tal como un promotor de repetición terminal larga, que es adecuado para la expresión en linfocitos T humanos. Los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden diseñarse para expresión transitoria, para expresión estable o para ambas. Además, los vectores de expresión recombinantes pueden prepararse para expresión constitutiva o para expresión inducible.

[0034] La presente invención también proporciona una proteína, es decir, una construcción de cadena alfa o beta, o, preferiblemente, una construcción de receptor TCR que comprende construcciones de cadena tanto alfa como beta, que es capaz de unirse específicamente a HLA-DR4 en combinación con el epítipo NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅, o HLA-A2 en combinación con el epítipo NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅. La proteína está codificada preferiblemente por los ácidos nucleicos de la invención.

[0035] El término "capaz de unirse específicamente" o "reconocer" o "específico para" un antígeno dado, como se usa en el presente documento, significa que la construcción de TCR puede unirse específicamente a y reconocer inmunológicamente, dicho epítipo, preferiblemente NY-ESO-1, más preferiblemente con alta afinidad. Por ejemplo, se puede considerar que un TCR "puede unirse específicamente" a NY-ESO-1 si los linfocitos T que expresan el TCR secretan al menos aproximadamente 200 pg/ml o más (por ejemplo, 250 pg/ml o más, 300 pg/ml o más, 400 pg/ml o más, 500 pg/ml o más, 600 pg/ml o más, 700 pg/ml o más, 1000 pg/ml o más, 2.000 pg/ml o más, 2.500 pg/ml o más, 5.000 pg/ml o más) de interferón γ (IFN- γ) después del cultivo conjunto con células diana pulsadas con una baja concentración del epítipo respectivo, por ejemplo, epítipo de NY-ESO-1, tal como el epítipo NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ restringido a HLA-A2, o el epítipo NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ restringido a HLA-DR4 (por ejemplo, aproximadamente 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), pero no sin epítipo o con un epítipo peptídico de control. Como alternativa, o adicionalmente, se puede considerar que un TCR tiene "especificidad antigénica" para un epítipo NY-ESO-1 si los linfocitos T que expresan el TCR secretan al menos el doble de IFN- γ que el nivel de fondo no transducido de IFN- γ tras el cultivo conjunto con células diana pulsadas con una baja concentración del péptido apropiado. Dicha "especificidad", como se ha descrito anteriormente, puede analizarse, por ejemplo, con un ELISA.

[0036] La afinidad se puede analizar por procedimientos bien conocidos por el experto, por ejemplo, por BiaCore. Una afinidad de TCR o una avidéz de linfocitos T de 100 μ M o superior, más preferiblemente de 10 μ M o superior, se considera alta afinidad.

- [0037]** Basándose en las secuencias CDR3 definidas y secuencias de región variable proporcionadas por la invención, es posible realizar la maduración por afinidad de las secuencias de TCR (Chervin et al. J Immunol Methods. 2008;339(2):175-84); Robbins et al. J Immunol. 2008;180:6116-31). Las sustituciones de nucleótidos no sinónimas, que conducen a intercambios de aminoácidos en la secuencia CDR3, pueden conducir a una mayor afinidad del TCR por el antígeno diana. Además, los cambios de secuencia de TCR en otras partes de las regiones TRA y TRB variables pueden cambiar la afinidad del TCR al complejo péptido-MHC. Esto puede aumentar la afinidad general del TCR con el péptido-MHC, pero alberga el riesgo de reconocimiento inespecífico y una mayor reactividad cruzada (Linette et al. Blood. 2013;122(6):863-72). Se prefiere que los TCR que varían de las secuencias específicas proporcionadas retengan una especificidad exclusiva para el antígeno diana proporcionado, es decir, que no tengan reactividad cruzada, y lo más importante, que no tengan reactividad cruzada con los auto-péptidos humanos. La reactividad cruzada potencial de TCR se puede ensayar contra auto-péptidos conocidos cargados en células con el alelo MHC correcto (Morgan et al., 2013, J. Immunother. 36, 133-151). Por consiguiente, se prefiere que la transferencia adoptiva de linfocitos T que expresan la construcción de TCR de la invención no tenga o tenga efectos negativos significativos sobre el tejido sano.
- [0038]** Una construcción de cadena alfa y/o beta de TCR de la invención puede comprender todas las características o dominios correspondientes a su equivalente nativo, pero no es esencial. Preferiblemente, la construcción de cadena alfa y/o beta de TCR comprende al menos una región variable, o una región variable y una constante, por ejemplo, la región variable y/o constante que tenga al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o al menos un 95 % de identidad de secuencia con una región variable o constante de TCR humano. Para la terapia adoptiva con TCR, se prefiere que la construcción de TCR comprenda cadenas alfa y beta de TCR de longitud completa que comprendan regiones variables, constantes y transmembrana. La construcción de TCR preferiblemente es de origen humano esencial o exclusivamente para minimizar la inmunogenicidad. Sin embargo, para evitar el emparejamiento con cadenas de TCR endógenas, las construcciones de la invención contienen preferiblemente uno o más, por ejemplo, 1-5, 1-10 o 1-20, intercambios, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con una secuencia humana, por ejemplo, proporcionando una cisteína adicional para permitir la formación de un enlace disulfuro adicional (Sommermeier et al., 2010, J. Immunol. 184, 6223-31). Con este fin, la región constante de la construcción de cadena alfa y beta de TCR también puede ser una región constante murina.
- [0039]** La construcción también puede ser un receptor de antígeno quimérico, o parte de éste, en el que, por ejemplo, una región variable de TCR humano puede estar unida a un dominio constante de inmunoglobulina diferente, por ejemplo, un dominio constante de IgG, o un dominio de anticuerpo capaz de unirse específicamente a un antígeno tal como NY-ESO-1.
- [0040]** Están incluidas las construcciones monocatenarias (scTCR), así como las construcciones de TCR heterodiméricas. Un scTCR puede comprender una región variable de una primera construcción de cadena de TCR (por ejemplo, una cadena alfa) y una segunda cadena de TCR completa (de longitud completa) (por ejemplo, una cadena beta), o viceversa. Además, el scTCR puede comprender opcionalmente uno o más enlazadores que unen los dos o más polipéptidos entre sí. El enlazador puede ser, por ejemplo, un péptido que une entre sí dos cadenas individuales, como se describe en el presente documento. También se proporciona tal scTCR de la invención, que se fusiona con una citocina, por ejemplo, una citocina humana, tal como IL-2, IL-7 o IL-15.
- [0041]** La construcción de TCR según la invención también se puede proporcionar en forma de un complejo multimérico, que comprende al menos dos moléculas de scTCR, en la que dichas moléculas de scTCR están fusionadas cada al menos a un resto de biotina, y en las que dichos scTCR están interconectados por la interacción biotina-estreptavidina para permitir la formación de dicho complejo multimérico. También se proporcionan complejos multiméricos de un orden superior, que comprenden más de dos, por ejemplo, cuatro, scTCR de la invención.
- [0042]** La construcción de TCR de la invención puede modificarse para comprender una etiqueta detectable, tal como, por ejemplo, un radioisótopo, un fluoróforo (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE)), una enzima (por ejemplo, alcalina fosfatasa, peroxidasa de rábano picante), y partículas (por ejemplo, partículas de oro o partículas magnéticas).
- [0043]** La invención también proporciona una célula huésped que comprende un ácido nucleico o proteína de la invención. La célula huésped puede ser una célula eucariota, por ejemplo, vegetal, animal, fúngica o de alga, o puede ser una célula procariota, por ejemplo, bacteriana o protozoaria. La célula huésped puede ser una célula cultivada o una célula primaria, es decir, aislada directamente de un organismo, por ejemplo, un ser humano. La célula huésped puede ser una célula adherente o una célula suspendida, es decir, una célula que crece en suspensión. Para fines de producir un TCR, polipéptido o proteína recombinante, la célula huésped es preferiblemente una célula de mamífero. Mucho más preferiblemente, la célula huésped es una célula humana. Si bien la célula huésped puede ser de cualquier tipo de célula, puede originarse de cualquier tipo de tejido, y puede ser de cualquier etapa de desarrollo, la célula huésped es preferiblemente un leucocito de sangre periférica (PBL) o una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC). Más preferiblemente, la célula huésped es un linfocito T o un precursor de linfocitos T, en particular, un linfocito T humano.

[0044] El linfocito T puede ser cualquier linfocito T, tal como un linfocito T cultivado, por ejemplo, un linfocito T primario, o un linfocito T de una línea de linfocitos T cultivados, por ejemplo, Jurkat, SupT1, etc., o un linfocito T obtenido de un mamífero, preferiblemente, es un linfocito T o precursor de linfocitos T de un paciente humano. El linfocito T se puede obtener a partir de numerosas fuentes, tal como sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, timo u otros tejidos o fluidos. Los linfocitos T también pueden enriquecerse o purificarse. Preferiblemente, el linfocito T es un linfocito T humano. Más preferiblemente, el linfocito T es un linfocito T aislado de un ser humano, por ejemplo, un paciente humano. El linfocito T puede ser cualquier tipo de linfocito T y puede estar en cualquier etapa de desarrollo, incluyendo, pero sin limitación, linfocitos T CD4+ y/o CD8+, auxiliares CD4+, por ejemplo, células Th1 y Th2, linfocitos T CD8+ (por ejemplo, linfocitos T citotóxicos), células infiltrantes de tumor (TIL), células efectoras, células efectoras centrales, linfocitos T de memoria, linfocitos T sin tratar, y similares, preferiblemente linfocitos T de memoria central.

[0045] Preferentemente, la célula huésped es un linfocito T humano CD4 positivo, en el que la construcción de TCR de la invención está restringida al epítipo MHC II, o un linfocito T humano CD8 positivo, en el que la construcción de TCR de la invención está restringida al epítipo MHC I.

[0046] La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende

- a) un ácido nucleico, preferiblemente, un vector de expresión adecuado para la expresión en un linfocito T humano, que codifica la construcción de TCR de la invención, que es capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano, o
- b) una proteína que comprende una construcción de TCR de la invención, que es capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano, o
- c) una célula huésped, por ejemplo, un linfocito T humano, de la invención, que expresa una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano.

[0047] En una realización preferida, la construcción de TCR de la invención empleada en la composición farmacéutica es la construcción de TCR capaz de reconocer el epítipo restringido a HLA-DR4, como se divulga en el presente documento.

[0048] Como alternativa, la construcción de TCR es la construcción de TCR de la invención capaz de reconocer el epítipo restringido a HLA-A02, como se divulga en el presente documento.

[0049] La invención también proporciona un kit, preferiblemente, para su uso en medicina, en particular, para el tratamiento de un paciente humano, que comprende, como primer componente

- a) un ácido nucleico, preferiblemente, un vector de expresión, que codifica una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de un antígeno definido en complejo con un MHC humano II como se define en el presente documento, o
 - b) una proteína que comprende una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de un antígeno definido en complejo con un MHC humano II como se define en el presente documento, o
 - c) una célula huésped que expresa una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de un antígeno definido en complejo con un MHC humano II como se define en el presente documento,
- y
- i) un ácido nucleico, preferiblemente, un vector de expresión, que codifica una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de dicho antígeno definido en complejo con un MHC humano I como se define en el presente documento, o
 - ii) una proteína que comprende una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de dicho antígeno definido en complejo con un MHC humano I como se define en el presente documento, o
 - iii) una célula huésped que expresa una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de dicho antígeno definido en complejo con un MHC humano I como se define en el presente documento.

[0050] Dicho antígeno definido es un antígeno asociado a tumor o específico de tumor seleccionado del grupo que comprende antígenos de cáncer de testículo tal como NY-ESO-1, concretamente, los epítopos son los epítopos de SEQ ID NO: 21 (restringidos a HLA-DR4) y 103 (restringidos a HLA-A02), respectivamente. Preferiblemente, la construcción de TCR es un TCR humano, un TCR esencialmente humano, como se ha divulgado anteriormente, o derivado de un TCR humano, por ejemplo, derivado de un ratón humanizado como se describe a continuación.

[0051] Hasta ahora, la transferencia de linfocitos T adoptivos a seres humanos se ha centrado exclusivamente en la administración de linfocitos T CD8+ o CD4+. Sin embargo, los inventores han proporcionado los medios para llevar a cabo una terapia con linfocitos T adoptivos en seres humanos que comprende la transferencia de linfocitos T CD8+ y CD4+ con una construcción de TCR específica para un antígeno asociado a tumor definido, NY-ESO-1, que permite la cooperación de los dos tipos de células. Como alternativa, los ácidos nucleicos que codifican dicha construcción de TCR o proteínas respectivas también pueden emplearse para transferir las especificidades requeridas a los linfocitos T endógenos del paciente. Las células CD4+, por ejemplo, mediante la secreción de citocinas tales

como IFN-gamma e IL-2, pueden promover el reclutamiento de células CD8+ en el tumor y la función citolítica. Esto permite una eliminación más eficiente de las células tumorales, y la regresión o, preferiblemente, la eliminación del tumor. Preferiblemente, no hay recidiva.

