



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107428816 B

(45) 授权公告日 2022.01.14

(21) 申请号 201680015622.9

(22) 申请日 2016.03.11

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107428816 A

(43) 申请公布日 2017.12.01

(30) 优先权数据

15159001.5 2015.03.13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2017.09.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/055242 2016.03.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/146505 EN 2016.09.22

(73) 专利权人 马克思-德布鲁克-分子医学中心

亥姆霍兹联合会

地址 德国柏林

(72) 发明人 T.布兰肯斯坦 L.庞塞特 陈晓婧

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 初明明 黄希贵

(51) Int.CI.

C07K 14/725 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

WO 0155393 A2, 2001.08.02

WO 2013177247 A1, 2013.11.28

(续)

审查员 李阳

权利要求书2页 说明书13页

序列表60页 附图5页

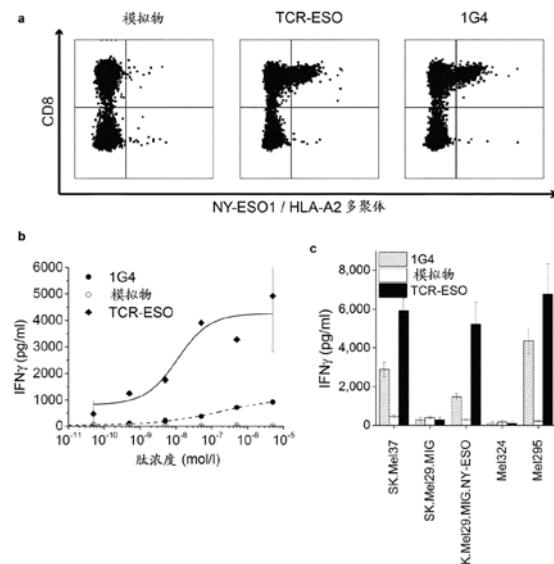
(54) 发明名称

针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法

(57) 摘要

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

在药剂盒中提供。本发明还涉及人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠,ABabDR4小鼠。



B 107428816

[转续页]

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07K 14/47(2006.01)

A61K 35/17(2015.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101381402 A,2009.03.11

CN 1989153 A,2007.06.27

WO 0060055 A1,2000.10.12

WO 2006031221 A1,2006.03.23

WO 03068800 A2,2003.08.21

1. 编码TCR构建体的至少一种T细胞受体 (TCR) α 链构建体和TCR β 链构建体的一个或两个核酸, 所述TCR构建体能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位,

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸46-51的氨基酸序列组成的互补决定区 (CDR) CDR1、由SEQ ID NO: 23的氨基酸69-74的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 23的氨基酸109-123的氨基酸序列组成的CDR3, 和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 59的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 59的氨基酸111-125的氨基酸序列组成的CDR3, 或

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 22的氨基酸49-54的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 22的氨基酸72-76的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 22的氨基酸111-123的氨基酸序列组成的CDR3, 和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 58的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 58的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 58的氨基酸111-123的氨基酸序列组成的CDR3, 或

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 24的氨基酸46-51的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 24的氨基酸69-75的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 24的氨基酸110-122的氨基酸序列组成的CDR3, 和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 60的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 60的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 60的氨基酸111-124的氨基酸序列组成的CDR3, 或

其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 27的氨基酸49-53的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 27的氨基酸71-74的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 27的氨基酸109-121的氨基酸序列组成的CDR3, 和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 63的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 63的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 63的氨基酸111-121的氨基酸序列组成的CDR3。

2. 权利要求1的核酸, 其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸46-51的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 23的氨基酸69-74的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 23的氨基酸109-123的氨基酸序列组成的CDR3, 和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸46-50的氨基酸序列组成的CDR1、由SEQ ID NO: 59的氨基酸68-73的氨基酸序列组成的CDR2和由SEQ ID NO: 59的氨基酸111-125的氨基酸序列组成的CDR3。

3. 权利要求1的核酸, 其中

a) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸序列组成的可变区, 或

b) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 22的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 58的氨基酸序列组成的可变区, 或

c) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 24的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 60的氨基酸序列组成的可变区, 或

d) 所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 27的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 63的氨基酸序列组成的可变区。

4. 权利要求3的核酸, 其中所述TCR α 链构建体包含由SEQ ID NO: 23的氨基酸序列组成的可变区和所述TCR β 链构建体包含由SEQ ID NO: 59的氨基酸序列组成的可变区。

5. 一种蛋白,其由任一项前述权利要求的核酸编码。
6. 一种包含任一项前述权利要求的核酸或蛋白的宿主细胞。
7. 权利要求6的宿主细胞,其中所述宿主细胞是人CD4+ T细胞。
8. 一种药用组合物,其包含
 - a) 权利要求1的核酸,其编码能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或
 - b) 权利要求5的蛋白,其包含能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,或
 - c) 权利要求6的宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的由SEQ ID:21组成的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。
9. 权利要求8的药用组合物,其包含权利要求2的核酸、由所述核酸编码的蛋白或包含所述核酸的宿主细胞。
10. 一种用于医学的药剂盒,其包含:权利要求8或9的任一项的药用组合物作为第一组分,
和,以下作为第二组分,
 - i) 核酸,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或
 - ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或
 - iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体。
11. 权利要求8或9的任一项的药用组合物在制备药物中的用途,所述药物用于增生性疾病的诊断、预防和/或治疗,其中增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1。
12. 权利要求8或9的任一项的药用组合物在制备用于免疫疗法的药物中的用途。
13. 权利要求8或9的任一项的药用组合物在制备用于过继性T细胞疗法或TCR基因疗法的药物中的用途。
14. 权利要求10的药剂盒在制备药剂盒中的用途,所述药剂盒用于增生性疾病的诊断、预防和/或治疗,其中增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1。
15. 权利要求10的药剂盒在制备用于免疫疗法的药剂盒中的用途。
16. 权利要求10的药剂盒在制备用于过继性T细胞疗法或TCR基因疗法的药剂盒中的用途。

针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法

[0001] 本发明涉及免疫疗法领域,特别是癌症的过继性T细胞疗法或T细胞受体(TCR)基因疗法。本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体 α 链构建体和/或TCR β 链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1(也称为CTAG-1)的表位,其中TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸具有至少90%的序列同一性的互补决定区3(CDR3)。本发明提供限制于来自存在于MHC I上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,和限制于来自存在于MHC II分子上的NY-ESO-1的表位的TCR构建体,从而使得含重组CD4+和重组CD8+ T细胞二者的组合过继性T细胞疗法成为可能。本发明还提供对应的蛋白和宿主细胞,以及这样的构建体的医学应用,特别是在增生性或病毒性疾病的诊断、预防和/或治疗中的医学应用,其中,优选地,限制于MHC I和MHC II分子的两种TCR构建体在药剂盒中提供。本发明还涉及人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠,ABabDR4小鼠。

[0002] 尽管对诊断患有癌症的患者可用的诊断和治疗选项有显著的技术进步,预后通常仍然是差的并且许多患者不能被治愈。免疫疗法对诊断患有各种肿瘤的患者的有效(仍是靶向)治疗保持有前景,具有根除恶性肿瘤细胞而不损害正常组织的可能性。理论上,免疫系统的T细胞能够识别对肿瘤细胞特异性的蛋白模式并通过多种效应机制介导它们的破坏。然而,在实践中,患者的T细胞通常对肿瘤抗原是耐受的。过继性T-细胞疗法试图利用和放大患者自身T细胞的肿瘤-根除能力,然后将这些T细胞以它们有效地消除残余肿瘤,但不损害健康组织的这样一种状态返回给患者。虽然这种方法对肿瘤免疫学领域并不是新的,但在过继性T细胞疗法的临床用途中的许多缺点仍损害这种方法在癌症治疗中的全面应用。

[0003] TCR是免疫球蛋白超家族的异二聚体细胞表面蛋白,其与参与介导信号转导的CD3复合体的不变蛋白关联。TCR以 $\alpha\beta$ 和 $\gamma\delta$ 形式存在,其在结构上是类似的,但有截然不同的结构位置和可能有截然不同的功能。天然的异二聚体 $\alpha\beta$ TCR的 α 和 β 链是跨膜蛋白,其各自包含两个细胞外结构域,一个近膜恒定结构域,和一个远膜可变结构域。每个恒定和可变结构域包括链内二硫键。可变结构域包含类似于抗体的互补决定区(CDR)的高度多态环。

[0004] 每个TCR链的可变区包含可变和连接段,和在 β 链的情况下也包含多样性段。每个可变区包含嵌入在框架序列中的3个CDR(互补决定区),一个是称为CDR3的高变区。存在由它们的框架,CDR1和CDR2序列,和由部分限定的CDR3序列鉴别的几种类型的 α 链可变(V α)区和几种类型的 β 链可变(V β)区。独特的TRAV或TRBV号通过IMGT命名法给予V α 或V β 。T细胞受体特异性主要由CDR3区决定。

[0005] TCR基因疗法的使用克服了许多当前的问题。它允许配备患者的具有所需特异性的自身T细胞,并在短时间内生成足够数量的T细胞,避免它们的耗尽。TCR可被转导进入中央记忆T细胞或具有干细胞特征的T细胞,其可确保在转移时有更好的持久性和功能。TCR-基因工程T细胞可被输入由化学疗法或放射呈现淋巴细胞减少的癌症患者,允许有效的移植但抑制免疫抑制。

[0006] 基因疗法要克服的最大障碍仍然是鉴定可消灭癌症而不引起对正常组织的不需要的毒性所靶向的抗原 (Restifo et al, 2012, *Nature Reviews* 12, 269-281)。癌症-睾丸抗原通常由睾丸和胎儿卵巢中的生殖细胞表达,但它们也由许多类型的肿瘤表达。癌症-睾丸抗原由于它们在许多肿瘤类型中的共享表达和它们在正常组织中表达的缺乏而成为最吸引人的靶标。升高针对这组抗原的特异性T细胞在癌症疗法中提出了一个好的机会。

[0007] NY-ESO蛋白构成癌症-睾丸抗原的一个亚家族,其主要,但并非排他性地在生殖系中表达。然而,它们也在各种人类癌症如黑素瘤、肺癌、滑膜肉瘤,以及头和颈癌、食管癌和膀胱癌中表达,在那里它们与恶性肿瘤相关,并且可加速恶性肿瘤。NY-ESO-1抗原在肿瘤中的这种特异性表达和不在正常的周围健康组织中表达,使得该家族的抗原对于靶向过继性T细胞转移是非常有意义的。使用具有基因工程TCR的自身T细胞靶向NY-ESO-1的最近报告显示了在47%的转移性黑素瘤患者和80%的转移性滑膜肉瘤患者中客观临床反应的证据,他们中的全部均用标准疗法大量进行过预治疗。未观察到针对正常组织的毒性 (Robbins et al., 2011, *J. Clin. Oncol.* 29, 917-924)。

[0008] 到目前为止,已对源自人患者或转基因小鼠的NY-ESO-1的MHC I限制的表位具有特异性的TCR进行了鉴定 (Robbins et al., 2011, *J. Clin. Oncol.* 29, 917-924; Linnemann et al., 2013, *Nature Med.* 19, 1534-1541);并且公开了对源自人患者的NY-ESO-1的MHC II (HLA-DP4) 限制的表位具有特异性的TCR (Zhao et al., 2006, *J Immunother.* 29 (4):398-406)。

[0009] 然而,需要增加疗法的效率。在该技术领域中的缺点可涉及TCR对基因疗法的不满意的亲和力,或涉及T细胞在宿主中的不满意的效率。例如, Schietinger et al. (2010, *J. Exp. Med.* 207, 2469-2477) 和Bos et al. (2010, *Cancer Res.* 70 (21), 8368-8377) 描述了,在小鼠模型中,CD8+细胞单独通常不足以根除肿瘤,但CD4+和CD8+T细胞的协同作用可能是需要的。

[0010] 鉴于上述缺点,本发明人解决了提供能够特异地结合肿瘤抗原例如NY-ESO-1的新的TCR构建体的问题,特别是识别分别与人MHC II或人MHC I复合的此类抗原的表位的TCR构建体。这个问题由权利要求的主题解决。

[0011] 本发明人惊奇地发现,靶向来自源自小鼠的肿瘤抗原例如NY-ESO-1的表位的TCR构建体在关于它们的亲和力和/或功能性特征(例如在响应用各个肽/MHC复合体刺激时的IFN- γ 产生)方面优于源自人患者的TCR构建体。

[0012] 特别是,本发明提供编码TCR构建体的至少一种T细胞受体 (TCR) α 链构建体和/或TCR β 链构建体的核酸,所述TCR构建体能够特异地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1(也即:CTAG-1)的表位,其中TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体包含互补决定区3 (CDR3),其具有与选自SEQ ID NO: 1-20的氨基酸至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或优选100%的序列同一性。

[0013] 在本发明的上下文中,“a”被理解为意指“一个或多个”,除非另外明确说明。因此,例如,如果本发明的TCR构建体包含 α 和 β 链构建体二者,如为整个发明首选的,它可由者一个或者两个核酸编码。 α 和 β 链构建体一起能够特异地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位。如同中间产物, α 和 β 链构建体本身也是本发明的主题。

[0014] SEQ ID NO: 1-20对应于本发明鉴定的TCR的CDR3区并示于本申请的表1和2中。

SEQ ID NO: 1-9对应于本发明的TCR α 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-DRA/HLA-DRB1*0401 (HLA-DR4) -,即MHC II-限制的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位 (LPVPGVLLKEFTVSGNILTI, SEQ ID NO: 21),SEQ ID NO: 10-18对应于本发明的TCR β 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-DR4-限制的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位。这些是首次分离的对NY-ESO-1的HLA-DR4-限制的表位有特异性的TCR。它们源自人TCR基因座和人HLA-DR4的转基因小鼠。

[0015] 因此,在一个优选的实施方案中,本发明的TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-DR4复合的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位 (SEQ ID NO: 21) 组成的表位,其中TCR α 链构建体包含与选自SEQ ID NO: 1-9的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的CDR3。TCR β 链构建体包含与选自SEQ ID NO: 10-18的氨基酸具有至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。当然,TCR α 和 β 链构建体以能够识别MHC分子上的表位的方式在本发明的TCR构建体中配对,特别是,如在表1中教导的。TCR α 和/或 β 链构建体可包含在表3中示出的CDR1、CDR2和CDR3区。优选地,TCR α 和/或 β 链构建体包含如在表1中所示的CDR3区和可变区。

[0016] TCR α 链构建体可包含含有与SEQ ID 22-30具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由具有选自SEQ ID 31-39的密码子-优化的序列的核酸编码。TCR α 链构建体优选地包含具有与SEQ ID NO: 40-48的任一个至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,并任选地由具有SEQ ID NO: 49-57的任一个的序列的密码子-优化的核酸编码。

[0017] 表1 从ABabDR4小鼠分离的识别NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅的HLA-DR4限制的TCR的列表

识别NY-ESO-1 ₁₁₆₋₁₃₅ 的HLA-DR4限制的T细胞受体			
	T细胞受体 α 链	T细胞受体 β 链	
[0018]	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 -CAVTLNRDDKIIIF (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 -CAGQQNSGGSNYKLT (SEQ ID NO: 5)- TRAJ53	TRBV18	-CASSPPLGEQYF (SEQ ID NO: 14)- TRBJ2-7
	TCR3600 TRAV41 -CAVPNSGNTPPLVF (SEQ ID NO: 6)- TRAJ29	TRBV2	-CASSVIYEQYF (SEQ ID NO: 15)- TRBJ2-7
	TCR5712 TRAV41 -CAVPNSGNTPPLVF (SEQ ID NO: 7)- TRAJ29	TRBV2	-CASSIIYEQYF (SEQ ID NO: 16)- TRBJ2-7
	TCR5415 TRAV41 -CAVPNSGNTPLVF (SEQ ID NO: 8)- TRAJ29	TRBV2	-CASSVYYEQYF (SEQ ID NO: 17)- TRBJ2-7
	TCR5713 TRAV5 -CAEANQAGTALIF (SEQ ID NO: 9)- TRAJ15	TRBV2	-CASSSGLAGVTGELFF (SEQ ID NO: 18)- TRBJ2-2

[0019] TCR β 链构建体可包含含有与SEQ ID NO: 58-66具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由具有选自SEQ ID NO: 67-75的序列的密码子-优化的核酸编码。TCR β 链构建体优选地包含具有与SEQ ID NO: 76-84的任一个至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列并任选地由SEQ ID NO: 85-93的任一个的密码子-优化的核酸编码。

[0020] 由在它们的可变区内或经历它们的全长的一定序列同一性限定的构建体优选地

包含与限定的CDR3区(如例如在表1中所示的)具有100%同一性的各个CDR3区。

[0021] 本发明还提供单链核酸构建体,其中,例如TCR α和β链构建体由P2A元件分离。在这样的单链核酸构建体中,完整的TCR构建体可由SEQ ID NO: 94-102的任一个的核酸编码。

[0022] 本发明还涉及一种小鼠,其包含编码完整未重排的人TCR α和β基因座的核酸,并在其CD4+ T细胞上表达源自基因座的重排TCR,还表达融合至小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人HLA-DR4,其中小鼠缺乏小鼠TCR和小鼠MHC II类分子。因此,AbabDR4用具有HLA-DR4限制的CD4+ T细胞表达多样化的人TCR库。本发明的上述TCR构建体,其识别与HLA-DR4复合的NY-ESO-1表位,都源自这样的称为ABabDR4小鼠的小鼠,这也是本发明的目的。本发明还涉及这些小鼠用于制备对存在于HLA-DR4上的表位有特异性的TCR,特别是本发明的TCR构建体的用途。

[0023] 与人类不同,ABabDII小鼠或ABabDR4小鼠对人肿瘤相关抗原(TAA),例如NY-ESO-1是不耐受的。因此,当用人TAA接种疫苗时,ABabDII小鼠生成针对那些外来抗原的有效的适应性免疫应答,包括高亲合力抗原特异性T细胞的扩增。在用合适的人TAA免疫后,可提取编码ABabDII小鼠的高亲合力TCR的遗传信息。这些TCR可随后通过逆转录病毒转导,在来自肿瘤患者的T细胞中重新表达。那些重新定向的T细胞可转移回到与肿瘤作斗争的患者中(WO2014118236的图1)。

[0024] 使用人TCR转基因小鼠,未由小鼠基因组编码的任何人肽序列因此适合于免疫并将产生具有最佳亲和力的TCR。最佳亲和力意指T细胞被限制于人自身-MHC分子并识别作为异物的肽抗原,例如代表了非-耐受库。通过使用肽/MHC多聚体,转基因小鼠的特异性T细胞可被分选,例如通过单细胞PCR分离人TCR,为有效表达优化TCR,同时避免与内源性TCR错配并用来用病毒载体转导患者的T细胞(Uckert et al., 2009, Cancer Immunol Immunother 58, 809-22; Kammertoens et al., 2009, Eur J Immunol 39, 2345-53)。

[0025] 本发明的上述TCR构建体源自人TCR基因座和人MHC(特别是HLA-DR4)的转基因小鼠,即ABabDR4小鼠。“源自”意欲指TCR构建体(或各自的α/β链构建体)的至少CDR3序列,优选地,可变区与在以下实施例中由小鼠TCR提供的序列相同或与以下实施例中小鼠TCR提供的序列具有以上限定的序列同一性水平。可能的是,但不需要,核酸在物理上源自(如通过PCR)编码小鼠TCR的核酸。如在其它地方详细描述的,修饰是可能的。

[0026] 在ABabDII小鼠中的CD8+ T细胞带有人T细胞受体(TCR),其识别由人MHC I类分子呈递的抗原,HLA-A*0201 (HLA-A2) (Li et al., 2010, Nature Medicine 16, 1029-34)。识别限制于HLA-A2的NY-ESO-1表位且源自ABabDII小鼠的TCR先前已被描述(Linnemann et al., Nature Medicine 19, 1534-1541)。本发明提供识别限制于HLA-A2的NY-ESO-1表位(SEQ ID NO: 103)和源自ABabDII小鼠的TCR,其显示在功能上优于源自人患者的各个TCR,TCR 1G4。

[0027] 表2 从ABabDII小鼠分离的识别NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅的TCR-ESO序列

识别NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 的HLA-A2限制的TCR-ESO	
	T细胞受体α链
[0028]	TRAV25 -CAGEGNQNFVF (SEQ ID NO: TRBV12-4 -CASNIAGGYNEQFF (SEQ ID NO: 20)-19)- TRAJ26 TRBJ2-1