5 **[0052]** Los componentes de un kit de la invención pueden formularse para administración simultánea o para administración en cualquier secuencia. Los componentes también pueden ser para administración repetida. Tran et al. (Science, 9 de mayo de 2014;344(6184):641-5) describen un posible régimen de administración.

10 **[0053]** Los ejemplos de vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables útiles en la presente invención incluyen estabilizadores tales como SPGA, carbohidratos (por ejemplo, sorbitol, manitol, almidón, sacarosa, glucosa, dextrano), proteínas tales como albúmina o caseína, agentes que contienen proteínas tales como suero bovino o leche desnatada y tampones (por ejemplo, tampón fosfato tal como una solución salina tamponada con fosfato).

15 **[0054]** La composición farmacéutica de la invención o el kit de la invención puede usarse para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad, por ejemplo, una enfermedad proliferativa, infecciosa o viral. La enfermedad es preferiblemente una enfermedad tumoral, por ejemplo, una enfermedad tumoral benigna o maligna. En una realización preferida, las células proliferantes o el tumor expresan NY-ESO-1, y la construcción de TCR es capaz de reconocer al menos un epítipo de NY-ESO-1. Preferiblemente, la enfermedad se trata. La reducción del riesgo de contraer una enfermedad también se considera prevención de una enfermedad, preferiblemente, el riesgo del sujeto tratado se reduce por debajo del nivel normal en una población comparativa, preferiblemente, el riesgo se reduce al menos en un 10 %, al menos un 25 %, al menos un 50 % o al menos un 75 %, o un 100 %.

25 **[0055]** La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar a un sujeto que padezca una enfermedad como se ha especificado anteriormente, en particular, un tumor o enfermedad tumoral, que comprende administrar un ácido nucleico, proteína o célula huésped de la invención. Preferiblemente, el sujeto es un sujeto que necesita dicho tratamiento, es decir, un paciente. El sujeto en realizaciones preferidas es un sujeto mamífero, preferiblemente un paciente humano, que padece un tumor o enfermedad tumoral. El agente activo se administra en una cantidad eficaz.

30 **[0056]** El término "tumor" o "enfermedad tumoral" en el contexto de la presente invención representa una enfermedad seleccionada de melanoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma colangiocelular intra y extrahepático, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, así como carcinoma indiferenciado de la cabeza, cuello, pulmón o esófago, carcinoma colorrectal, condrosarcoma, osteosarcoma, meduloblastoma, neuroblastoma, carcinoma de células no escamosas de cabeza o cuello, tumor de ovario, linfoma, leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia mieloide aguda y crónica, carcinoma de vejiga, carcinoma de próstata, adenocarcinoma pancreático, carcinoma mamario y carcinoma gástrico. El tumor que expresa NY-ESO-1 se selecciona preferiblemente de melanoma, carcinoma de pulmón, sarcoma sinovial y cáncer de cabeza y cuello, esófago y vejiga.

40 **[0057]** Un uso medicinal preferido de la invención se relaciona con la inmunoterapia, preferiblemente la terapia con linfocitos T adoptivos. El producto y los procedimientos de la invención son particularmente útiles en el contexto de la terapia con linfocitos T adoptivos. La administración de los compuestos de la invención puede implicar, por ejemplo, la administración, por ejemplo, la infusión de linfocitos T de la invención en dicho paciente. Preferiblemente, dichos linfocitos T son linfocitos T autólogos del paciente que se transdujeron *in vitro* con un ácido nucleico de la presente invención.

45 **[0058]** Como alternativa, al paciente también se le puede administrar un ácido nucleico de la invención, en particular, un vector de expresión, para la transducción *in vivo* de linfocitos T.

50 **[0059]** Las construcciones de TCR de proteína de la invención también se pueden usar, por ejemplo, con fines de diagnóstico para averiguar si un sujeto expresa NY-ESO-1 y, en particular, si es el epítipo según la SEQ ID NO: 21. Con este fin, dichas construcciones se marcan preferiblemente para facilitar la detección. Preferiblemente, un paciente que presenta dicho epítipo en HLA-DR4 se trata mediante una terapia con linfocitos T adoptivos de la invención.

55 **[0060]** La invención también se refiere a un procedimiento para preparar una célula huésped de la invención, que comprende introducir un vector de expresión que codifica una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano en una célula huésped adecuada, preferiblemente, un linfocito T humano aislado de un paciente.

60 **[0061]** La presente invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos con referencia a las figuras y secuencias adjuntas, sin embargo, sin limitarse a las mismas.

Figura 1 Comparación funcional del TCR-ESO específico de NY-ESO157 de ratones ABabDII con un TCR 1G4 derivado de paciente. (a) Las PBMC de un donante humano se transdujeron con el TCR-ESO derivado de ABabDII o el TCR 1G4 derivado de ser humano y se tiñeron con un multímero específico de NY-ESO157-HLA-A2. Separación en las células CD3+. (b) Las células T2 se pulsaron con cantidades crecientes de péptido nativo NY-

ESO157 y se cultivaron conjuntamente con linfocitos T transducidos con TCR. (c) Producción de IFN γ por linfocitos T transducidos con TCR después del cultivo conjunto con diferentes líneas de células tumorales (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+). Los gráficos en b y c representan promedios de duplicados intraensayo \pm d.e.

Figura 2 Los ratones ABabDR4 son transgénicos para todos los loci del gen TCR $\alpha\beta$ y para la molécula MHC de clase II humana HLA-DR4 fusionada a los dominios de unión no antigénica de ratón I-E. Los ratones ABabDR4 son deficientes para los TCR de ratón y moléculas MHC de clase II de ratón. Por lo tanto, AbabDR4 expresa un repertorio de TCR humanos diverso con linfocitos T CD4 que tienen restricción a HLA-DR4.

Figura 3 Los leucocitos de sangre periférica de un ratón ABabDR4 inmunizado con ADN de NY-ESO-1 se reestimularon durante una noche con dynabeads anti-CD3/CD28, péptido irrelevante o NY-ESO₁₁₆₋₁₃₅ y se tiñeron intracelularmente para IFN γ . Las células representadas se separaron en linfocitos y células CD3 positivas.

Figura 4 Estructura esquemática del vector de TCR retroviral MP71 (Linnemann et al., 2013, Nature Medicine 19, 1534-1541)

Figura 5 Las células Jurkat deficientes en TCR y que expresan CD4 se transdujeron con TCR reactivos con NY-ESO-1 y se tiñeron con NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅/DR4-tetrámero (NY-ESO-1 Tet) o CLIP/DR4-Tetrámero (CLIP Tet) como control.

Figura 6 Los linfocitos T CD4+ transducidos con TCR o no transducidos (control) de PBMC humanas se cultivaron conjuntamente con diferentes líneas celulares de melanoma que expresaban naturalmente HLA-DR4 y/o NY-ESO-1 y se tiñeron intracelularmente para IFN γ . Los porcentajes mostrados se refieren a linfocitos T CD4+ transducidos (muestras transducidas con TCR) o linfocitos T CD4+ totales (muestras no transducidas). Se muestran los valores medios de los duplicados con desviación estándar. Todas las líneas celulares de melanoma se analizaron para determinar expresión de HLA-DR por citometría de flujo.

Figura 7 Los TCR reactivos con NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ derivados de ratones ABabDR4 pero no derivados de ser humano reconocen las líneas de melanoma que expresan HLA-DR4/NY-ESO-1. Los linfocitos T CD4 transducidos con TCR reactivos con NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ derivados de ratones ABabDR4 (3600, 5712, 3598_2) o de un donante humano sano (NY1, NY2, NY3) se cultivaron conjuntamente con líneas de melanoma pretratadas con IFN γ que expresaban HLA-DR4 y/o NY-ESO-1. Se añadió el péptido NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ (NY116) como control positivo. Después de la incubación durante una noche, se midió el IFN γ en el sobrenadante. Se muestran los valores medios de los duplicados intraensayo con desviación estándar. Todas las líneas de melanoma se analizaron para determinar expresión de HLA-DR por citometría de flujo.

Figura 8 Los linfocitos T CD8 y CD4 transducidos con TCR reactivos con NY-ESO-1 muestran un efecto cooperativo en la destrucción de células tumorales. Los linfocitos T CD8 traducidos con TCR-ESO y/o linfocitos T CD4 transducidos con TCR3598_2 se cultivaron con la línea de melanoma marcada con CFSE cargada con FM-3 (baja fluorescencia en CFSE) y no cargada (alta fluorescencia en CFSE) con los péptidos NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ y NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅. Las células diana marcadas con CFSE y de control se cultivaron en una relación 1:1, 8x10⁴ células cada vez. El número de linfocitos T CD8 y CD4 transducidos con TCR fue de 6x10⁴ cada vez. Después de la incubación durante una noche, se midió el número de células de FM-3 por citometría de flujo. (A) Se muestran histogramas representativos de células FM-3 después de la incubación con linfocitos T transducidos con TCR. Los números indican el porcentaje de células FM-3 cargadas con péptidos NY-ESO-1 (flechas pequeñas). (B) El diagrama de barras indica la citotoxicidad de los linfocitos T CD4 y/o CD8 transducidos con TCR determinada mediante la destrucción de las células diana como se muestra en A. Se muestran los valores medios de duplicados intraensayo con desviación estándar.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Generación de TCR humano restringido a HLA-A02 específico para NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ en ratones ABabDII

[0062] Se generaron ratones ABabDII como se describe en Li et al. (2010, Nature Medicine 16, 1029-1034). Las poblaciones de CD8+ a granel específicas para NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ se aislaron de ratones vacunados y se analizaron mediante captura de genes TCR, siguiendo el protocolo divulgado en Linnemann et al. (2013, Nature Medicine 19, 1534-1541).

[0063] Se generó TCR-ESO, como se muestra, por ejemplo, en la Tabla 2, y caracterizado por las secuencias de CDR3 según la SEQ ID NO: 18 y 19.

[0064] Las secuencias optimizadas para las construcciones de longitud completa se proporcionan en las SEQ

ID NO: 106/107 y las SEQ ID NO: 110/111. La SEQ ID NO: 112 corresponde a una construcción de ácido nucleico monocatenario utilizada a continuación.

Ejemplo 2 - Análisis funcional del TCR humano restringido a HLA-A02

5
[0065] El TCR-ESO específico de NY-ESO₁₅₇₋₁₆₅ de ratones ABabDII, como se generó en el Ejemplo 1, se comparó con el TCR 1G4 derivado de un paciente con melanoma (Chen, et al., 2005, J. Exp. Med. 201, 1243-55). Ambos TCR reconocen el epítipo 157-165 (SEQ ID NO: 103). Los TCR se expresaron en linfocitos T humanos de PBMC de un donante humano (**figura 1a**). Los linfocitos T transducidos con el TCR-ESO derivado de ABabDII
 10 demostraron una mayor sensibilidad al antígeno e indujeron niveles máximos de IFN γ mayores tras el reconocimiento de las células T2 cargadas con péptidos que los linfocitos T transducidos con el TCR 1G4 derivado de ser humano (**figura 1b**). Además, los linfocitos T humanos transducidos con TCR-ESO produjeron más IFN γ después del cultivo conjunto con células cancerosas HLA-A2⁺ que expresaban NY-ESO que los linfocitos T transducidos con 1G4 (**figura 1c**).

15
[0066] El TCR obtenido del ratón ABabDII mostró sorprendentemente una actividad funcional superior en comparación con el TCR aislado del donante humano.

Ejemplo 3 - Generación de TCR humanos restringidos a HLA-DR4 específicos para NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ en ratones ABabDR4

20
[0067] Los TCR restringidos a HLA-DR4 contra NY-ESO-1 se generaron en ratones transgénicos (ABabDR4) de loci de genes TCR humanos/HLA-DRA-IE/HLA- DRB1*0401-IE (**figura 2**). Estos ratones se generaron cruzando ratones transgénicos HLA-DRA-IE/HLA- DRB1*0401-IE (Ito et al., 1996, J Exp Med 183(6): 2635-2644) con ratones transgénicos de loci de genes TCR humanos (Li et al., 2010, Nat. Medicine 16(9):1029-1034). La ventaja de este modelo es que los linfocitos T en ratones ABabDR4 expresan un repertorio de TCR humano diverso, pero no estaban sujetos a mecanismos de tolerancia a los antígenos tumorales humanos en regiones en las que las secuencias humanas y de ratón difieren entre sí. Los inventores encontraron que inmunizar ratones ABabDR4 con NY-ESO-1 da como resultado la generación de TCR de alta afinidad que no se pueden encontrar en seres humanos.
 25 Debido a HLA-DR4-IE como molécula de restricción MHC de clase II exclusiva, la inmunización de ratones ABabDR4 genera linfocitos T CD4⁺ que reconocen el antígeno inmunizado con restricción a HLA-DR4.