[0029] 因此,本发明还提供能够识别与MHC I (特别是HLA-A2)组合的NY-ESO-1表位的TCR构建体。SEQ ID NO: 19对应于本发明的TCR α 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-A2-,即MHC I-限制的NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅表位(SLLMWITQC, SEQ ID NO: 103),SEQ ID NO: 20对应于本发明的TCR β 链构建体的CDR3区,其能够识别HLA-A2限制的NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅表位。令人惊奇地发现,由本发明提供的这种TCR具有如下所示的比先前已从人分离的其它TCR更高的亲和力。

[0030] 这种TCR构建体能够特异性地结合由与HLA-A2复合的SEQ ID NO: 103组成的表位,其中TCR α 链构建体包含具有与SEQ ID NO: 19至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3) 和/或TCR β 链构建体包含具有与SEQ ID NO: 20至少90%序列同一性,优选100%序列同一性的互补决定区3 (CDR3)。

[0031] 所述TCR α 链构建体可包含含有与SEQ ID 104具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由SEQ ID 105的密码子-优化的核酸编码。TCR α 链构建体可包含与SEQ ID NO: 106具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,并任选地由SEQ ID NO: 107的密码子-优化的核酸编码。

[0032] 所述TCR β 链构建体可包含含有与SEQ ID 106具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列的可变区,其任选地由SEQ ID 108的密码子-优化的核酸编码。TCR β 链构建体可包含与SEQ ID NO: 109具有至少80%、至少90%或100%序列同一性的序列,其任选地由SEQ ID NO: 110的密码子-优化的核酸编码。

[0033] TCR构建体可包含示于表3的CDR1、CDR2和CDR3区。TCR构建体也可包含于表2中所示的CDR3区和可变区。

[0034] 表3 本发明的TCR构建体的CDR1、CDR2和CDR3

互补决定区			
	CDR1	CDR2	CDR3
TCR3598, α 链	SEQ ID NO 22的49-54	SEQ ID NO 22的72-76	SEQ ID NO 22的111-123
TCR3598_2, α 链	SEQ ID NO 23的46-51	SEQ ID NO 23的69-74	SEQ ID NO 23的109-123
TCR5412, α 链	SEQ ID NO 24的46-51	SEQ ID NO 24的69-75	SEQ ID NO 24的110-122
TCR5412_2, α 链	SEQ ID NO 25的46-51	SEQ ID NO 25的69-75	SEQ ID NO 25的110-123
TCR5412_3, α 链	SEQ ID NO 26的45-49	SEQ ID NO 26的67-72	SEQ ID NO 26的107-122
TCR3600, α 链	SEQ ID NO 27的49-53	SEQ ID NO 27的71-74	SEQ ID NO 27的109-121
TCR5712, α 链	SEQ ID NO 28的49-53	SEQ ID NO 28的71-74	SEQ ID NO 28的109-121
TCR5415, α 链	SEQ ID NO 29的49-53	SEQ ID NO 29的71-74	SEQ ID NO 29的109-121
TCR5713, α 链	SEQ ID NO 30的47-52	SEQ ID NO 30的70-75	SEQ ID NO 30的110-122
[0035]			
TCR3598, β 链	SEQ ID NO 58的46-50	SEQ ID NO 58的68-73	SEQ ID NO 58的111-123
TCR3598_2, β 链	SEQ ID NO 59的46-50	SEQ ID NO 59的68-73	SEQ ID NO 59的111-125
TCR5412, β 链	SEQ ID NO 60的46-50	SEQ ID NO 60的68-73	SEQ ID NO 60的111-124
TCR5412_2, β 链	SEQ ID NO 61的46-50	SEQ ID NO 61的68-73	SEQ ID NO 61的111-125
TCR5412_3, β 链	SEQ ID NO 62的46-50	SEQ ID NO 62的68-73	SEQ ID NO 62的111-122
TCR3600, β 链	SEQ ID NO 63的46-50	SEQ ID NO 63的68-73	SEQ ID NO 63的111-121
TCR5712, β 链	SEQ ID NO 64的46-50	SEQ ID NO 64的68-73	SEQ ID NO 64的111-121
TCR5415, β 链	SEQ ID NO 65的46-50	SEQ ID NO 65的68-73	SEQ ID NO 65的111-121
TCR5713, β 链	SEQ ID NO 66的46-50	SEQ ID NO 66的68-73	SEQ ID NO 66的111-126
TCR-ESO, α 链	SEQ ID NO 104的48-52	SEQ ID NO 104的70-75	SEQ ID NO 104的110-122
TCR-ESO, β 链	SEQ ID NO 108的46-50	SEQ ID NO 108的68-73	SEQ ID NO 108的111-124

[0036] 本发明还提供单链核酸构建体,其中,例如TCR α 和 β 链构建体由P2A元件分离。图4提供示例性构建体。这样的TCR构建体可由SEQ ID NO: 111的核酸编码。

[0037] 以上提供的所有的核酸序列已被密码子-优化用于人细胞的表达。

[0038] 本发明的TCR α 链构建体和/或TCR β 链构建体或TCR构建体优选地是载体。合适的载体包括设计用于增殖和扩大,或用于表达或二者的那些,例如质粒和病毒。载体可以是适合于在宿主细胞中表达的表达载体,所述宿主细胞选自人T细胞或人T细胞前体,优选地,人T细胞例如CD8+ T细胞、CD4+ T细胞、中枢-记忆T细胞、效应子-记忆T细胞、干细胞-样T细胞。载体可以是病毒载体,例如逆转录病毒,特别是 γ -逆转录病毒或慢病毒载体。合适的表达载体的实例包括示于图4的逆转录病毒载体MP71。重组表达载体包含调节序列,例如转录和翻译起始和终止密码子,其对载体被引入其中且将在其中进行本发明核酸的表达的宿主细胞类型(如细菌、真菌、植物,或动物)是特异性的。而且,本发明的载体可包括一个或多个标记基因,其允许选择转化或转染的宿主。重组表达载体可包含天然的或优选地,异源启动子,其可操作地连接于编码本发明的构建体的核苷酸序列,或连接于与编码本发明的构建体的核苷酸序列互补或与编码本发明的构建体的核苷酸序列杂交的核苷酸序列。启动子的选择包括,如强、弱、诱导型、组织-特异性和发育-特异性启动子。启动子可以是非-病毒启动子或病毒启动子。优选地,它是异源启动子,即非天然连接于人T细胞的TCR的启动子,例如长末端重复启动子,其适合于人T细胞中表达。本发明的重组表达载体可被设计用于瞬时表达、稳定表达,或者二者。同样,重组表达载体可被制备用于组成型表达或用于诱导型表达。

[0039] 本发明还提供一种蛋白,即 α 或 β 链构建体,或者优选地,包含 α 和 β 链构建体二者的TCR受体构建体,其能够特异性地结合与表位NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅组合的HLA-DR4,或与表位NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅组合的HLA-A2。该蛋白优选地由本发明的核酸编码。

[0040] 如本文所用的,术语“能够特异性地结合”或“识别”给定的抗原或“对给定的抗原具有特异性”,意指TCR构建体可特异性地结合和在免疫学上识别所述表位,优选NY-ESO-1,更优选具有高亲和力。例如,在与用低浓度的各表位,如NY-ESO-1表位,例如HLA-A2限制的NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅表位或HLA-DR4-限制的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅表位(如约10⁻¹¹ mol/l、10⁻¹⁰ mol/l、10⁻⁹ mol/l、10⁻⁸ mol/l、10⁻⁷ mol/l、10⁻⁶ mol/l、10⁻⁵ mol/l)(但不是没有表位)或用对照肽表位脉冲的靶细胞共同培养时,如果表达TCR的T细胞分泌至少约200 pg/ml或更多(如250 pg/ml或更多、300 pg/ml或更多、400 pg/ml或更多、500 pg/ml或更多、600 pg/ml或更多、700 pg/ml或更多、1000 pg/ml或更多、2,000 pg/ml或更多、2,500 pg/ml或更多、5,000 pg/ml或更多)的干扰素 γ (IFN- γ),则TCR可被认为是“能够特异性地结合”NY-ESO-1。备选地或另外地,在与用低浓度的适宜的肽脉冲的靶细胞共同培养后,如果表达TCR的T细胞分泌IFN- γ 的未转导背景水平的至少两倍的IFN- γ 时,则TCR可被认为对NY-ESO-1表位具有“抗原特异性”。如上所述的这样的“特异性”可- 例如 - 用ELISA分析。

[0041] 亲和力可通过技术人员熟知的方法,例如通过BiaCore分析。100 μ M或更高,更优选10 μ M或更高的TCR亲和力或T细胞亲合力被认为是高亲和力的。

[0042] 基于由本发明提供的限定的CDR3和可变区序列,进行TCR序列的亲和力成熟是可能的(Chervin et al. J Immunol Methods. 2008; 339 (2): 175-84); Robbins et al. J Immunol. 2008; 180: 6116-31)。非-同义核苷酸取代,其导致CDR3序列中的氨基酸改

变,可导致TCR对靶抗原的亲和力提高。此外,在可变TRA和TRB区的其它部分中的TCR序列变化可改变TCR对肽-MHC复合体的亲和力。这可增加TCR对肽-MHC的总亲和力,但包含非特异性识别和增加的交叉反应性的风险 (Linette et al. Blood. 2013;122 (6) :863-72)。优选地,从提供的特异性序列变化的TCR保留对于提供的靶抗原的排他特异性,即它们不是交叉反应性的,最重要的是它们对人自身-肽不具有交叉反应性。TCR的潜在的交叉反应性可针对在具有正确的MHC等位基因的细胞上加载的已知自身-肽进行测试 (Morgan et al., 2013, J. Immunother. 36, 133-151)。因此,优选地,表达本发明的TCR构建体的T细胞的过继性转移对健康组织没有显著的负面作用。

[0043] 本发明的TCR α 和/或 β 链构建体可包含对应于其天然的配对物的所有的特征或结构域,但这不是必需的。优选地,TCR α 和/或 β 链构建体包含至少可变区,或可变和恒定区,例如,具有与人可变或恒定TCR区至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%序列同一性的可变和/或恒定区。对于过继性TCR疗法,优选TCR构建体包含含有可变、恒定和跨膜区的全长TCR α 和 β 链。TCR构建体优选地具有基本上或完全的人源以最大限度地减少免疫原性。然而,为防止与内源性TCR链配对,本发明的构建体与人序列比较,优选地包含一个或多个,如1-5、1-10或1-20个氨基酸交换、插入或缺失,如提供另外的半胱氨酸以便能够形成另外的二硫键 (Sommermeyer et al., 2010, J. Immunol. 184, 6223-31)。为此,TCR α 和 β 链构建体的恒定区也可以是鼠恒定区。