30
[0068] Se generaron TCR específicos para el péptido NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ en combinación con HLA-DR4 a partir de ratones ABabDR4 después de la vacunación con péptido NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ o ADN NY-ESO-1 de longitud completa.
 35 Se aislaron poblaciones CD4⁺ a granel específicas para NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅ y se extrajeron las cadenas de TCR mediante amplificación rápida en 5' de extremos de ADNc. La **figura 3** muestra la actividad específica de leucocitos de sangre periférica de ratones ABabDR4 reestimulados durante una noche con dynabeads anti-CD3/CD28, péptido irrelevante, o NY-ESO₁₁₆₋₁₃₅, como se demuestra mediante la producción de IFN γ .

40
[0069] Los TCR caracterizados por las secuencias CDR3 según las SEQ ID NO:1 y 10, 2 y 11, 3 y 12, 4 y 13, 5 y 14, 6 y 15, 7 y 16, 8 y 17 y 9 y 18 se generaron, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 1. Por lo tanto, la invención proporciona los primeros TCR humanos restringidos a HLA-DR4 para NY-ESO-1.

45
[0070] Las secuencias optimizadas para las construcciones de longitud completa se proporcionan en las SEQ ID NO: 40-48/49-57 y las SEQ ID NO: 76-84/85-93. La SEQ ID NO: 94-102 corresponde a construcciones de ácido nucleico monocatenario usadas en los siguientes experimentos.

Ejemplo 4 - Análisis funcional de los TCR humanos restringidos a HLA-DR4

50
[0071] Para demostrar que los TCR aislados conferían una unión específica al complejo péptido/MHC relevante, las células Jurkat deficientes en TCR y que expresaban CD4 se transdujeron con TCR reactivos con NY-ESO-1 como se preparó en el Ejemplo 3, y se tiñeron con NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅/DR4-Tetrámero (NY-ESO-1 Tet) o CLIP/DR4-Tetrámero (CLIP Tet) como control (Datos mostrados para TCR3598, TCR3600 y TCR5412 en la figura 5). La especificidad se confirmó.

55
[0072] Los TCR aislados también conferían actividad funcional contra células que expresaban NY-ESO-1. Esto se muestra mediante linfocitos T CD4⁺ transducidos con TCR o no transducidos (control) de PBMC humanas cultivadas conjuntamente con diferentes líneas celulares de melanoma que expresaban de forma natural HLA-DR4 y/o NY-ESO-1 y tinción intracelular para IFN γ (Datos mostrados para TCR3598, TCR3600 y TCR5412 en la **figura 6**).

60
[0073] La transferencia de TCR5412 condujo a una mayor proporción de células CD4⁺ IFN-gamma. Por consiguiente, las construcciones de TCR que comprenden las secuencias CDR3 de SEQ ID NO: 3 y 12 son especialmente preferidas en el contexto de la invención.

Ejemplo 5 - Transferencia de linfocitos T adoptivos de una combinación de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺

específicos para epítomos NY-ESO-1

[0074] El uso combinado de los TCR restringidos a MHC I y MHC II específicos para NY-ESO-1 se ensaya en un modelo de ratón de terapia contra el cáncer de linfocitos T adoptivos. Una línea de células tumorales positivas para NY-ESO-1 y HLA-A2 se trasplanta en ratones HLA-DR4-IE α Rag $^{-/-}$ y se trata con linfocitos T CD8 murinos transducidos con un TCR restringido a MHC I o linfocitos T CD4 murinos transducidos con un TCR restringido a MHC II o una mezcla de ambos. Los ratones receptores se monitorizan en el tiempo para determinar el rechazo y la recidiva del tumor. Para el tratamiento con TCR restringidos tanto a MHC I como a MHC II no se espera recidiva.

10 LISTADO DE SECUENCIAS

[0010]

<110> Max-Delbrueck-Centrum fuer Moleculare Medizin

15 <120> Terapia génica combinada del receptor de linfocitos T de cáncer contra epítomos restringidos a MHC I y MHC II del antígeno tumoral NY-ESO

<130> MDC15875EP

20 <160> 112

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

25 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

30 <223> CDR3 de cadena alfa de TCR3598

<400> 1

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

35

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR3598_2

<400> 2

45

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

<210> 3

<211> 13

50 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR5412

55

<400> 3

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

60 <210> 4

<211> 14

<212> PRT

ES 2 784 315 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR5412_2

5

<400> 4

Cys Ala Val Thr Arg Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10

10 <210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <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

20

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR3600

30 <400> 6

Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10

<210> 7

35 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

40 <223> CDR3 de cadena alfa de TCR5712

<400> 7

Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10

45

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

50

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR5415

<400> 8

55

Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10

<210> 9

<211> 13

60 <212> PRT

ES 2 784 315 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR5713

5

<400> 9

Cys Ala Glu Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe
1 5 10

10 <210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR3598

<400> 10

Cys Ala Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe
1 5 10

20

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR3598_2

30 <400> 11

Cys Ala Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe
1 5 10 15

<210> 12

35 <211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

40 <223> CDR3 de cadena beta de TCR5412

<400> 12

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10

45

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

50

<220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR5412_2

<400> 13

55

Cys Ala Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 14

<211> 12

60 <212> PRT

ES 2 784 315 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR5412_3

5

<400> 14

Cys Ala Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

10 <210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR3600

<400> 15

Cys Ala Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

20

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR5712

30 <400> 16

Cys Ala Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 17

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

40 <223> CDR3 de cadena beta de TCR5415

<400> 17

Cys Ala Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

45

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

50

<220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR5713

<400> 18

55

Cys Ala Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10 15

<210> 19

<211> 13

60 <212> PRT

ES 2 784 315 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<223> CDR3 de cadena alfa de TCR-ESO restringido a HLA-A2

5

<400> 19

Cys Ala Gly Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe
1 5 10

10 <210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <220>

<223> CDR3 de cadena beta de TCR-ESO restringido a HLA-A2

<400> 20

Cys Ala Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
1 5 10

20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>

<223> HLA-DR4 epítipo del NY-ESO-1 116-135

30 <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

35 <211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

40 <223> Cadena alfa de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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

45

ES 2 784 315 T3

<210> 23
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 23

10

```

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
    
```

15 <210> 24
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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
    
```

25

<210> 25
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

35 <400> 25

ES 2 784 315 T3

```

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

```

5

<210> 26
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR5412_3 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 26

15

```

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> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR3600 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

25

<400> 27

ES 2 784 315 T3

```

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

- 5 <210> 28
- <211> 132
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

- 10 <220>
- <223> Cadena alfa de TCR TCR5712 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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

```

15

130

- <210> 29
- <211> 132
- <212> PRT
- 20 <213> Homo sapiens

<400> 29

ES 2 784 315 T3

```

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 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
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

10
 <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

```

15 <210> 31
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 31

ES 2 784 315 T3

atgatgaaat ccttgagagt tttactggg 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 gaaaggaac gaaactgaca gtaaaccat 400

<210> 32

<211> 400

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Cadena alfa de TCR TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 32

atgaactact ctccggcct ggtgtctctg attctgtctg tgctgggccg gaccagaggg 60
 gattctgtga cccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccatc 120
 aattgcacct acaccgccac cggctacccc agcctgtttt ggtacgtgca gtacccccggc 180
 gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc 240
 ttcgaggcca cctaccggaa agagacaacc agcttccacc tggaaaaggg cagcgtgcag 300
 gtgtccgact ccgccgtgta tttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc 360
 15 ctgacctttg gcaagggcac acacctgatc atccagccct 400

<210> 33

<211> 397

<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

25 <400> 33

atgctcctgc tgctgggtgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagagcc 60
 cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
 cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtacccaac 180
 cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
 ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc acctgagaaa gccagcgtg 300
 cacatcagcg ataccgccga gtacttctgc gccgtgacct tgaaccggga cgacaagatc 360
 atcttcggca agggcaccag actgcacatc ctgcccc 397

<210> 34

30 <211> 400

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 784 315 T3

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 34

5
 atgctcctgc tgcctggcgcc tgccttccaa gtgatcttca ccctgggagg caccagggcc 60
 cagtctgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
 cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtaccccaac 180
 cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
 ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc atctgcggaa gccacagctg 300
 cacatcagcg ataccgccga gtacttctgt gccgtgacct ggaactccgg caacaccct 360
 ctggtgtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca 400

<210> 35

<211> 397

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

15

<400> 35

atgctgctgg aacatctgct gatcatcctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag 60
 cagctgaatc agagccccc gagcatgttc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac 120
 tgcaccagca gcagcatctt caatacctgg ctgtgtgaca agcaggacct cggcgaagga 180
 cccgtgctgc tgatogccct gtacaaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggctgaca 240
 gccagtttcg gcattaccog gaaggacagc ttcctgaaca tcagcgcctc catccccagc 300
 gacgtgggca tctatttctg cgccggacag cagaactccg gcggctccaa ctacaagctg 360
 accttcggca agggcacact gctgacagtg aacccca 397

20 <210> 36

<211> 394

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 36

atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
 gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
 atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgcctc tgcattggct gcagcagcat 180
 cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
 ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
 cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccataa gcggcaacac ccctctggtg 360
 30 ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccca 394

<210> 37

ES 2 784 315 T3

<211> 394
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR5712 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 37

atggtcaaaa	tccggcagtt	cctgctggcc	atcctgtggc	tgcagctgag	ctgtgtgtcc	60
gccgccaaga	acgaggtgga	acagagcccc	cagaacctga	ccgctcagga	aggcgagttc	120
atcacatca	actgcagcta	cagcgtgggc	atcagcgccc	tgattggct	gcagcagcat	180
10 cctggcggag	gcatcgtgtc	tctgttcatg	ctgagcagcg	gaaagaagaa	gcacggccgg	240
ctgatcgcca	caatcaacat	ccaggaaaag	cacagcagcc	tgacatcac	cgccagccac	300
cctagagaca	gcgccgtgta	catctgcgcc	gtgcccaata	gaggcaacac	ccctctggtg	360
ttcggcaagg	gcaccagact	gagcgtgata	gccca			394

<210> 38

15 <211> 394
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Cadena alfa de TCR TCR5415 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 38

atggtcaaaa	tccggcagtt	cctgctggcc	atcctgtggc	tgcagctgag	ctgtgtgtcc	60
gccgccaaga	acgaggtgga	acagagcccc	cagaacctga	ccgctcagga	aggcgagttc	120
atcacatca	actgcagcta	cagcgtgggc	atcagcgccc	tgattggct	gcagcagcat	180
cctggcggag	gcatcgtgtc	tctgttcatg	ctgagcagcg	gaaagaagaa	gcacggccgg	240
ctgatcgcca	caatcaacat	ccaggaaaag	cacagcagcc	tgacatcac	cgccagccac	300
cctagagaca	gcgccgtgta	catctgcgcc	gtgcccaata	gaggcaacac	ccctctggtg	360
ttcggcaagg	gcaccagact	gagcgtgata	gccca			394

25 <210> 39
 <211> 397
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 39

35

ES 2 784 315 T3

atgaagacct tcgccggctt cagcttctcg ttctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc 60
 agaggcgagg acgtggaaca gaggctgttt 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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR3598 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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		

15 <210> 41

<211> 270

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR3598_2 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 41

ES 2 784 315 T3

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

- 5 <210> 42
- <211> 269
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Cadena alfa de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 42

ES 2 784 315 T3

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

- 5 <210> 43
- <211> 270
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Cadena alfa de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135
- <400> 43

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5412_3 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<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

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5712 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

15 <210> 47

<211> 268

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5415 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 47

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5713 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

ES 2 784 315 T3

```

          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

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<400> 49

```

atgatgaagt ccctgcggtt gctgctcgtg atcctgtggc tgcagctgag ctgggtgtgg      60
tcccagcaga aagaggtgga acaggacca gccctctga gcgtgccaga gggcgctatc      120
gtgtccctga attgcaccta cagcaacagc gccttcaggt acttcatgtg gtatcggcag      180
tacagccgga agggccccga gctgctgatg tacacctact ccagcggcaa caaagaggac      240
ggccggttca cagcccaggt ggacaagagc agcaagtaca tctccctgtt catccgggac      300
agccagccca gcgacagcgc cacatatctg tgcgccatga gacagggcgg ctccgagaag      360
ctggtgttgc gcaagggcac aaagctgacc gtgaaccctt 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
ttcagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgctgc tgaaagtggc cggattcaac      780
ctgctgatga ccctgcggtt gtggtccagc tga                                     813

```

15 <210> 50

<211> 813

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 50

ES 2 784 315 T3

atgaactact ctccccgct ggtgtctctg attctgtctg tgctgggccg gaccagagggc 60
gattctgtga cccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccatc 120
aattgcacct acaccgccac cggctacccc agcctgtttt ggtacgtgca gtacccccggc 180
gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc 240
ttcgaggcca cctaccgaa agagacaacc agcttccacc tggaaaaggg cagcgtgcag 300
gtgtccgact ccgccgtgta tttctgcgcc ctgagagatt ctggcgcgcg agccgatggc 360
ctgaccttg gcaagggcac acacctgatc atccagccct acatccagaa ccccgagcct 420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttcaccgac 480
ttcgacagcc agatcaacgt gcccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag 540
accgtgctgg acatgaagcg catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac 600
cagaccagct tcacatgcca ggacatcttc aaagagacta acgccacata ccccagcagc 660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtctttcg agacagacat gaacctgaac 720
ttcagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgctgc tgaagtgggc cggcttcaac 780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga 813

<210> 51

5 <211> 810

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Cadena alfa de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 51

atgctcctgc tgctgggtgcc tgccttcaa gtgatcttca ccctgggcgg caccagagcc 60
cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg 120
cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtacccaac 180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac 240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc acctgagaaa gcccagcgtg 300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgc gccgtgacct tgaaccggga cgacaagatc 360
atcttcggca agggcaccag actgcacatc ctgcccaca tcagaaccc cgagcccgcc 420
gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag gatagcacc tgtgtctgtt caccgacttc 480
15 gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca ccttcatcac cgacaagaca 540
gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag 600
acaagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctacc cagctccgac 660
gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tccttcgaga cagacatgaa cctgaatttc 720
cagaacctga gcgtgatggg cctgcggatc ctgctgctga aagtggccgg cttcaacctg 780
ctgatgacct tgagactgtg gtccagctga 810

<210> 52

<211> 813

ES 2 784 315 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena alfa de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 52

```
atgctcctgc tgctggtgcc tgccttcaa gtgatcttca ccctgggagg caccagggcc      60
cagtctgtga cacagctgga tagccagggtg cccgtgttcg aagaggcccc tgtggaactg     120
cgggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgtttt ggtacgtgca gtacccaac      180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgga atccatcaac     240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagcttcc atctgcggaa gcccagcgtg     300
cacatcagcg ataccgccga gtacttctgt gccgtgacct ggaactccgg caacaccct      360
ctggtgtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca atatccagaa ccccgagcct     420
gccgtgtacc agctgaagga ccccaagagc caggatagca ccctgtgcct gttcacggac     480
ttcgacagcc agatcaatgt gcccaagacc atggaaagcg gcaccttcat caccgacaag     540
accgtgctgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg gcgccattgc ctggtccaac     600
cagacaagct tcacatgcc a ggacatcttc aaagagacaa acgccaccta ccccagctcc     660
gacgtgccct gtgatgccac cctgaccgag aagtccttcg agacagacat gaacctgaac     720
ttcagaacc tgtccgtgat gggcctgagg atcctgctgc tgaaagtggc cggcttcaac     780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga                                     813
```

10

<210> 53
<211> 810
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 53

20

```
atgctgctgg aacatctgct gatcatcctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag      60
```

ES 2 784 315 T3

cagctgaatc agagccccc gagcatgttc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac 120
 tgcaccagca gcagcatcct caatacctgg ctgtggtaca agcaggaccc cggcgaagga 180
 cccgtgctgc tgatcgcctt gtacaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggctgaca 240
 gccagttcg gcattaccgg gaaggacagc ttcctgaaca tcagcgcctc catccccagc 300
 gacgtgggca tctatttctg cgccggacag cagaactccg ggggctcca ctacaagctg 360
 accttcggca agggcacact gctgacagtg aaccccaaca tccagaacct cgagcccggc 420
 gtgtaccagc tgaaggacct tagaagccag gacagcacc tgtgcctgtt caccgacttc 480
 gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca cttcatcac cgacaagacc 540
 gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg caatgcctg gtccaaccag 600
 accagcttca catgccagga catcttcaa gagacaaacg ccacctacc cagctccgac 660
 gtgccctgtg atgccacct gaccgagaag tccttogaga cagacatgaa cctgaacttc 720
 cagaatctga gcgtgatggg cctgcgcac ctgctgctga aggtggccgg cttaacctg 780
 ctgatgacct tgcggctgtg gtccagctga 810

<210> 54
 <211> 807
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<400> 54
 atggtcaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
 gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
 atcaccatca actgcagcta cagcgtgggc atcagcgcct tgcattggct gcagcagcat 180
 cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
 ctgatcgcca caatcaacat ccaggaagag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
 cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccata gggcaacac ccctctggtg 360
 ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgac gccaatatcc agaaccgca gcctgcccgtg 420
 taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttcac cgacttogac 480
 agccagatca acgtgcccaa gaccatgga agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
 ctggacatga agccatgga cagcaagagc aacggcgcca ttgcctggtc caaccagacc 600
 agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgcca cctaccgag cagcgacgtg 660
 ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttcag 720
 aatctgtccg tgatgggctt gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
 15 atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807

<210> 55
 <211> 807
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

ES 2 784 315 T3

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5712 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

5 <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 tctgttcatt ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg      240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac      300
cctagagaca gcgccgtgta catctgcgcc gtgcccaata gcggcaacac ccctctggtg      360
ttcggcaagg gaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccgccg gcctgcccgtg      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 acaaagccca cctaccccag cagcgacgtg      660
ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagtct ttcgagacag acatgaacct gaacttcag      720
aatctgtccg tgatgggcct gagaatcctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg      780
atgaccctgc ggctgtggtc cagctga      807
    
```

<210> 56

10 <211> 807

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Cadena alfa de TCR TCR5415 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<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 tctgttcatt ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg      240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac      300
    
```

20

ES 2 784 315 T3

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

<210> 57

<211> 810

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena alfa de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<400> 57

atgaagacct tcgccggctt cagcttcctg ttctgtggc 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 cgcgataacc 300
 cagacaggcg actccgcat ctatttctgc gccgaggcca atcaggccgg caccgccctg 360
 atctttggca agggcacaac actgagcgtg tccagcaaca tccagaaccc cgagcccgcc 420
 gtgtaccagc tgaaggaccc tagaagccag gacagcacc tgtgcctgtt caccgacttc 480
 gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca ccttcatcac cgacaagact 540
 gtgctggata tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag 600
 accagcttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctacc cagcagcgac 660
 gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc 720
 cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg 780
 ctgatgacct tgagactgtg gtccagctga 810

15 <210> 58

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 58

ES 2 784 315 T3

```

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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

10

<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

```

15 <210> 60

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 60

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

10

<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

15 <210> 62

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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
 25 Arg Arg Gly Gln Glu Ala Arg Leu Arg Cys Ser Pro Met Lys Gly His

ES 2 784 315 T3

```

          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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

10

<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

```

15 <210> 64

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5712 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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
25 65          70          75          80

```

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5415 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

10

<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

15 <210> 66

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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
 25 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

ES 2 784 315 T3

<210> 67
 <211> 397
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Cadena beta de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 67

10 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 acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
 accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc 360
 cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctgg 397

<210> 68
 <211> 403
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena beta de TCR TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

20 <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 acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
 accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac 360
 accgaggcat tctttgggca gggcaccgg ctgaccgtgg tgg 403

25 <210> 69
 <211> 400
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Cadena beta de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 69

ES 2 784 315 T3

atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgcogat 60
 acaggcgtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc 120
 agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggc acagacagac cctgggccag 180
 ggccccgagt tcctgaccta cttccagaac gaggccagc tggaaaagag ccggctgctg 240
 agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcaccctgga aatccagcgg 300
 accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac 360
 gagcagttct ttggcccagc caccggctg accgtgctgg 400

<210> 70
 <211> 403
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena beta de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

10 <400> 70

atggatagct ggaccttttg ctgcgtgtcc ctgtgcatcc tgggagccaa gcacacagat 60
 gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg 120
 cgctgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggc acagacagac catgatgcgg 180
 ggcctggaac tgctgatcta cttcaacaac aacgtgccca tcgacgacag cggcatgccc 240
 gaggatagat tcagcgccaa gatgcccac gccagcttca gcaccctgaa gatccagccc 300
 agcgagccca gagacagcgc cgtgtacttt tgcgccagca gctttctggc cagcgtgggc 360
 tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccg 403

15 <210> 71
 <211> 397
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Cadena beta de TCR TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 71

atggatacca gaggctgtg ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaata 60
 gccggcgtga tgcagaacc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg 120
 cgctgcagcc ccatgaagg ccacagccac gtgtactggc acagacagct gccgaagag 180
 ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
 aaagagcggc tcagcgccga gttccccaaa gaggcccca gcatcctgag aatccagcag 300
 25 gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag 360
 tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgagg 397

<210> 72
 30 <211> 391
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 784 315 T3

<223> Cadena beta de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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 acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac      360
5 ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g                                     391

```

<210> 73

<211> 391

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5712 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

15 <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 acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac      360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g                                     391

```

<210> 74

20 <211> 391

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Cadena beta de TCR TCR5415 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<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 acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac      360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g                                     391

```

30

<210> 75

<211> 406

ES 2 784 315 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena beta de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135, región variable

<400> 75

```

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

10

<210> 76
 <211> 305
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 76

20

```

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
  
```

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3598_2 especifica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

ES 2 784 315 T3

```

      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
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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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
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
15 305

```

<210> 79

<211> 307

ES 2 784 315 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Cadena beta de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<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 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
    
```

10

<210> 80
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Cadena beta de TCR TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 80

20

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5712 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

ES 2 784 315 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5415 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<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

15 <210> 84

<211> 308

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 784 315 T3

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 84

5

```

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

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3598 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

15

<400> 85

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaagcccg actgaccgag 60

ES 2 784 315 T3

cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
 cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
 aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
 gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
 accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gggccaggc cgctggcacc 360
 cagtattttg gcctggcac cagactgctg gtgctggaag atctgcgga cgtgaccccc 420
 cccaaggtgt cctgttcga gcctagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc 480
 ctctgtgtgc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac 540
 ggcaaagagg tgcacagcgc cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac 600
 agctactgcc tgtccagcag actgcgggtg tccgccacct tctggcacia cccccgaac 660
 cacttcagat gccaggtgca gtttcacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcctgagggc 720
 agccccaaagc ccgtgactca gaatatctct gccgaggcat ggggcagagc cgactgtggc 780
 attaccagcg ccagctacca tcagggcgtg ctgagcgcca ccatcctgta cgagatcctg 840
 ctgggcaagg ccaccctgta cgccgtgctg gtgtcaggcc tgggtgctgat ggccatggtc 900
 aagaagaaga acagctga 918

<210> 86

<211> 924

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<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 acggcccgcac ggagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
 accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gogtcatgac cggcctgaac 360
 accgaggcat tctttgggca gggcaccggc ctgaccgtgg tggagatct gagaaacgtg 420
 accccccca aggtgtccct gttcgagcct agcaaggccg agatcgcca caagcagaaa 480
 gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
 gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc 600
 aactacagct actgcctgtc cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc 660

ES 2 784 315 T3

cggaaccact tcagatgccca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggcct 720
gagggcagcc ccaagcccgt gactcagaat atctctgccg aggcattggg cagagccgac 780
tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat cctgtacgag 840
atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag ctga 924

<210> 87

<211> 921

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Cadena beta de TCR TCR5412 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 87

atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat 60
acagcgtgt cccaggacct ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc 120
agatgcgacc ccatacagca gcacaaccgg ctgtactggt acagacagac cctgggccag 180
ggccccgagt tcctgacctt cttccagaac gaggccagc tggaaaagag ccggctgctg 240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcaccctgga aatccagcgg 300
accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac 360
gagcagttct ttggcccag caccggctg accgtgctgg aagatctgag aaactgacc 420
cccccaagg tgtccctggt cgagcctagc aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc 480
accctcgtgt gcctggccag aggcttcttc cccgaccacg tggactgctc ttggtgggtc 540
aacggcaag aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcccc aggcctacaa agagagcaac 600
tacagctact gcctgagcag cagactgcgg gtgtccgcca ccttctggca caacccccgg 660
aaccacttca ggtgccaggt gcagtttca ggcctgagcg aagaggacaa gtggcccag 720
ggcagcccta agcccgtgac ccagaatata tctgccgaag cctggggcag agccgactgt 780
ggcattacca gcgccagcta ccatcagggc gtgctgagcg ccaccatcct gtacgagatc 840
ctgctgggca aggccaccct gtacgcccgt ctggtgtctg gcctggtgct gatggccatg 900
gtcaagaaga agaacagctg a 921