[0044] 所述构建体也可以是嵌段抗原受体,或其部分,其中,例如人TCR可变区可连接于不同的免疫球蛋白恒定结构域,例如IgG恒定结构域,或能够特异性地结合抗原例如NY-ESO-1的抗体结构域。

[0045] 单链构建体 (scTCR) 以及异二聚体TCR构建体被包括在内。scTCR可包含第一个TCR链构建体(如 α 链)的可变区和整个(全长)第二个TCR链(如 β 链),或反之亦然。而且,scTCR可任选地含一个或多个接头,其将两个或更多个多肽连接在一起。接头可以是例如将两个如本文描述的单链连接在一起的肽。本发明的这样一种scTCR也被提供,其融合于细胞因子,如人细胞因子,例如IL-2、IL-7或IL-15。

[0046] 根据本发明的TCR构建体也可以多聚体复合体的形式提供,其包含至少两个scTCR分子,其中所述scTCR分子各自融合于至少一个生物素部分,和其中所述scTCRs通过生物素-链霉抗生物素相互作用互相连接,以允许所述多聚体复合体形成。还提供高级多聚体复合体,其包含两个以上,如4个本发明的scTCR。

[0047] 本发明的TCR构建体可被修饰以包含可检测的标记,例如,放射性同位素、荧光团(如异硫氰酸荧光素 (FITC)、藻红蛋白 (PE))、酶(如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶),和颗粒(如金粒或磁性颗粒)。

[0048] 本发明还提供包含本发明的核酸或蛋白的宿主细胞。宿主细胞可以是真核细胞,如植物、动物、真菌,或藻类,或可以是原核细胞,如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体,如人中分离的。宿主细胞可以是粘附细胞或悬浮的细胞,即在悬液中生长的细胞。为了产生重组TCR、多肽或蛋白的目的,宿主细胞优选地是哺乳动物细胞。最优选地,宿主细胞是人细胞。虽然宿主细胞可具有任何细胞类型,可源自任何类型的组织,并可具有任何发育阶段,宿主细胞优选地是外周血白细胞 (PBL) 或外周血单核细胞 (PBMC)。更优选地,宿主细胞是T细胞或T细胞前体,特别是,人T细胞。T细胞可以是任何

T细胞,例如培养的T细胞,例如原代T细胞,或来自培养的T细胞系的T细胞,例如Jurkat, SupT1等,或从哺乳动物获得的T细胞,优选地,它是来自人患者的T细胞或T细胞前体。T细胞可从许多来源,例如血、骨髓、淋巴结、胸腺,或其它组织或液体获得。T细胞也可被富集或纯化。优选地,T细胞是人T细胞。更优选地,T细胞是从人,如人患者分离的T细胞。T细胞可以是任何类型的T细胞并可具有任何发育阶段,包括但不限于,CD4+和/或CD8+、CD4+辅助T细胞,如Th1和Th2细胞、CD8+ T细胞(如细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润细胞(TILs)、效应细胞、中枢效应细胞、记忆T细胞、幼稚T细胞等,优选中枢-记忆T细胞。

[0049] 优选地,宿主细胞是人CD4-阳性T细胞,其中本发明的TCR构建体被限制于MHC II表位,或人CD8-阳性T细胞,其中本发明的TCR构建体被限制于MHC I表位。

[0050] 本发明还提供一种药用组合物,其包含

[0051] a) 核酸,优选地,表达载体,其适合于在人T细胞中表达,编码本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,或

[0052] b) 包含本发明的TCR构建体的蛋白,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位,或

[0053] c) 本发明的宿主细胞,如人T细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体。

[0054] 在一个优选的实施方案中,用于药用组合物的本发明的TCR构建体是如本文公开的、能够识别限制于HLA-DR4的表位的TCR构建体。

[0055] 备选地,TCR构建体是如本文公开的、能够识别限制于HLA-A02的表位的本发明的TCR构建体。

[0056] 本发明还提供一种优选地用于医学,特别是用于治疗人患者的药剂盒,其包含,作为第一组分

[0057] a) 核酸,优选地,表达载体,编码能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0058] b) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0059] c) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC II复合的限定抗原的表位的TCR构建体,

[0060] 和

[0061] i) 核酸,优选地,表达载体,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0062] ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,或

[0063] iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体。

[0064] 所述限定的抗原优选地是选自癌症-睾丸-抗原例如NY-ESO-1的肿瘤-相关或肿瘤-特异性抗原。特别是,表位分别是SEQ ID NO: 21 (HLA-DR4-限制) 和103 (HLA-A02-限制) 的表位。备选地,抗原可以是体细胞突变抗原、病毒抗原、肿瘤驱动抗原(tumor driving antigen)、肿瘤-相关抗原、分化抗原如癌症-睾丸抗原。优选地,TCR构建体是人TCR,基本上

人TCR,如上所述,或源自人TCR,如源自如上所述的人源化小鼠。

[0065] 到目前为止,过继性T细胞转移至人只专注于给予CD8+或者CD4+ T细胞。然而,本发明人已提供在人中进行过继性T细胞疗法的方法,其包括具有对限定的肿瘤相关抗原NY-ESO-1有特异性的TCR构建体的CD8+和CD4+ T细胞的转移,其允许两种细胞类型的合作。备选地,编码所述TCR构建体的核酸或各个蛋白也可被用来转移所需特异性至患者的内源性T细胞。CD4+细胞,如通过分泌细胞因子例如IFN- γ 和IL-2,可促进CD8+细胞募集至肿瘤并发挥细胞溶解的功能。这能够更有效地消除肿瘤细胞,和退化或优选地消除肿瘤。优选没有复发。

[0066] 特别是,本发明提供如上所述的药剂盒,其包含所述药用组合物,所述药用组合物含有,作为第一组分,

[0067] a) 核酸,优选地,表达载体,其适合于在人T细胞中表达,编码本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,并包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,

[0068] b) 蛋白,其包含本发明的TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与人HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,且包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

[0069] c) 本发明的宿主细胞,如人T细胞,其表达TCR构建体,所述TCR构建体能够特异性地结合来自与HLA-DR4复合的NY-ESO-1的表位,且包含与SEQ ID NO: 1-18的任一个具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区。

[0070] 所述药剂盒优选地包含作为第二组分的药用组合物,其包含

[0071] i) 核酸,优选地,表达载体,其编码能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

[0072] ii) 蛋白,其包含能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区,或

[0073] iii) 宿主细胞,其表达能够特异性地结合来自与人MHC I复合的所述限定抗原的表位的TCR构建体,如本发明的TCR构建体,其包含与SEQ ID NO: 19-20具有优选地至少80%序列同一性的CDR3区。

[0074] 本发明的药剂盒的组分可被配制用于同时给予或以任何顺序给予。所述组分也可重复给予。Tran et al. (Science, 2014年5月9日;344 (6184): 641-5) 描述了一种可能的给药方案。

[0075] 可用于本发明的药学上可接受的载体或稀释剂的实例包括稳定剂例如SPGA、碳水化合物(如山梨醇、甘露醇、淀粉、蔗糖、葡萄糖、右旋糖酐),蛋白例如白蛋白或酪蛋白,包含蛋白的试剂例如牛血清或脱脂乳和缓冲剂(如磷酸盐缓冲液例如磷酸盐缓冲盐水)。

[0076] 本发明的药用组合物或本发明的药剂盒可被用于诊断、预防和/或治疗疾病,例如增生性、感染性或病毒性疾病。疾病优选地为肿瘤疾病,例如良性或恶性肿瘤疾病。在一个优选的实施方案中,增殖性细胞或肿瘤表达NY-ESO-1,和TCR构建体能够识别来自NY-ESO-1的至少一个表位。优选地,疾病被治疗。得病的风险的减少也被认为是预防疾病,优选地,经

治疗的受试者的风险被减少至低于在比较人群中的正常水平,优选地,风险被减少至少10%、至少25%、至少50%或至少75%,或100%。

[0077] 本发明还提供一种治疗罹患如上面指定的疾病,特别是,肿瘤或肿瘤疾病的受试者的方法,其包括给予本发明的核酸、蛋白或宿主细胞。优选地,受试者是需要这样的治疗的受试者,即患者。在优选的实施方案中,受试者是哺乳动物受试者,优选罹患肿瘤或肿瘤疾病的人患者。活性剂以有效量给予。

[0078] 在本发明的上下文中,术语“肿瘤”或“肿瘤疾病”表示选自黑素瘤、肝细胞癌、肝内和肝外胆血管细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌以及未分化的头、颈、肺或食管癌、直肠结肠癌、软骨肉瘤、骨肉瘤、成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤、头或颈的非-鳞状细胞癌、卵巢肿瘤、淋巴瘤、急性和慢性淋巴细胞性白血病、急性和慢性骨髓性白血病、膀胱癌、前列腺癌、胰腺腺癌、乳腺癌和胃癌的疾病。表达NY-ESO-1的肿瘤优选地选自黑素瘤、肺癌、滑膜肉瘤,和头颈癌、食管癌和膀胱癌。

[0079] 本发明的一个优选的医学用途涉及免疫疗法,优选过继性T细胞疗法。本发明的产品和方法特别可用于过继性T细胞疗法的情况。给予本发明的化合物可例如包括给予,例如输注本发明的T细胞至所述患者。优选这样的T细胞是用本发明的核酸体外转导的患者的自体T细胞。

[0080] 备选地,患者也可给予本发明的核酸,特别是表达载体,用于T细胞体内转导。

[0081] 本发明的蛋白TCR构建体还可例如用于发现受试者是否表达NY-ESO-1,且特别是,是否是根据SEQ ID NO: 21的表位的诊断目的。为此,这样的构建体优选被标记以便于检测。优选地,在HLA-DR4上呈递所述表位的患者通过本发明的过继性T细胞疗法治疗。

[0082] 本发明还涉及一种制备本发明的宿主细胞的方法,其包括引入编码能够特异性地结合来自与人MHC复合的NY-ESO-1的表位的TCR构建体的表达载体至合适的宿主细胞,优选地,从患者分离的人T细胞中。

[0083] 本发明在以下实施例中参考附图和序列得到进一步的说明,然而并不限于此。为了本发明的目的,在此引用的所有参考文献通过引用以其整体结合到本文中。

[0084] 图1 得自ABabDII小鼠的NY-ESO157-特异性TCR-ESO与患者-衍生的TCR 1G4的功能比较. (a) 得自人供体的PBMC用ABabDII-衍生的TCR-ESO或人-衍生的TCR 1G4转导并用NY-ESO157-HLA-A2-特异性多聚体染色。门控CD3+细胞。(b) T2细胞用递增量的NY-ESO157天然的肽脉冲并与TCR-转导的T细胞共培养。(c) 通过TCR-转导的T细胞与不同的肿瘤细胞系(SK.Me137: HLA-A2+/NY-ESO+, SK.Me129.MiG: HLA-A2+/NY-ESO-, SK.Me129.MiG.NY-ESO: HLA-A2+/NY-ESO+, Me1324: HLA-A2+/NY-ESO-, Me1295; HLA-A2+/NY-ESO+) 共培养后生产IFN γ 。b和c中的图表示测定内重复的平均数± s.d.