15 <210> 88

<211> 924

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 88

ES 2 784 315 T3

atggatagct ggaccttttg ctgctgtgcc ctgtgcatcc tggaggccaa gcacacagat 60
gccggcgtga tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tgggccagga agtgaccctg 120
cgctgcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctggg 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
accccccca aagtgtctct gttcgagccc agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa 480
gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttggtgg 540
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc 600
aactacagct actgcctgag cagcagactg cgggtgtccg ccacctctg gcacaacccc 660
cggaaacctc tcagatgcca ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggccc 720
gagggcagcc ctaagcccgt gaccagaat atctctgccg aagcctgggg cagagccgac 780
tgtggcatta ccagcgccag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat cctgtacgag 840
atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt ctggcctggt gctgatggcc 900
atggtcaaga agaagaacag ctga 924

<210> 89

<211> 915

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<400> 89

atggatacca gagtgctgtg ctgctgctgt atctgcctgc tgggagccgg actgtctaat 60
gccggcgtga tgcagaaccc cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg 120
cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggg acagacagct gcccgaagag 180
ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
aaagagcggg tcagcgccga gttccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag 300
gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag 360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gacccccccc 420
aaggtgtccc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatgccca acaagcagaa agccaccctc 480
gtgtgctggt ccagaggcct cttccccgac cacgtggaac tgtcttggtg ggtcaacggc 540

ES 2 784 315 T3

aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat ccccaggcct acaaagagag caactacagc 600
 tactgcctga gcagcagact gcgggtgtcc gccaccttct ggcacaaccc ccggaaccac 660
 ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc 720
 cctaagcccg tgaccagaa tatctctgcc gaagcctggg gcagagccga ctgtggcatt 780
 accagcgcca gctaccatca gggcgtgctg agcgcacca tcctgtacga gatcctgctg 840
 ggcaaggcca ccctgtacgc cgtgctggtg tctggcctgg tgctgatggc catggtcaag 900
 aagaagaaca gctga 915

<210> 90

<211> 912

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR3600 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<400> 90

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
 cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
 cgctgcgtgc ccatacagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag 180
 aaagtggaat ttctgggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
 gacgaccagt tcagcgtgga acggcccagc ggagcaact 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 gaggtttctt 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
 agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
 aaggccaacc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
 aagaacagct ga 912

15 <210> 91

<211> 912

<212> **ADN**

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5712 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

<400> 91

ES 2 784 315 T3

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480
tgcctggcca gaggtttctt 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
agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccacc tgtacgccgt gctggtgtct ggctgggtgc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagct ga 912

<210> 92

<211> 912

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5415 específica para HLA-DR4-epitopo NY-ESO-1 116-135

10

<400> 92

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg 120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac 360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag 420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg 480

ES 2 784 315 T3

tgcctggcca gaggttctt 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
agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc 840
aaggccacc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctgggtc tgatggccat ggtcaagaag 900
aagaacagct ga 912

<210> 93

<211> 927

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR TCR5713 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

10

<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 acggcccagc ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg 360
acaggcgagc tgttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctggaaga tctgcggaac 420
gtgaccccc ccaaggtgtc cctgttcgag cctagcaagg ccgagatcgc caacaagcag 480
aaagccacc tcgtgtgcct ggccagaggc ttcttccccg accacgtgga actgtcttgg 540
tgggtcaacg gcaaagaggt gcacagcggc gtgtccaccg atccccaggc ctacaagag 600
agcaactaca gctactgcct gtcctcccgg ctgagagtgt ccgccacctt ctggcacaac 660
ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag ttcacggcc tgagcgaaga ggacaagtgg 720
cctgagggca gccccaaagg cgtgactcag aatatctctg ccgagggcatg gggcagagcc 780
gactgtggca ttaccagcgc cagctaccat cagggcgtgc tgagcggcac catcctgtac 840
gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg tgtcaggcct ggtgctgatg 900
gccatggtca agaagaagaa cagctga 927

15 <210> 94

<211> 1794

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR3598 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 94

ES 2 784 315 T3

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag 60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatectg 120
cgctcgtgtc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag 180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc 240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcac ggagcaact tcaccctgaa gatcagaagc 300
accaagtgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca ggggccaggg cgctggcacc 360
cagtattttg gccctggcac cagactgctg gtgctggaag atctgcggaa cgtgaccccc 420
cccaagtgtt ccctgttcga gcctagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc 480
ctcgtgtgcc tggccagagg cttcttcccc gaccacgtgg aactgtcttg gtgggtcaac 540
ggcaaagagg tgcacagcgg cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac 600
agctactgcc tgtccagcag actgcgggtg tccgccacct tctggcacia cccccggaac 660
cacttcagat gccaggtgca gtttcacggc ctgagcgaag aggacaagtg gcctgagggc 720
agccccaaagc ccgtgactca gaatatctct gccgaggcat ggggcagagc cgactgtggc 780
attaccagcg ccagctacca tcagggcgtg ctgagcgcca ccatcctgta cgagatcctg 840
ctgggcaagg ccaccctgta cgccgtgctg gtgtcaggcc tgggtgctgat 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 cgccttcag 1140
tacttcatgt ggtatcggca gtacagccgg aaggccccg 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 tcaccgacia 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

5

<210> 95
<211> 1800
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR3598_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

ES 2 784 315 T3

<400> 95

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag      60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg      120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag      180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc      240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcg ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac      360
accgaggcat tctttgggca gggcaccggc ctgaccgtgg tggaagatct gagaaacgtg      420
acccccccca aggtgtccct gttcagcctc agcaaggccg agatcgcaa caagcagaaa      480
gccaccctcg tgtgcctggc cagaggcttc ttccccgacc acgtggaact gtcttgggtg      540
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcgtg tccaccgatc cccaggccta caaagagagc      600
aactacagct actgcctgtc cagcagactg cgggtgtccg ccaccttctg gcacaacccc      660
cggaaccact tcagatgccg ggtgcagttt cacggcctga gcgaagagga caagtggcct      720
gagggcagcc ccaagcccgt gactcagaat atctctgccg aggcattggg cagagccgac      780
tgtggcatta ccagcggcag ctaccatcag ggcgtgctga gcgccacat 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 tctgtgacct agatggaagg cccctgacc     1080
ctgagcagag aagccttcct gaccatcaat tgcaacctaca ccgccaccgg ctaccccagc     1140
ctgttttggg acgtgcagta ccccggcgag ggctgcagc tgctgctgaa agccaccaag     1200
gccgacgaca agggcagcaa caaggcctc gaggccacct accggaaaga gacaaccagc     1260
ttccacctgg aaaagggcag cgtgcaggtg tccgactccg ccgtgtatct ctgcccctg     1320
agagattctg gcggcgggag cgatggcctg accttggca agggcacaca cctgatcatc     1380
cagccctaca tccagaaccc cgagcctgcc gtgtaccagc tgaaggacct tagaagccag     1440
gacagcaccg tgtgcctggt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg     1500
gaaagcggca ccttcatcac cgacaagacc gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag     1560
agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag accagcttca catgccagga catcttcaaa     1620
gagactaacg ccacataccc cagcagcgcg gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag     1680
tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc     1740
5 ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg ctgatgacct tgagactgtg gtccagctga     1800

```

<210> 96

<211> 1794

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR5412 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

ES 2 784 315 T3

<400> 96

```

atgggaacat ctctgctgtg ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccgat      60
acagcgctgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc ggggccagaa cgtgaccttc      120
agatgcgacc ccatcagcga gcacaaccgg ctgtactggg acagacagac cctgggccag      180
ggccccgagt tcctgaccta cttccagaac gaggccagc tggaaaagag cgggctgctg      240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagcttca gcaccctgga aatccagcgg      300
accgagcagg gcgacagcgc catgtatctg tgtgccagca gcctggaccg gccctacaac      360
gagcagttct ttggcccagc caccggctg accgtgctgg aagatctgag aaactgacc      420
cccccaagg tgtccctgtt cgagcctagc aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc      480
accctcgtgt gcctggccag aggcttcttc cccgaccacg tggaaactgtc ttggtgggtc      540
aacggcaag aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcccc aggcctacaa agagagcaac      600
tacagctact gcctgagcag cagactgcgg gtgtccgcca ctttctggca caacccccgg      660
aaccacttca ggtgccaggt gcagtttca cggctgagcg aagaggacaa gtggcccag      720
ggcagcccta agcccgtgac ccagaatata tctgccgaag cctggggcag agccgactgt      780
ggcattacca gcgccagcta ccatcagggc gtgctgagcg ccacatcct gtacgagatc      840
ctgctgggca aggccaccct gtacgcccgt ctggtgtctg gcctggtgct gatggccatg      900
gtcaagaaga agaacagcgg cagcggcgcc accaacttca gcctgctgaa acaggccggc      960
gacgtggaag agaaccctgg ccctatgctc ctgctgctgg tgctgcctt ccaagtgatc     1020
ttcaccctgg gcggcaccag agcccagagc gtgacacagc tggatagcca ggtgcccggt     1080
ttcgaagagg ccctgtgga actgcggtgc aactactcca gcagcgtgtc cgtgtacctg     1140
ttttggtacg tgcagtacct caaccagggc ctgcagctgc tgctgaagta cctgagcggc     1200
tccaccctgg tggaatccat caacggcttc gaggccgagt tcaacaagag ccagaccagc     1260
ttccacctga gaaagcccag cgtgcacatc agcgataccg ccgagtactt ctgcgcctgt     1320
accctgaacc gggacgacaa gatcatcttc ggcaagggca ccagactgca catcctgccc     1380
aacatccaga accccgagcc cgccgtgtac cagctgaagg accctagaag ccagatagc     1440
accctgtgtc tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg tgcccaagac catggaaagc     1500
ggcaccttca tcaccgacaa gacagtgtct gacatgaagg ccatggacag caagagcaac     1560
ggcgccattg cctggtccaa ccagacaagc ttcacatgcc aggacatctt caaagagaca     1620
aacgccacct accccagctc cgacgtgcc tgtgatgcca cctgaccga gaagtccttc     1680
gagacagaca tgaacctgaa tttccagaac ctgagcgtga tgggcctgcg gatcctgctg     1740
ctgaaagtgg ccggcttcaa cctgctgatg accctgagac tgtggtccag ctga         1794

```

<210> 97

<211> 1800

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR5412_2 específica para HLA-DR4-epítipo NY-

ES 2 784 315 T3

ESO-1 116-135

<400> 97

atggatagct	ggaccttttg	ctgCGTgtcc	ctgtgcatcc	tggTggccaa	gcacacagat	60
gccggcgtga	tccagagccc	cagacacgaa	gtgaccgaga	tgggccagga	agtgaccctg	120
cgctgcaagc	ctatcagcgg	ccacaacagc	ctgttctggT	acagacagac	catgatgcgg	180
ggcctggaac	tgctgatcta	cttcaacaac	aacgtgccca	tgcagcacag	cggcatgccc	240
gaggatagat	tcagcgccaa	gatgcccaac	gccagcttca	gcaccctgaa	gatccagccc	300
agcgagccca	gagacagcgc	cgtgtacttt	tgcgccagca	gctttctggc	cagcgtgggc	360
tacgagcagt	acttcggccc	tggcaccaga	ctgaccgtga	ccgaggacct	gagaaacgtg	420
accccccca	aagtgtctct	gttcgagccc	agcaaggccg	agatcgccaa	caagcagaaa	480
gccaccctcg	tgtgcctggc	cagaggcttc	ttccccgacc	acgtggaact	gtcttggtgg	540
gtcaacggca	aagaggtgca	cagcggcgtg	tccaccgatc	cccaggccta	caaagagagc	600
aactacagct	actgcctgag	cagcagactg	cgggtgtccg	ccacctctg	gcacaacccc	660
cggaaccact	tcagatgccca	ggtgcagttt	cacggcctga	gcgaagagga	caagtggccc	720
gagggcagcc	ctaagcccgt	gaccagaat	atctctgccg	aagcctgggg	cagagccgac	780
tgtggcatta	ccagcgccag	ctaccatcag	ggcgtgctga	gcccaccat	cctgtacgag	840
atcctgctgg	gcaaggccac	cctgtacgcc	gtgctggtgt	ctggcctggt	gctgatggcc	900
atggtcaaga	agaagaacag	cggcagcggc	gccaccaact	tcagcctgct	gaaacaggcc	960
ggcgactggg	aagagaaccc	tggccctatg	ctcctgctgc	tggTgcctgc	cttccaagtg	1020
atcttcaccc	tgggCGgcac	cagggcccag	tctgtgacac	agctggatag	ccaggtgccc	1080
gtgttcgaag	aggcccctgt	ggaactcggg	tgcaactact	ccagcagcgt	gtccgtgtac	1140
ctgttttggT	acgtgcagta	cccccaaccag	ggcctgcagc	tgctgctgaa	gtacctgagc	1200
ggctccaccc	tggTggaatc	catcaacggc	ttcGaggccg	agttcaacaa	gagccagacc	1260
agcttccatc	tgcggaagcc	cagcgtgcac	atcagcgata	ccgccgagta	cttctgtgcc	1320
gtgaccCGga	actccggcaa	caccctctg	gtgtttggca	agggcacacg	gctgagcgtg	1380
atcgccaata	tccagaaccc	cgagcctgcc	gtgtaccagc	tgaaggaccc	cagaagccag	1440
gatagcacc	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> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 784 315 T3

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR5412_3 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 98