[0085] 图2 对于整个TCR $\alpha\beta$ 基因座和对于融合于小鼠I-E的非-抗原-结合结构域的人MHC II类分子HLA-DR4,ABabDR4小鼠是转基因的。ABabDR4小鼠对于小鼠TCR和小鼠MHC II类分子是缺乏的。因此,ABabDR4用具有HLA-DR4限制的CD4 T细胞表达多样化的人TCR库。

[0086] 图3 得自用NY-ESO-1 DNA免疫的ABabDR4小鼠的外周血白细胞用抗-CD3/CD28 dynabead、不相关的肽,或NY-ESO₁₁₆₋₁₃₅再刺激过夜并对IFN γ 细胞内染色。对淋巴细胞和CD3阳性细胞门控标绘的细胞。

[0087] 图4 逆转录病毒TCR-载体MP71的结构示意图 (Linnemann et al., 2013, Nature

Medicine 19, 1534-1541)。

[0088] 图5 TCR-缺乏和表达CD4的Jurkat细胞用NY-ESO-1-反应性TCR转导并用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅/DR4-四聚体 (NY-ESO-1 Tet) 或CLIP/DR4-四聚体 (CLIP Tet) 作为对照染色。

[0089] 图6 来自人PBMC的TCR-转导的或非-转导的(对照) CD4+ T细胞与天然表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1的不同的黑素瘤细胞系共培养并对IFN γ 进行细胞内染色。显示的百分比是指转导的CD4+ T细胞 (TCR-转导的样品) 或总CD4+ T细胞 (非-转导的样品)。显示了重复的平均值与标准偏差。通过流式细胞术分析所有黑素瘤细胞系的HLA-DR表达。

[0090] 图7 ABabDR4小鼠-衍生的但并非人-衍生的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅-反应性TCR识别表达HLA-DR4/NY-ESO-1的黑素瘤细胞系。用源自ABabDR4小鼠 (3600、5712、3598_2) 或源自健康人供体 (NY1、NY2、NY3) 的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅-反应性TCR转导的CD4 T细胞与IFN γ -预处理的表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1的黑素瘤细胞系共同培养。加入NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅肽 (NY116) 作为阳性对照。培养过夜后, 在上清液中测定IFN γ 。显示了测定内重复的平均值与标准偏差。通过流式细胞术分析所有黑素瘤细胞系的HLA-DR表达。

[0091] 图8 用NY-ESO-1-反应性TCR转导的CD8和CD4 T细胞在肿瘤细胞杀伤中显示出协作效应。TCR-ESO-转导的CD8 T细胞和/或TCR3598_2-转导的CD4 T细胞与CFSE-标记的黑素瘤细胞系FM-3一起培养, 所述黑素瘤细胞系FM-3用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅和NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅肽载荷 (低CFSE荧光) 和未载荷 (高CFSE荧光)。CFSE-标记的靶和对照细胞以1:1的比例, 各8x10⁴个细胞培养。TCR-转导的CD8和CD4 T细胞数各自是6x10⁴。培养过夜后, FM-3的细胞数通过流式细胞术测量。(A) 与TCR-转导的T细胞一起培养后的FM-3细胞的代表性直方图被示出。数目表示NY-ESO-1肽-载荷的FM-3细胞的百分比 (小箭头)。(B) 条形图表明如A中所示通过杀伤靶细胞测定的TCR-转导的CD4和/或CD8 T细胞的细胞毒性。显示了测定内重复的平均值与标准偏差。

实施例

[0092] 实施例1 - 在ABabDII小鼠中对NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅特异性的HLA-A02-限制的人TCR的产生

[0093] 如在Li et al. (2010, Nature Medicine 16, 1029-1034) 中所述产生ABabDII小鼠。对NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅特异性的大量CD8+群从接种疫苗的小鼠分离并按照在Linnemann et al. (2013, Nature Medicine 19, 1534-1541) 中公开的方案, 通过TCR基因捕获分析。

[0094] 产生如表2中所示的和通过根据SEQ ID NO:18和19的CDR3序列表征的TCR-ESO。

[0095] 用于全长构建体的最佳序列在SEQ ID NO: 106/107和SEQ ID NO: 110/111中提供。SEQ ID NO: 112对应于下文所用的单链核酸构建体。

[0096] 实施例2 - HLA-A02-限制的人TCR的功能分析

[0097] 得自ABabDII小鼠的NY-ESO₁₅₇₋₁₆₅-特异性TCR-ESO, 如实施例1中生成的, 与黑素瘤患者-衍生的TCR 1G4比较 (Chen, et al., 2005, J. Exp. Med. 201, 1243-55)。两种TCR识别表位157-165 (SEQ ID NO: 103)。TCR在来自人供体的PBMC的人T细胞中表达 (图1a)。用ABabDII-衍生的TCR-ESO转导的T细胞证实增加的抗原敏感性并在识别肽-荷载的T2细胞时诱导比用人-衍生的TCR 1G4转导的T细胞更高的最大IFN γ 水平 (图1b)。此外, TCR-ESO-转导的人T细胞在与表达HLA-A2⁺癌细胞的NY-ESO共同培养后产生比1G4-转导的T细胞更多

的IFN γ (图1c)。

[0098] 与从人供体分离的TCR比较,得自ABabDII小鼠的TCR令人吃惊地显示卓越的功能活性。

[0099] 实施例3 - 在ABabDR4小鼠中对NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅特异性的HLA-DR4-限制的人TCR的产生

[0100] 针对NY-ESO-1的HLA-DR4-限制的TCR在人TCR基因座/HLA-DRA-IE/HLA-DRB1*0401-IE转基因(ABabDR4)小鼠中饲养(图2)。这些小鼠通过使HLA-DRA-IE/HLA-DRB1*0401-IE转基因小鼠(Ito et al., 1996, J Exp Med 183 (6): 2635-2644)与人TCR基因座转基因小鼠(Li et al., 2010, Nat. Medicine 16 (9): 1029-1034)杂交来生成。这个模型的优点是在ABabDR4小鼠中的T细胞表达多样化的人TCR库,但不能经受对在其中人和小鼠序列彼此不同的区域中的人肿瘤抗原的耐受机制。本发明人发现用NY-ESO-1免疫ABabDR4小鼠导致在人类中不能发现的高亲和力TCR的生成。由于HLA-DR4-IE作为独有的MHC II类限制分子,免疫ABabDR4小鼠生成识别具有HLA-DR4限制的免疫抗原的CD4+ T细胞。

[0101] 在用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅肽或全长NY-ESO-1 DNA接种后,从ABabDR4小鼠生成对与HLA-DR4组合的NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅肽有特异性的TCR。对NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅特异性的大量CD4+群被分离和TCR链通过cDNA末端的5'快速扩增来提取。图3显示来自用抗-CD3/CD28 dynabead、不相关的肽或NY-ESO₁₁₆₋₁₃₅再刺激过夜的ABabDR4小鼠的外周血白细胞的特异性活性,如通过IFN γ 的生产所证明的。

[0102] 生成通过根据SEQ ID NO:1和10、2和11、3和12、4和13、5和14、6和15、7和16、8和17和9和18的CDR3序列表征的TCR,如表1中所示。本发明因此提供对于NY-ESO-1的第一个HLA-DR4限制的人TCR。

[0103] 用于全长构建体的最优序列在SEQ ID NO: 40-48/49-57和SEQ ID NO: 76-84/85-93中提供。SEQ ID NO: 94-102对应于用于以下实验的单链核酸构建体。

[0104] 实施例4 -HLA-DR4-限制的人TCR的功能分析

[0105] 为证实分离的TCR赋予对相关肽/MHC复合体的特异性结合,TCR-缺乏和表达CD4的Jurkat细胞用如在实施例3中制备的NY-ESO-1-反应性TCR转导,并用NY-ESO-1₁₁₆₋₁₃₅/DR4-四聚体(NY-ESO-1 Tet)或CLIP/DR4-四聚体(CLIP Tet)作为对照染色(TCR3598、TCR3600和TCR5412的数据在图5中显示)。特异性被证实。

[0106] 分离的TCR也赋予针对表达NY-ESO-1的细胞的功能活性。这被与天然表达HLA-DR4和/或NY-ESO-1和对IFN γ 细胞内染色的不同黑素瘤细胞系共同培养的来自人PBMC的TCR-转导的或非-转导(对照) CD4+ T细胞证明(TCR3598、TCR3600和TCR5412的数据在图6中显示)。

[0107] TCR5412的转移导致IFN- γ CD4+细胞的更高比例。因此,包含SEQ ID NO:3和12的CDR3序列的TCR构建体在本发明的情况下是特别优选的。

[0108] 实施例5 -对NY-ESO-1表位特异性的CD4+和CD8+ T细胞的组合的过继性T细胞转移

[0109] 对NY-ESO-1特异性的MHC I和MHC II限制的TCR的组合应用在癌症的过继性T细胞疗法的小鼠模型中进行试验。NY-ESO-1和HLA-A2阳性肿瘤细胞系在HLA-DR4-IE_XRag-/-小鼠中移植,并用MHC I-限制的TCR转导的鼠CD8 T细胞或者用MHC II-限制的TCR转导的鼠

CD4 T细胞或者二者的混合物治疗。随时间的推移监测接受者小鼠的肿瘤排斥反应和复发。对于用MHC I和MHC II限制的TCR二者治疗，期望没有复发。

序列表

<110> Max-Delbrueck-Centrum fuer Molekulare Medizin
 <120> 针对肿瘤抗原NY-ESO-1的MHC I和MHC II-限制表位的癌症的组合T细胞受体基因疗法
 <130> MDC15875EP
 <160> 112
 <170> BiSSAP 1.3
 <210> 1
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR3598 α 链 CDR3
 <400> 1
 Cys Ala Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR3598_2 α 链 CDR3
 <400> 2
 Cys Ala Leu Arg Asp Ser Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
 1 5 10 15
 <210> 3
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5412 α 链 CDR3
 <400> 3
 Cys Ala Val Thr Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe
 1 5 10
 <210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5412_2 α 链 CDR3
 <400> 4
 Cys Ala Val Thr Arg Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>