```

5 atggatacca gaggctgtg ctgcgccgtg atctgcctgc tgggagccgg actgtctaat      60
gccggcgtga tgcagaacct cagacacctc gtgcggcgga gaggacagga agccagactg      120
cgctgcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactggt acagacagct gccccaagag      180
ggcctgaagt tcatggtgta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc      240
aaagagcggg tcagcgcgga gttccccaaa gagggcccca gcatcctgag aatccagcag      300
gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgtgccagct ctccacctct gggcgagcag      360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaaactg gacccccccc      420
aagggtgtcc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatcgcca acaagcagaa agccaccctc      480
gtgtgcctgg ccagaggcct cttccccgac cacgtggaac tgtcttggtg ggtcaacggc      540
aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat cccaggcct acaaagagag caactacagc      600
tactgcctga gcagcagact gcgggtgtcc gccaccttct ggcacaacct ccggaaccac      660
ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc      720
cctaagcccg tgaccagaa tatctctgcc gaagcctggg gcagagccga ctgtggcatt      780
accagcgcca gctaccatca gggcgtgctg agcgcaccca tcctgtacga gatcctgctg      840
ggcaaggcca ccctgtacgc cgtgctggtg tctggcctgg tgctgatggc catggtcaag      900
aagaagaaca gcggcagcgg cgcaccaaac ttcagcctgc tgaacagggc cggcgacgtg      960
gaagagaacc ctggccctat gctgctggaa catctgctga tcatcctgtg gatgcagctg     1020
acctgggtgt ccggccagca gctgaatcag agccccaga gcatgttcat ccaggaaggc     1080
gaggacgtgt ccatgaactg caccagcagc agcatcttca atacctggct gtggtacaag     1140
caggaccccg gcgaaggacc cgtgctgctg atcgccctgt acaaagccgg cgagctgacc     1200
agcaatggca ggctgacagc ccagttcggc attaccggga aggacagctt cctgaacatc     1260
agcgcctcca tccccagcga cgtgggcata tattttctgcg ccggacagca gaactccggc     1320
ggctccaact acaagctgac cttcggcaag ggcacactgc tgacagtgaa cccaacatc     1380
cagaaccccg agcccgccgt gtaccagctg aaggacccta gaagccagga cagcaccctg     1440
tgctgttca ccgacttcga cagccagatc aacgtgccca agaccatgga aagcggcacc     1500
ttcatcaccg acaagaccgt gctggacatg aaggccatgg acagcaagag caacggcgca     1560
atcgctggtt ccaaccagac cagcttcaca tgccaggaca tttcaaaga gacaaacgcc     1620
acctacccca gctccgacgt gccctgtgat gccaccctga ccgagaagtc cttcgagaca     1680
gacatgaacc tgaacttcca gaatctgagc gtgatggggc tcgcatcctt gctgctgaag     1740
gtggccggct ttaacctgct gatgaccctg cggctgtggt ccagctga                    1788

```

10 <210> 99
 <211> 1782
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 784 315 T3

<220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR3600 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

5 <400> 99

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag      60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg      120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag      180
aaagtggaat ttctgggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc      240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccggc ggagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatcta cgagcagtac      360
ttcgccctg gaccccggt gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag      420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg      480
tgcctggcca gaggtttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa      540
gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac      600
tgcctgtcca gcagactgcy ggtgtccgcc accttctggc acaacccccg gaaccacttc      660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca agtggcctga gggcagcccc      720
aagcccgtga ctcagaatat ctctgccgag gcatggggca gagccgactg tggcattacc      780
agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc      840
aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggccctggtgc tgatggccat ggtcaagaag      900
aagaacagcy gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa      960
gagaaccctg gccccatggt caaaatccgg cagttoctgc tggccatcct gtggctgcag     1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gccccagaa cctgaccgct     1080
caggaaggcy agttcatcac catcaactgc agctacagcy tgggcatcag cgcctgcat     1140
tggctgcagc agcatcctgg cggaggcatc gtgtctctgt tcatgctgag cagcggaaag     1200
aagaagcagc gccggctgat cgcacaatc aacatccagc aaaagcacag cagcctgcac     1260
atcaccgcca gccaccctag agacagcgc gtgtacatct gcgccgtgcc caatagcggc     1320
aacaccctc tgggtttcgg caagggcacc agactgagcy tgatcgcaa tatccagaac     1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg     1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaactg cccaagacca tggaaagcgg caccttcac     1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgy cgcattgcc     1560
tggccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac     1620
cccagcagcy acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg     1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggccctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc     1740
ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggccagct ga                               1782

```

10

<210> 100

<211> 1782

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 784 315 T3

<220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR5712 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

5

<400> 100

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag      60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatecctg      120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag      180
aaagtggaat ttctgggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc      240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcg ggagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcatcatcta cgagcagtac      360
ttcggccctg gaacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag      420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg      480
tgcctggcca gaggtttctt ccccgaccac gtggaactgt cttgggtggg 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
agcggcagct 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 gccccagaa 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
aacaccctc tgggtttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgcaa tatccagaac     1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg     1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaactgt cccaagacca tggaaagcgg caccttcac     1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc     1560
tggccaacc agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac     1620
cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg     1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggcctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc     1740
10 ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggccagct ga      1782

```

<210> 101

<211> 1782

<212> ADN

ES 2 784 315 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR5415 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-5 1 116-135

<400> 101

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag      60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatcctg      120
cgctcgtgtc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag      180
aaagtggaat ttctggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc      240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgac ggacgcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgtacta cgagcagtac      360
ttcgccctg  gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac ccccccaag      420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca agcagaaagc caccctcgtg      480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt cttggtgggt caacggcaaa      540
gagggtgcaca 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
agcggcagct accatcaggg cgtgctgagc gccaccatcc tgtacgagat cctgctgggc      840
aaggccaacc tgtacgccgt gctggtgtct ggctggtgc tgatggccat ggtcaagaag      900
aagaacagcg gcagcggcgc caccaacttt agtctgctga aacaggccgg cgacgtggaa      960
gagaaccctg gccccatggt caaaatccgg cagttcctgc tggccatcct gtggctgcag     1020
ctgagctgtg tgtccgccgc caagaacgag gtggaacaga gccccagaa 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
aacaccctc  tgggtttcgg caagggcacc agactgagcg tgatcgcaa tatccagaac     1380
cccgagcctg ccgtgtacca gctgaaggac cctagaagcc aggacagcac cctgtgcctg     1440
ttcaccgact tcgacagcca gatcaacgtg cccaagacca tggaaagcgg caccttcac     1500
accgacaaga ccgtgctgga catgaaggcc atggacagca agagcaacgg cgccattgcc     1560
tggccaacc  agaccagctt cacatgccag gacatcttca aagagacaaa cgccacctac     1620
cccagcagcg acgtgccctg tgatgccacc ctgaccgaga agtctttcga gacagacatg     1680
aacctgaact tccagaatct gtccgtgatg ggctgagaa tcctgctgct gaaagtggcc     1740
ggattcaacc tgctgatgac cctgcggctg tggccagct ga                          1782

```

10

<210> 102

<211> 1800

ES 2 784 315 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario TCR5713 específica para HLA-DR4-epítipo NY-ESO-1 116-135

<400> 102

```

atggatactt ggctcgtgtg ctgggccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag      60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tgggccagga agtgatectg      120
cgctgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggg acagacagat cctggggcag      180
aaagtggaat ttctgggtgtc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatcttc      240
gacgaccagt tcagcgtgga acggcccgcg ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc      300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gctctggact ggccggcgtg      360
acaggcgagc tgttttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctggaaga tctgcggaac      420
gtgaccccc ccaaggtgtc cctgttcgag cctagcaagg cggagatcgc caacaagcag      480
aaagccaccc tcgtgtgcct ggccagaggc ttcttccccg accacgtgga actgtcttgg      540
tgggtcaacg gcaaaagagt gcacagcggc gtgtccaccg atccccaggc ctacaagag      600
agcaactaca gctactgcct gtcctcccgg ctgagagtgt ccgccacctt ctggcacaac      660
ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag ttcacggcc tgagcgaaga ggacaagtgg      720
cctgagggca gccccaaacc cgtgactcag aatatctctg ccgaggcatg gggcagagcc      780
gactgtggca ttaccagcgc cagctaccat cagggcgtgc tgagcgcac catcctgtac      840
gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg tgtcaggcct ggtgctgatg      900
gccatggtca agaagaagaa cagcggcagc ggcgccacca actttagtct gctgaaacag      960
gccggcgagc tggaagagaa ccctggcccc atgaagacct tcgccggcctt cagcttctct      1020
ttcctgtggc tgcagctgga ctgcatgagc agaggcgagg acgtggaaca gagcctgttt      1080
ctgagcgtgc gcgagggcga cagcagcgtg atcaattgca cctacaccga cagctccagc      1140
acatacctgt actggtataa gcaggaaccc ggcgctggcc tgcagctgct gacctacatc      1200
ttctccaaca tggacatgaa gcaggaaccg cggctgacag tgctgctgaa caagaaggac      1260
aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc cagacagggc actccgccat ctatctctgc      1320
gccgaggcca atcaggccgg caccgcccctg atctttggca agggcacaac actgagcgtg      1380
tccagcaaca tccagaaccc cgagcccgcc gtgtaccagc tgaaggacct tagaagccag      1440
gacagcacc cgtgcctggt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg      1500
gaaagcggca cttcatcac cgacaagact gtgctggata tgaaggccat ggacagcaag      1560
10 agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag accagcttca catgccagga catcttcaaa      1620
gagacaaacg ccacctaccc cagcagcgcg gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag      1680
tctttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc      1740
ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg ctgatgacct tgagactgtg gtccagctga      1800

```

<210> 103

ES 2 784 315 T3

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <223> HLA-A2 epítipo del NY-ESO-1 157-165

<400> 103

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
 1 5

<210> 104

<211> 133

<212> PRT

15 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Cadena alfa de TCR específica para HLA-A2-epítipo NY-ESO-1 157-165, región variable

20 <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

25 <211> 400

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Cadena alfa de TCR específica para HLA-A2-epítipo NY-ESO-1 157-165, región variable

<400> 105

atgaagagcc tgcgcgtgct gctggtcac cctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca 60
 caggggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcagc tccaggagg ggaggacttc 120
 actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaatatcc agtggtaaa gcagcgacca 180
 35 ggaggacacc cagtgttctt gattcagctg gtgaagagcg gcgagggtcaa gaaacagaaa 240
 agactgacct tccagtttgg cgaagccaag aaaaactcta gtctgcatat cacagctact 300
 cagactaccg acgtcggcac ctacttttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc 360
 gtgtttgggc ctggaacaag gctgtctgtc ctgcccgata 400

<210> 106

ES 2 784 315 T3

<211> 269
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Cadena alfa de TCR específica para HLA-A2-epítipo NY-ESO-1 157-165

<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
    
```

10

<210> 107
 <211> 810
 <212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cadena alfa de TCR específica para HLA-A2-epítipo NY-ESO-1 157-165

20 <400> 107

ES 2 784 315 T3

```

atgaagagcc tgcgctgct gctggtcac ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca      60
caggggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggaggg ggaggacttc      120
actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaatatcc agtggtaaaa 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 ttcagaatcc cgaacctgcc      420
gtataccagc tgaaggacc ccgatctcag gatagtactc tgtgcctggt caccgacttt      480
gatagtcaga tcaatgtgcc taaaacctag gaatccggaa cttttattac cgacaagtgc      540
gtgctggata tgaagccat ggacagtaag tcaaacggcg ccatcgcttg gagcaatcag      600
acatccttca cttgccagga tatcttcaag gagaccaacg caacataccc atcctctgac      660
gtgccctgtg atgccaccct gacagagaag tctttcgaaa cagacatgaa cctgaatfff      720
cagaatctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgctga aggtcgctgg gtttaatctg      780
ctgatgacac tgcggctgtg gtcctcatga      810

```

<210> 108

<211> 134

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

10 <223> Cadena beta de TCR específica para HLA-A2-epitopo NY-ESO-1 157-165, región variable

<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

```

15 <210> 109

<211> 400

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Cadena beta de TCR específica para HLA-A2-epitopo NY-ESO-1 157-165, región variable

<400> 109

ES 2 784 315 T3

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

<210> 110

<211> 309

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR específica para HLA-A2-epitopo NY-ESO-1 157-165

10

<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

15

<210> 111

<211> 921

<212> ADN

ES 2 784 315 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena beta de TCR específica para HLA-A2-epítipo NY-ESO-1 157-165