<223> TCR5412_3

<400> 5

Cys Ala Gly Gln Gln Asn Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3600 α 链 CDR3

<400> 6

Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe

1 5 10

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5712 α 链 CDR3

<400> 7

Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe

1 5 10

[0002]

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5415 α 链 CDR3

<400> 8

Cys Ala Val Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe

1 5 10

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR5713 α 链 CDR3

<400> 9

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

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> TCR3598 β 链 CDR3
 <400> 10
 Cys Ala Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe
 1 5 10
 <210> 11
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR3598_2 β 链 CDR3
 <400> 11
 Cys Ala Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe
 1 5 10 15
 <210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5412 β 链 CDR3
 <400> 12
 Cys Ala Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
 1 5 10
 <210> 13
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5412_2 β 链 CDR3
 <400> 13
 Cys Ala Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe
 1 5 10 15
 <210> 14
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5412_3 β 链 CDR3
 <400> 14
 Cys Ala Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe
 1 5 10
 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR3600 β 链 CDR3

<400> 15
 Cys Ala Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5712 β 链 CDR3
 <400> 16
 Cys Ala Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5415 β 链 CDR3
 <400> 17
 Cys Ala Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 15
 [0004] <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> TCR5713 β 链 CDR3
 <400> 18
 Cys Ala Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe
 1 5 10 15
 <210> 19
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> HLA-A2 限制的 TCR-ES0 α 链 CDR3
 <400> 19
 Cys Ala Gly Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe
 1 5 10
 <210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> HLA-A2 限制的 TCR-ES0 β 链 CDR3
 <400> 20

Cys Ala Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe
 1 5 10
 <210> 21
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135
 <400> 21

Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn
 1 5 10 15
 Ile Leu Thr Ile
 20
 <210> 22
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 22

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 [0005] Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 20 25 30
 Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45
 Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Met Arg Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Thr Val Asn Pro Tyr
 130
 <210> 23
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链
 , 可变区

<400> 23

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu 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 Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
 115 120 125
 Leu Ile Ile Gln Pro Tyr
 130

<210> 24

<211> 133

<212> PRT

[0006]

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链
 , 可变区

<400> 24

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

<210> 25

<211> 134
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链
 ，可变区
 <400> 25
 Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser 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
 [0007] Leu Ser Val Ile Ala Asn
 130
 <210> 26
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链
 ，可变区
 <400> 26
 Met Leu Leu Glu His Leu 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 Ile Phe Asn
 35 40 45
 Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
 50 55 60
 Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr
 65 70 75 80
 Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala
 85 90 95
 Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Gln Gln Asn

100 105 110

Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn

130

<210> 27

<211> 132

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链
, 可变区

<400> 27

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn

20 25 30

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

35 40 45

Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly

50 55 60

Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg

65 70 75 80

[0008] Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile

85 90 95

Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro

100 105 110

Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser

115 120 125

Val Ile Ala Asn

130

<210> 28

<211> 132

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链
, 可变区

<400> 28

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn

20 25 30

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

35 40 45

Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly

50 55 60
 Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
 65 70 75 80
 Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
 100 105 110
 Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125
 Val Ile Ala Asn
 130
 <210> 29
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 29
 Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
 20 25 30
 Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
 35 40 45
 Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly Gly
 [0009] 50 55 60
 Ile Val Ser Leu Phe Met Leu Ser Ser Gly Lys Lys Lys His Gly Arg
 65 70 75 80
 Leu Ile Ala Thr Ile Asn Ile Gln Glu Lys His Ser Ser Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Ala Ser His Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Ile Cys Ala Val Pro
 100 105 110
 Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125
 Val Ile Ala Asn
 130
 <210> 30
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 30
 Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
 20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
 35 40 45
 Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
 50 55 60
 Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
 65 70 75 80
 Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
 85 90 95
 Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
 100 105 110
 Ala Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
 115 120 125
 Ser Val Ser Ser Asn
 130
 <210> 31
 <211> 400
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 31
 [0010] atgatgaaat ccttggaggt tttactgggt atcctgtggc ttcagtttaag ctgggtttgg 60
 agccaaacaga aggaggtgga gcaggatcct ggaccactca gtgttccaga gggagccatt 120
 gtttctctca actgcactta cagcaacagt gctttcaat acttcatgtg gtacagacag 180
 tattccagaa aaggccctga gttgctgatg tacacatact ccagtggtaa caaagaagat 240
 ggaagggtta cagcacaggc cgataaatcc agcaagtata ttccttgtt catcagagac 300
 tcacagccca gtgattcagc cacctacctc tgtgcaatga ggcaggcgg atctgaaaag 360
 ctggctttg gaaaggaaac gaaactgaca gtaaaccat 400
 <210> 32
 <211> 400
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链
 , 可变区
 <400> 32
 atgaactact ctcggccct ggtgtctctg attctgctgc tgctggccg gaccagaggc 60
 gattctgtga cccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaagcctt cctgaccatc 120
 aattgcacct acaccggcac cggctacccc agcctgttt ggtacgtgca gtacccggc 180
 gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaaggcag caacaaggc 240
 ttcgaggcca cctaccggaa agagacaacc agcttccacc tggaaaaggc cagcgtgcag 300
 gtgtccgact ccggcgtgta tttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc 360
 ctgacctttg gcaaggcaca acacctgate atccagccct 400
 <210> 33
 <211> 397

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链 ， 可变区	
<400> 33	
atgctcctgc tgctgggcc tgccttcaa gtgatctca ccctggcgg caccagacc 60	
cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgtcg aagaggccc tgtggactg 120	
cggtaact actccagcag cgtgtccgt tacctgttt ggtacgtgca gtacccaaac 180	
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgaa atccatcaac 240	
ggcttcgagg ccgagttcaa caagaggccag accagcttcc acctgagaaa gcccagcgtg 300	
cacatcagcg ataccggca gtacttctgc gccgtgaccc tgaaccggga cgacaagatc 360	
atttcggca agggcaccag actgcacate ctgcccc 397	
<210> 34	
<211> 400	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链 ， 可变区	
<400> 34	
atgctcctgc tgctgggcc tgccttcaa gtgatctca ccctggcgg caccaggccc 60	
cagtctgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgtcg aagaggccc tgtggactg 120	
cggtaact actccagcag cgtgtccgt tacctgttt ggtacgtgca gtacccaaac 180	
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctggtgaa atccatcaac 240	
ggcttcgagg ccgagttcaa caagaggccag accagcttcc atctcgaa gcccagcgtg 300	
cacatcagcg ataccggca gtacttctgt gccgtgaccc ggaactccgg caacaccct 360	
ctgggtttg gcaagggcac acggctgagc gtgatgcaca 400	
<210> 35	
<211> 397	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链 ， 可变区	
<400> 35	
atgctgtgg aacatctgct gatcatctg tggatgcagc tgacctgggt gtccggccag 60	
cagctgaatc agagccccca gagcatgttcc atccaggaag gcgaggacgt gtccatgaac 120	
tgcaccagca gcagcatctt caataccctgg ctgtggtaca agcaggaccc cggcgaagga 180	
cccggtctgc tgatcgccct gtacaaagcc ggcgagctga ccagcaatgg caggctgaca 240	
gcccagttcg gcattacccg gaaggacagc ttccctgaaca tcagcgccctc catccccagc 300	
gacgtggca tctattctg cgccggacag cagaactccg gccgctccaa ctacaagctg 360	
accttcggca agggcacact gctgacactg aacccca 397	
<210> 36	
<211> 394	
<212> DNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链 ， 可变区	
<400> 36	
atggtaaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc	60
gccgccaaga acgagggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
atcaccatca actgcagcta cagcgtggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat	180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
cctagagaca ggcgcgtgtta catctgcgcc gtgccaata gccgcaacac ccctctggtg	360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gcca	394
<210> 37	
<211> 394	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链 ， 可变区	
<400> 37	
atggtaaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc	60
gccgccaaga acgagggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
atcaccatca actgcagcta cagcgtggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat	180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
cctagagaca ggcgcgtgtta catctgcgcc gtgccaata gccgcaacac ccctctggtg	360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gcca	394
<210> 38	
<211> 394	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR α 链 ， 可变区	
<400> 38	
atggtaaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc	60
gccgccaaga acgagggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc	120
atcaccatca actgcagcta cagcgtggc atcagcgccc tgcattggct gcagcagcat	180
cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg	240
ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac	300
cctagagaca ggcgcgtgtta catctgcgcc gtgccaata gccgcaacac ccctctggtg	360
ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gcca	394
<210> 39	
<211> 397	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链
， 可变区

<400> 39

atgaagacct	tcgcccgtt	cagcttcctg	ttcctgtggc	tgcatggc	ctgcgtggc	60
agaggcagg	acgtggaa	acgtggaa	gaggcgttt	ctgagcgtc	gaggcgtt	120
atcaattgca	cctacaccga	cagctccagc	acatacctgt	actggtataa	gcaggaaccc	180
ggcgctggcc	tgcatgtgt	gacctacate	ttctccaaca	tggacatgaa	gcaggaccag	240
cggctgacag	tgctgctgaa	caagaaggac	aagcacctga	gcctggat	cgccgatacc	300
cagacaggcg	actccgcat	ctatttctgc	gccgaggcca	atcaggccgg	caccgcctg	360
atcttggca	agggcacaac	actgagcgtg	tccagca			397

<210> 40

<211> 270

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链

<400> 40

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

20 25 30

[0013] 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 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
Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val		
245	250	255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser		
260	265	270
<210> 41		
<211> 270		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR α 链		
<400> 41		
Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Gly		
1	5	10
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
[0014] Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly		
65	70	75
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 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
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
Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Lys Val		

	245	250	255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
260	265	270	
<210> 42			
<211> 269			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链			
<400> 42			
Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly			
1 5 10 15			
Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val			
20 25 30			
Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val			
35 40 45			
Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln			
50 55 60			
Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Glu Ser Ile Asn			
65 70 75 80			
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg			
85 90 95			
[0015] Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val			
100 105 110			
Thr Leu Asn Arg Asp Asp Lys Ile Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu			
115 120 125			
His Ile Leu Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu			
130 135 140			
Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe			
145 150 155 160			
Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile			
165 170 175			
Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn			
180 185 190			
Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile			
195 200 205			
Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp			
210 215 220			
Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe			
225 230 235 240			
Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala			
245 250 255			
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
260 265			
<210> 43			