5

<400> 111

```

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tgggtggcaaa gcataccgac      60
gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcacccctg      120
cgatgcaagc ccatctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga      180
ggcctggagc tgctgatcta cttaacaat aacgtgccca tgcacgattc agggatgccc      240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaata gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc      300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac      360
gagcagttct ttggaccagc caccagactg acagtctctg aagatctacg taacgtgaca      420
ccaccctaaag tctcactggt tgagcctagc aaggcagaaa ttgcccaaaa gcagaaggcc      480
accctggtgt gcctggcaag agggttcttt ccagatcacg tggagctgtc ctggtgggtc      540
aacggcaaaag aagtgcattc tggggtctgc accgaccccc aggcttataa ggagagtaat      600
tactcatatt gtctgtcaag ccggctgaga gtgtccgcca cattctggca caaccctagg      660
aatcatttcc gctgccaggt ccagtttcac ggcctgagtg aggaagataa atggccagag      720
gggtcaccta agccagtgc acagaacatc agcgcagaag cctggggacg agcagactgt      780
ggcattacta gcgcctccta tcatcagggc gtgctgagcg ccactatcct gtacgagatt      840
ctgctgggaa aggccaccct gtatgctgtg ctggtctccg gcctggtgct gatggccatg      900
gtcaagaaaa agaactcttg a                                          921
    
```

10 <210> 112

<211> 1794

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción de TCR de ácido nucleico monocatenario específica para HLA-A2-epítipo NY-ESO-1 157-165

<400> 112

```

atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tgggtggcaaa gcataccgac      60
20 gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcacccctg      120
    
```

ES 2 784 315 T3

cgatgcaagc ccatctccgg acacgactac ctgttctggt atcggcagac aatgatgaga	180
ggcctggagc tgctgatcta ctttaacaat aacgtgccca togacgattc agggatgccc	240
gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaatt gccagctttt ccaccctgaa aatccagccc	300
tctgaacctc gcgatagtgc tgtgtacttc tgtgccagta atattgctgg cgggtataac	360
gagcagttct ttggaccagc caccagactg acagtctgg aagatctacg taacgtgaca	420
ccaccctaaag tctcactggt tgagcctagc aaggcagaaa ttgcccaaca gcagaaggcc	480
accctggtgt gcctggcaag agggttcttt ccagatcacg tggagctgtc ctggtgggtc	540
aacggcaaaag aagtgcattc tggggtctgc accgaccccc aggcttaciaa ggagagtaat	600
tactcatatt gtctgtcaag ccggctgaga gtgtccgcca cattctggca caaccctagg	660
aatcatttcc gctgccaggt ccagtttcac ggctgagtg aggaagataa atggccagag	720
gggtcaccta agccagtgc 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 aaaacccccg ccctatgaag agcctgcgcg tgctgctggt catcctgtgg	1020
ctgcaattgt ctggggtctg gtcacagggg cagcaggtca tgcagattcc acagtatcag	1080
cacgtccagg agggggagga cttcactaca tattgtaaca gctccaccac actgtcaaat	1140
atccagtggc acaagcagcg accagagga caccagtggt tcctgattca gctggtgaag	1200
agcggcgagg tcaagaaaca gaaaagactg accttccagt ttggcgaagc caagaaaaac	1260
tctagtctgc atatcacagc tactcagact accgacgtcg gcacctactt ttgcgcagga	1320
gagggcaact atgggcagaa tttcgtgttt ggcctggaa caaggctgtc tgtcctgccc	1380
gatattcaga atcccgaacc tgccgtatac cagctgaagg acccccgatc tcaggatagt	1440
actctgtgcc tgttcaccga ctttgatagt cagatcaatg tgcctaaac catggaatcc	1500
ggaactttta ttaccgaaa gtgctgtctg gatatgaaag ccatggacag taagtcaaac	1560
ggcgccatcg cttggagcaa tcagacatcc ttcaactgcc aggatattct caaggagacc	1620
aacgcaacat acccatcctc tgacgtgccc tgtgatgcca ccctgacaga gaagtctttc	1680
gaaacagaca tgaacctgaa ttttcagaat ctgagcgtga tgggcctgag aatcctgctg	1740
ctgaaggctc ctgggtttaa tctgctgatg aactgcggc tgtggtcctc atga	1794

REIVINDICACIONES

1. Un ácido nucleico que codifica al menos una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T (TCR) y/o una construcción de cadena beta de TCR de una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 que consiste en la SEQ ID:21 en complejo con HLA-DR4,
- 5 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una región determinante de complementariedad (CDR) CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-51 de SEQ ID NO: 23, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 69-74 de SEQ ID NO: 23 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-123 de SEQ ID NO: 23 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 59, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 59 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-125 de SEQ ID NO: 59, o
- 10 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-54 de SEQ ID NO: 22, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 72-76 de SEQ ID NO: 22 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-123 de SEQ ID NO: 22 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 58, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 58 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-123 de SEQ ID NO: 58, o
- 15 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-51 de SEQ ID NO: 24, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 69-75 de SEQ ID NO: 24 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-122 de SEQ ID NO: 24 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 60, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 60 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-124 de SEQ ID NO: 60, o
- 20 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-51 de SEQ ID NO: 25, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 69-75 de SEQ ID NO: 25 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-123 de SEQ ID NO: 25 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 61, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 61 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-125 de SEQ ID NO: 61, o
- 25 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 45-49 de SEQ ID NO: 26, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 67-72 de SEQ ID NO: 26 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 107-122 de SEQ ID NO: 26 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 62, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 62 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-122 de SEQ ID NO: 62, o
- 30 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-53 de SEQ ID NO: 27, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 71-74 de SEQ ID NO: 27 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-121 de SEQ ID NO: 27 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 63, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 63 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-121 de SEQ ID NO: 63, o
- 35 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-53 de SEQ ID NO: 28, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 71-74 de SEQ ID NO: 28 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-121 de SEQ ID NO: 28 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 64, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 64 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-121 de SEQ ID NO: 64, o
- 40 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 49-53 de SEQ ID NO: 29, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 71-74 de SEQ ID NO: 29 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 109-121 de SEQ ID NO: 29 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 65, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 65 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-121 de SEQ ID NO: 65, o
- 45 en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 47-52 de SEQ ID NO: 30, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 70-75 de SEQ ID NO: 30 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-122 de SEQ ID NO: 30, o
- 50
- 55
- 60
- 65

ID NO: 30 y/o la construcción de cadena beta de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 66, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 66 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-126 de SEQ ID NO: 66.

5
2. El ácido nucleico de la reivindicación 1, en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 22-30, que está codificada opcionalmente por una secuencia seleccionada de la SEQ ID 31-39 y/o en el que la construcción de cadena beta de TCR comprende una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 58-66, que está codificada opcionalmente por una secuencia seleccionada de la SEQ ID 67-75.

3. El ácido nucleico de la reivindicación 2,
15 • en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 40-48 y está codificada opcionalmente por cualquiera de las SEQ ID NO: 49-57,
• y/o en el que la construcción de cadena beta de TCR comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con cualquiera de las SEQ ID NO: 76-84 y está codificada opcionalmente por cualquiera de las SEQ ID NO: 85-93,
20 • en el que la construcción de TCR está codificada preferiblemente por cualquiera de las SEQ ID NO: 94-102;
• en el que la construcción de cadena alfa de TCR y/o la construcción de cadena beta de TCR o la construcción de TCR es preferiblemente un vector de expresión adecuado para la expresión en una célula huésped seleccionada del grupo que comprende un linfocito T humano.

25 4. El ácido nucleico de la reivindicación 1, en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende TRAV9-2 - SEQ ID NO: 2 - TRAJ45, y en el que la construcción de cadena beta de TCR comprende TRBV2 - SEQ ID NO: 11 - TRBJ1-1.

5. Un ácido nucleico que codifica al menos una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T
30 (TCR) y/o una construcción de cadena beta de TCR de una construcción de TCR capaz de unirse específicamente al epítipo que consiste en la SEQ ID:103 en complejo con HLA-A2, en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 48-52 de SEQ ID NO: 104, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 70-75 de SEQ ID NO: 104 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 110-122 de SEQ ID NO: 104 y/o la construcción de cadena beta
35 de TCR comprende una CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 46-50 de SEQ ID NO: 108, una CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 68-73 de SEQ ID NO: 108 y una CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 111-124 de SEQ ID NO: 108.

6. El ácido nucleico de la reivindicación 5,
40 a) en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 104, que está codificada opcionalmente por la SEQ ID 105, en el que la construcción de cadena alfa de TCR comprende preferiblemente una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 106, y está codificada opcionalmente por la SEQ ID NO: 107,
45 b) y/o en el que la construcción de cadena beta de TCR comprende una región variable que comprende una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID 108, que está codificada opcionalmente por la SEQ ID 109, en el que la construcción de cadena beta de TCR comprende preferiblemente una secuencia que tiene al menos un 80 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 110, y está codificada opcionalmente por la SEQ ID NO: 111,
50 c) en el que la construcción de TCR está codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 112,
d) en el que la construcción de cadena alfa de TCR y/o la construcción de cadena beta de TCR o la construcción de TCR es preferiblemente un vector de expresión adecuado para la expresión en una célula huésped seleccionada del grupo que comprende un linfocito T humano.

55 7. Una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T (TCR) y/o una construcción de cadena beta de TCR de una construcción de TCR codificada por el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Una célula huésped que comprende un ácido nucleico o una construcción de cadena alfa del receptor de linfocitos T (TCR) y/o una construcción de cadena beta de TCR de una construcción de TCR de cualquiera de las
60 reivindicaciones anteriores, en la que la célula huésped es preferiblemente un linfocito T CD4+ y el ácido nucleico es un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o en la que la célula huésped es preferiblemente un linfocito T CD8+ y el ácido nucleico es un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6.

9. La célula huésped de la reivindicación 8, en la que la célula huésped es una célula humana.

65

10. Una composición farmacéutica que comprende
- a) un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que codifica una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano, o
 - b) una construcción de TCR de la reivindicación 7 capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano, o
 - c) una célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9 que expresa una construcción de TCR capaz de unirse específicamente a un epítipo de NY-ESO-1 en complejo con un MHC humano.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una proteína codificada por dicho ácido nucleico o una célula huésped que comprende dicho ácido nucleico.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende un ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, una proteína codificada por dicho ácido nucleico o una célula huésped que comprende dicho ácido nucleico.
13. Un kit para su uso en medicina, que comprende, como primer componente, la composición farmacéutica de la reivindicación 11, y la composición farmacéutica de la reivindicación 12 como un segundo componente, en el que los dos componentes están formulados para administración simultánea o para administración en cualquier secuencia.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, o el kit de la reivindicación 13 para su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa, preferiblemente una enfermedad tumoral benigna o maligna, en la que las células proliferantes o el tumor expresa NY-ESO-1.
15. La composición farmacéutica o kit para su uso de la reivindicación 14, para su uso en inmunoterapia, preferiblemente, en terapia con linfocitos T adoptivos o terapia génica con TCR.

Fig. 1

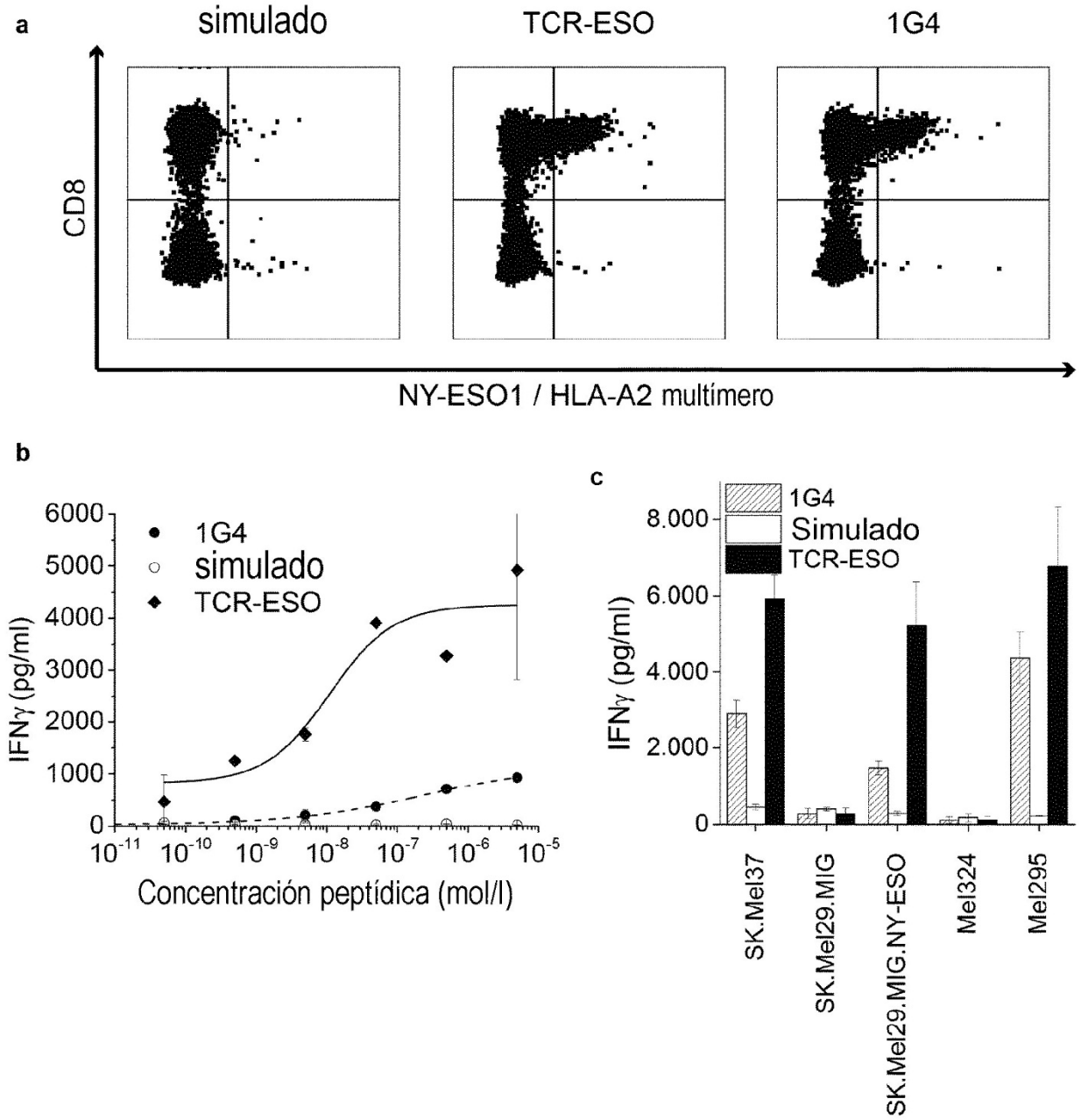


Fig. 2

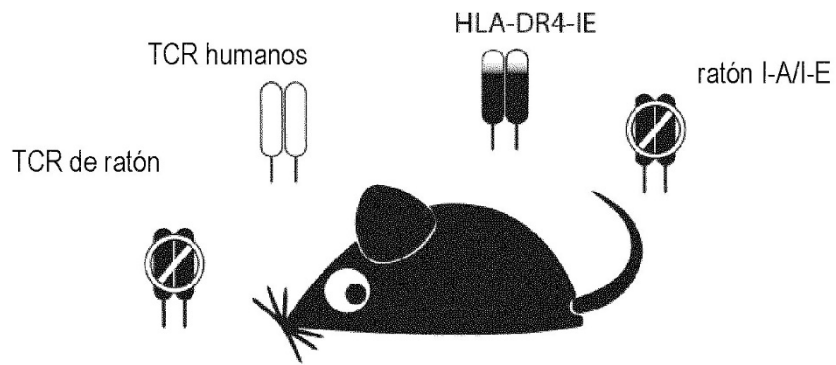


Fig. 3

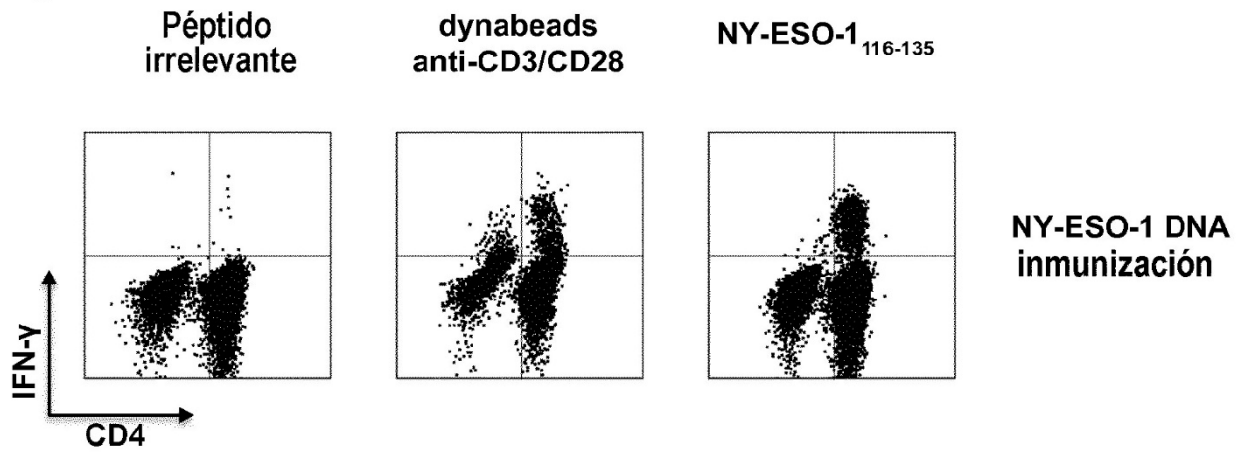


Fig. 4

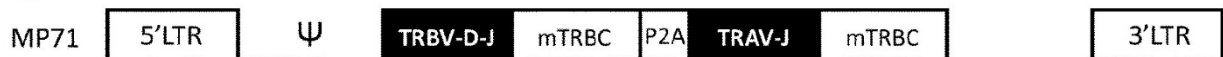


Fig. 5

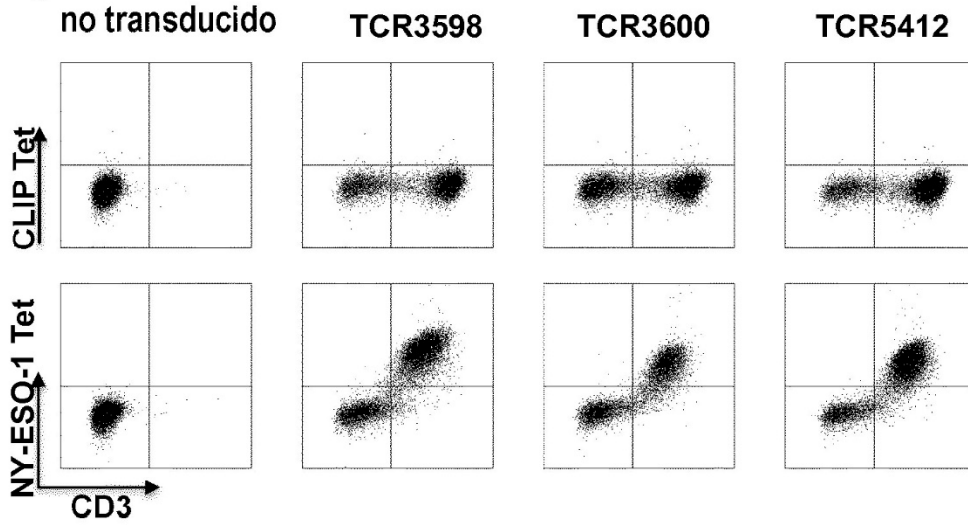


Fig. 6

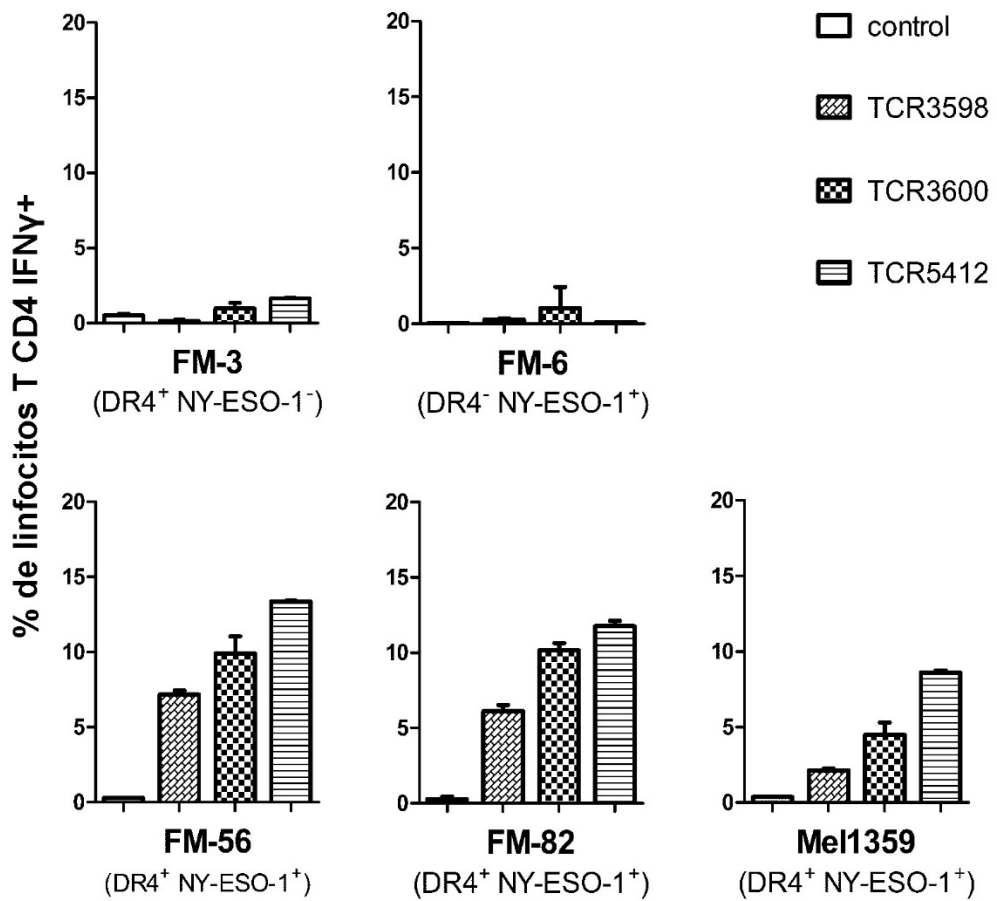


Fig. 7

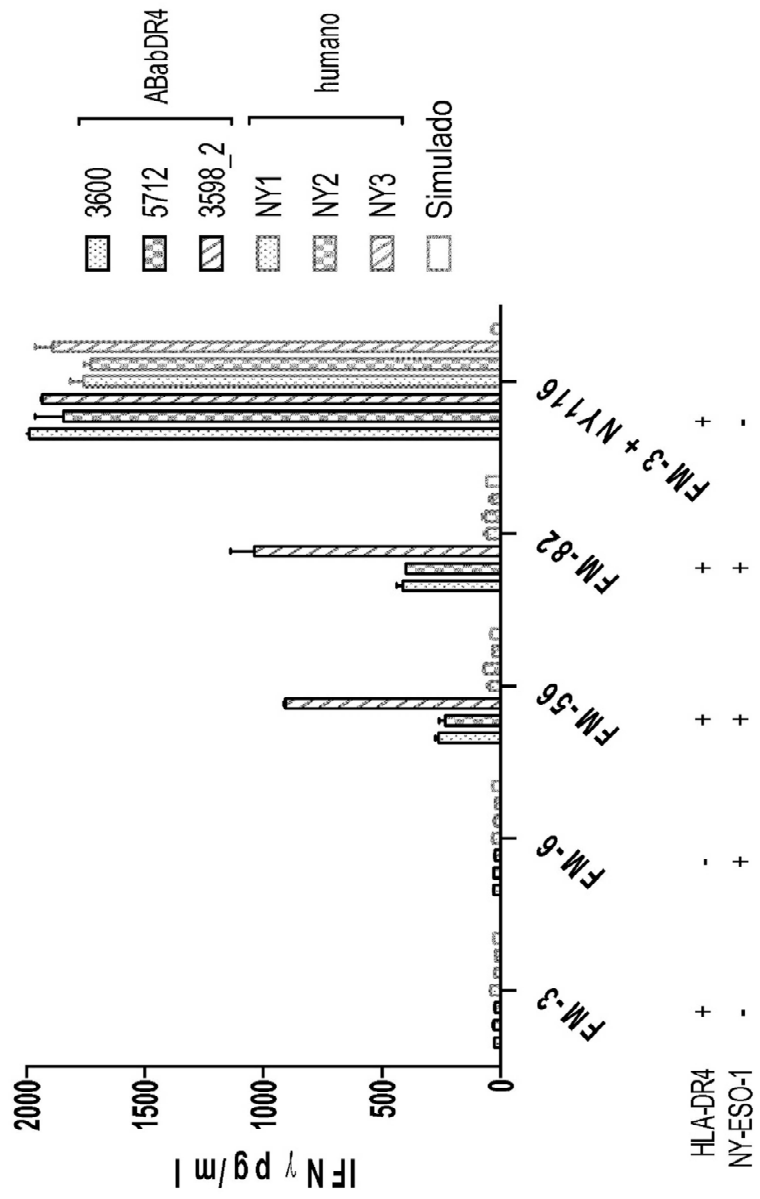


Fig. 8