<211> 270
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链

<400> 43
 Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser 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
 [0016] 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 Lys Val
 245 250 255
 Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265 270
 <210> 44
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链

<400> 44

Met Leu Leu Glu His Leu Leu Ile Ile Leu Trp Met Gln Leu Thr Trp

1 5 10 15

Val Ser Gly Gln Gln Leu Asn Gln Ser Pro Gln Ser Met Phe Ile Gln

20 25 30

Glu Gly Glu Asp Val Ser Met Asn Cys Thr Ser Ser Ser Ile Phe Asn

35 40 45

Thr Trp Leu Trp Tyr Lys Gln Asp Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu

50 55 60

Ile Ala Leu Tyr Lys Ala Gly Glu Leu Thr Ser Asn Gly Arg Leu Thr

65 70 75 80

Ala Gln Phe Gly Ile Thr Arg Lys Asp Ser Phe Leu Asn Ile Ser Ala

85 90 95

Ser Ile Pro Ser Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Ala Gly Gln Gln Asn

100 105 110

Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu

130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe

145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn

180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile

195 200 205

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp

210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe

225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala

245 250 255

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

260 265

<210> 45

<211> 268

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链

<400> 45

Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15
 Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
 20 25 30
 Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser
 35 40 45
 Val Gly Ile Ser Ala Leu His Trp Leu Gln Gln His Pro Gly Gly
 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
 [0018] Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
 195 200 205
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 210 215 220
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 245 250 255
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265
 <210> 46
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链
 <400> 46
 Met Val Lys Ile Arg Gln Phe Leu Leu Ala Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Cys Val Ser Ala Ala Lys Asn Glu Val Glu Gln Ser Pro Gln Asn
 20 25 30
 Leu Thr Ala Gln Glu Gly Glu Phe Ile Thr Ile Asn Cys Ser Tyr Ser

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
 [0020] Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265
 <210> 48
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链

 <400> 48
 Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
 20 25 30
 Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
 35 40 45
 Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
 50 55 60
 Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
 65 70 75 80
 Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
 85 90 95
 Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu

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

<210> 49

[0021]

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR α 链

<400> 49

atgatgaagt ccctgcgggt gctgctcgta atcctgtggc tgcagctgag ctgggtgtgg	60
tcccagcaga aagaggtgga acaggaccca gcccctctga gcgtgccaga gggcgctatc	120
gtgtccctga attgcaccta cagcaacagc gccttcaggacttcatgtg gtatcggcag	180
tacagccgga agggccccga gctgctgatg tacacctact ccagcggcaa caaagaggac	240
ggccgggttca cagcccagggt ggacaagagc agcaagtaca tctccctgtt catccggac	300
agccagccca gcgacagcgc cacatatctg tgcgccatga gacagggcgg ctccgagaag	360
ctgggtttcg gcaaggccac aaagctgacc gtgaaccctt acatccagaa ccccgagccc	420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttcaccgac	480
ttcgacagcc agatcaacgt gccaagacc atggaaagcg gcacccatcat caccgacaag	540
accgtgttgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg ggcattgc ctggtccaac	600
cagaccagct tcacatgcca ggacatcttca aaagagacaa acggccaccta ccccgagcag	660
gacgtgcctt gtatgcccac cctgaccgag aagtcttcg agacagacat gaacctgaac	720
ttccagaacc tgagcgttat gggcctgaga atcctgtgc taaaagtggc cggattcaac	780
ctgctgtatga ccctgcggct gtggccatc tga	813

<210> 50

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

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

<400> 50

atgaactact ctccggcct ggtgtctcg attctgtgc tgctggccg gaccagaggc	60
gattctgtga cccagatgga aggccccgtg accctgagcg aggaaggcctt cctgaccatc	120
aattgcacct acaccgcac cggctacccc agcctgttt ggtacgtgca gtaccccgcc	180
gagggcctgc agctgctgct gaaagccacc aaggccgacg acaagggcag caacaagggc	240
ttcgaggcca cctacccgaa agagacaacc agctccacc tgaaaaggc cagcgtgcag	300
gtgtccgact ccgcgtgta tttctgcgcc ctgagagatt ctggcggcgg agccgatggc	360
ctgaccttg gcaagggcac acacctgate atccagccct acatccagaa ccccgagcct	420
gccgtgtacc agctgaagga ccctagaagc caggacagca ccctgtgcct gttaccgcac	480
ttcgacagcc agatcaacgt gcccaagacc atgaaaagcg gcacccatcat caccgacaag	540
accgtgtgg acatgaaggc catggacagc aagagcaacg ggcgcattgc ctggtccaac	600
cagaccagct tcacatgcca ggacatctt aaagagacta acgccacata ccccgacgc	660
gacgtgcct gtgatgccac cctgaccgg aagtcttcg agacagacat gaacctgaac	720
ttccagaacc tgagcgtgat gggcctgaga atcctgtgc tgaagggtggc cggcttcaac	780
ctgctgatga ccctgagact gtggtccagc tga	813

<210> 51

<211> 810

<212> DNA

[0022]

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR α 链

<400> 51

atgtcctgc tgctgggcc tgccttcaa gtgatttca ccctggccg caccagaggc	60
cagagcgtga cacagctgga tagccaggtg cccgtgtcg aagaggcccc tgtggactg	120
cggtgcaact actccagcag cgtgtccgtg tacctgttt ggtacgtgca gtaccccaac	180
cagggcctgc agctgctgct gaagtacctg agcggctcca ccctgggtgg atccatcaac	240
ggcttcgagg ccgagttcaa caagagccag accagttcc acctgagaaa gcccagcgtg	300
cacatcagcg ataccggcga gtacttgc ggcgtgaccc tgaaccggg cgacaagatc	360
atcttcggca agggcaccag actgcacate ctgccaaca tccagaaccc cgagccccc	420
gtgtaccagg tgaaggacc tagaagccag gatagcaccc tggctgttt caccgacttc	480
gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagccgca cttcatcac cgacaagaca	540
gtgctggaca tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaccag	600
acaagcttca catgccagga catttcaaa gagacaaacg ccacctaccc cagctccgac	660
gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag tccttcgaga cagacatgaa cctgaattc	720
cagaacctga gcgtgtatggg cctgcggatc ctgctgctga aagtggccgg cttcaacctg	780
ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga	810

<210> 52

<211> 813

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR α 链

<400> 52

atgctctgc tgctgggcc	tgccctccaa gtgatttca	ccctggcg	caccaggcc	60
cagtctgtga cacagctgga	tagccaggtg cccgtgtcg	aagaggcccc	tgtgaaactg	120
cggtcaact actccagcag	cgtgtccgtg tacctgttt	ggtacgtca	gtaccccaac	180
cagggcctgc agctgctgt	gaagtacctg aegggctcca	ccctggtgga	atccatcaac	240
ggctcgagg ccgagttcaa	caagagccag accagctcc	atctgcccga	gcccagcgtg	300
cacatcagcg ataccggca	gtacttctgt gccgtgaccc	ggaactccgg	caacacccct	360
ctgggtttg gcaagggcac	acggctgagc gtgatgcaca	atatccagaa	ccccgagcct	420
gccgtgtacc agctgaagga	ccccagaagc caggatagca	ccctgtgcct	gttcaccgac	480
ttcgcacagcc agatcaatgt	gcccaagacc atggaaagcg	gcaccttcat	caccgacaag	540
accgtgtgg acatgaaggc	catggacagc aagagcaacg	gcccattgc	ctggtccaac	600
cagacaagct tcacatgcca	ggacatcttc aaagagacaa	acgccaccta	ccccagctcc	660
gacgtgcct gtgatgccac	cctgaccgag aagtccttcg	agacagacat	gaacactgaac	720
ttccagaacc tgtccgtat	gggcctgcgg atcctgtgc	tgaaagtggc	cggcttcaac	780
ctgctgtatga ccctgagact	gtggccagc tga			813

<210> 53

<211> 810

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0023] <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR α 链

<400> 53

atgctgtgg aacatctgt	gatcatctg tggatgcagc	tgacctgggt	gtccggccag	60
cagctgaatc agagccccca	gagcatgttc atccaggaag	gcgaggacgt	gtccatgaac	120
tgcaccagca gcagcatctt	caatacctgg ctgtggtaca	agcaggaccc	cggcgaagga	180
cccgctgc tgatgcctt	gtacaaagcc ggcgagctga	ccagcaatgg	caggctgaca	240
gcccagttcg gcattaccgg	gaaggacagc ttcttgaaca	tcagcgcctc	catccccagc	300
gacgtggca tctatttctg	cgccggacag cagaactccg	gcggctccaa	ctacaagctg	360
accttcggca agggcacact	gctgacagtg aaccccaaca	tccagaaccc	cgagcccgcc	420
gtgtaccagc tgaaggaccc	tagaagccag gacagcaccc	tgtgcctgtt	caccgacttc	480
gacagccaga tcaacgtgcc	caagaccatg gaaagggca	ccttcatcac	cgacaagacc	540
gtgctggaca tgaaggccat	ggacagcaag agcaacggcg	caatgcctgt	gtccaaccag	600
accagttca catgccagga	catttcaaa gagacaaacg	ccacctaccc	cagctccgac	660
gtgccctgt atgccaccct	gaccgagaag tccttcgaga	cagacatgaa	cctgaacttc	720
cagaatctga gcgtgtatgg	cctgcgcata ctgctgtga	aggtggccgg	ctttaacctg	780
ctgatgaccc tgccgtgt	gtccagctgt			810

<210> 54

<211> 807

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR α 链

<400> 54

atggtaaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
 gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
 atcaccatca actgcagctca cagcgtggc atcagcgc tgcattggct gcagcagcat 180
 cctggcggag gcatacggtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
 ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
 cctagagaca ggcgcgtgtca catctgcgc tgcacatcac ccctctggtg 360
 ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccccga gcctgccgtg 420
 taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttac cgacttcgac 480
 agccagatca acgtgcacaa gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
 ctggacatga aggccatggaa cagcaagagc aacggcgc ttcgcctggc caaccagacc 600
 agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgc tgcacatcac ccctctggtg 660
 ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagttc ttcgagacag acatgaacct gaacttccag 720
 aatctgtccg tcatggccct gagaatctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
 atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807

<210> 55

<211> 807

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR α 链

[0024] <400> 55

atggtaaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60
 gccgccaaga acgaggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc 120
 atcaccatca actgcagctca cagcgtggc atcagcgc tgcattggct gcagcagcat 180
 cctggcggag gcatacggtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg 240
 ctgatcgcca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac 300
 cctagagaca ggcgcgtgtca catctgcgc tgcacatcac ccctctggtg 360
 ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgatc gccaatatcc agaaccccga gcctgccgtg 420
 taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttac cgacttcgac 480
 agccagatca acgtgcacaa gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgtg 540
 ctggacatga aggccatggaa cagcaagagc aacggcgc ttcgcctggc caaccagacc 600
 agcttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaacgc tgcacatcac ccctctggtg 660
 ccctgtgatg ccaccctgac cgagaagttc ttcgagacag acatgaacct gaacttccag 720
 aatctgtccg tcatggccct gagaatctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg 780
 atgaccctgc ggctgtggtc cagctga 807

<210> 56

<211> 807

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR α 链

<400> 56

atggtaaaaa tccggcagtt cctgctggcc atcctgtggc tgcagctgag ctgtgtgtcc 60

gcccacaaga acgagggtgga acagagcccc cagaacctga ccgctcagga aggcgagttc atcaccatca actgcagcta cagcgtggc atcagcggcc tgcattggct gcagcagcat cctggcggag gcatcgtgtc tctgttcatg ctgagcagcg gaaagaagaa gcacggccgg ctgategccca caatcaacat ccaggaaaag cacagcagcc tgcacatcac cgccagccac cctagagaca ggcgcgtgtc catctgcgc gtgcctaata gcccgaacac ccctctggtg ttcggcaagg gcaccagact gagcgtgate gccaatatcc agaaccggca gcctgccgt taccagctga aggaccctag aagccaggac agcaccctgt gcctgttac cgaacttcgac agccagatca acgtgccaa gaccatggaa agcggcacct tcatcaccga caagaccgt ctggacatga aggccatgga cagcaagagc aacggccca ttgcctggtc caaccagacc agttcacat gccaggacat cttcaaagag acaaagccca cctaccggcag cagcgt ccctgtatg ccaccctgac cgagaagtct ttgcagacag acatgaacct gaacttccag aatctgtccg tcatggccct gagaatctg ctgctgaaag tggccggatt caacctgctg atgaccctgc ggctgtggtc cagctga	120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 807
<210> 57	
<211> 810	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR α 链	
 [0025]	
<400> 57	
atgaagacct tcgcccgtt cagcttcctg ttccctgtggc tgcagctgga ctgcattgagc agaggcggagg acgtggaaaca gagcctgttt ctgagcgtgc gcgaggcgaa cagcagcgt atacaattgca cctacaccga cagctccagc acatacctgt actggtataa gcaggaaccc ggcgtggcc tgcagctgtc gacctacate ttctccaaca tggacatgaa gcaggaccag cggtgtacacag tgctgtgaa caagaaggac aagcacctga gcctgcggat cgccgatacc cagacaggcg actccgcat ctatttctgc gccgaggcca atcaggccgg caccgcctg atcttggca agggcacaac actgagcgtg tccagcaaca tccagaaccc cgagccccc gtgttaccagc tgaaggccac tagaaggccag gacagcaccc tgcgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg gaaagcggca cttcatcac cgacaagact gtgttggata tgaaggccat ggacagcaag agcaacggcg ccattgcctg gtccaaaccag accagttca catgccagga catcttcaaa gagacaaacg ccacctaccc cagcagcgt gtgcctgtg atgccaccct gaccgagaag tctttcgaga cagacatgaa cttgaacttc cagaacctga gctgtatggg cctgagaatc ctgctgtgaa aggtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 810
<210> 58	
<211> 133	
<212> PRT	
<213> 智人	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链 ， 可变区	
<400> 58	
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala 1 5 10 15	
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr	

20	25	30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His		
35	40	45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe		
50	55	60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe		
65	70	75
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu		
85	90	95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala		
100	105	110
Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg		
115	120	125
Leu Leu Val Leu Glu		
130		
<210> 59		
<211> 135		
<212> PRT		
<213> 智人		
<220>		
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链		
, 可变区		
<400> 59		
[0026] Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala		
1	5	10
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
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu		
85	90	95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala		
100	105	110
Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly		
115	120	125
Thr Arg Leu Thr Val Val Glu		
130	135	
<210> 60		
<211> 134		
<212> PRT		
<213> 智人		
<220>		

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链
，可变区

<400> 60

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

<210> 61

[0027]

<211> 135

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链
，可变区

<400> 61

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

	130	135	
<210>	62		
<211>	132		
<212>	PRT		
<213>	智人		
<220>			
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链 ， 可变区		
<400>	62		
Met Asp Thr Arg Val Leu Cys Cys Ala Val Ile Cys Leu Leu Gly Ala			
1	5	10	15
Gly Leu Ser Asn Ala Gly Val Met Gln Asn Pro Arg His Leu Val Arg			
20	25	30	
Arg Arg Gly Gln Glu Ala Arg Leu Arg Cys Ser Pro Met Lys Gly His			
35	40	45	
Ser His Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Glu Glu Gly Leu Lys Phe			
50	55	60	
Met Val Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ile Ile Asp Glu Ser Gly Met Pro			
65	70	75	80
Lys Glu Arg Phe Ser Ala Glu Phe Pro Lys Glu Gly Pro Ser Ile Leu			
85	90	95	
Arg Ile Gln Gln Val Val Arg Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala			
100	105	110	
[0028] Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu			
115	120	125	
Thr Val Thr Glu			
130			
<210>	63		
<211>	131		
<212>	PRT		
<213>	智人		
<220>			
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链 ， 可变区		
<400>	63		
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala			
1	5	10	15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr			
20	25	30	
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His			
35	40	45	
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe			
50	55	60	
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe			
65	70	75	80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu			

85	90	95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala		
100	105	110
Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr		
115	120	125
Val Thr Glu		
130		
<210> 64		
<211> 131		
<212> PRT		
<213> 智人		
<220>		
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链 ， 可变区		
<400> 64		
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala		
1	5	10
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
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu		
85	90	95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala		
100	105	110
Ser Ser Ile Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr		
115	120	125
Val Thr Glu		
130		
<210> 65		
<211> 131		
<212> PRT		
<213> 智人		
<220>		
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链 ， 可变区		
<400> 65		
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala		
1	5	10
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
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu		
85	90	95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala		
100	105	110
Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr		
115	120	125
Val Thr Glu		
130		
<210> 66		
<211> 136		
<212> PRT		
<213> 智人		
<220>		
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链 ， 可变区		
<400> 66		
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala		
1	5	10
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
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu		
85	90	95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala		
100	105	110
Ser Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu		
115	120	125
Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu		
130	135	
<210> 67		
<211> 397		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链 ， 可变区		

<400> 67	
atggatactt ggctcggtgt ctgggccccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
ccccaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgatecctg	120
cgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt acagacagat cctggggcag	180
aaagtggaa ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240
gacgaccagt tcagcggtgg acgccccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcggccaggg cgctggcacc	360
cagtattttg gccctggcac cagactgtg gtgctgg	397
<210> 68	
<211> 403	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链 ， 可变区	
<400> 68	
atggatactt ggctcggtgt ctgggccccatc ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
ccccaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgatecctg	120
cgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt acagacagat cctggggcag	180
aaagtggaa ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240
gacgaccagt tcagcggtgg acgccccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca gcgtgatgac cggcctgaac	360
acggaggcat tctttggca gggcacccgg ctgaccgtgg tgg	403
[0031] <210> 69	
<211> 400	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链 ， 可变区	
<400> 69	
atggaaacat ctctcggtgt ttggatggcc ctgtgcctgc tgggagccga tcatgccat	60
acaggcggtgt cccaggaccc ccggcacaag attaccaagc gggccagaa cgtgacctc	120
agatgcgacc ccatcagcga gcacaacccgg ctgtactgtt acagacagac cctggggcag	180
ggcccccgggt tcctgaccta cttccagaac gaggccccggc tgaaaagag ccggctgctg	240
agcgacagat tcagcgccga aagacccaag ggcagctca gcaccctgga aatccagcgg	300
acggaggcagg gcgacagcgc catgtatctg tgcgccagca gcctggaccg gccttacaac	360
gaggcgttct ttggccagg cacccggctg accgtgctgg	400
<210> 70	
<211> 403	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链 ， 可变区	
<400> 70	

atggatagct ggacctttt ctgcgtgtcc ctgtgcattcc tggggccaa gcacacagat	60
gcggcgta tccagagccc cagacacgaa gtgaccgaga tggccagga agtgaccctg	120
cgcgtcaagc ctatcagcgg ccacaacagc ctgttctgtt acagacagac catgatcg	180
ggcctggAAC tcgtgtatcta cttcaacaac aacgtgccc tcgacgacag cggcatgccc	240
gaggatagat tcagcggAA gatgcccAA gccagcttca gcaccctgaa gatccagccc	300
agcgagcccA gagacagcgc cgtgtacttt tgcggcagca gcttctggc cagcgtggc	360
tacgagcagt acttcggccc tggcaccaga ctgaccgtga ccg	403
<210> 71	
<211> 397	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链 ，可变区	
<400> 71	
atggatacca gagtgctgtc ctgcggcgtg atctgcctgc tggggccgg actgtcta	60
gcggcgta tgcagaaccc cagacaccc tcgtggcgga gaggacagga agccagactg	120
cgcgtcagcc ccatgaaggg ccacagccac gtgtactgtt acagacagct gcccgaagag	180
ggcctgaagt tcatgggtta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc	240
aaagagcggt tcagcggca gttcccaaa gaggccccca gcatccttag aatccagcag	300
gtcgtcgccc gcgatagcgc cgcctacttt tgcgtccagct ctcacccctt gggcgagcag	360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgagg	397
<210> 72	
[0032] <211> 391	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链 ，可变区	
<400> 72	
atggatactt ggctcggtg ctggccatc ttcaagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
cccgaaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgcattc	120
cgcgtcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt acagacagat cctggggcag	180
aaagtggaat ttctgggttc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240
gacgaccagt tcagcgtggaa acggccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcggcagca gcgtgtatcta cgagcgtac	360
ttcggccctg gcaccggct gaccgtgacc g	391
<210> 73	
<211> 391	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链 ，可变区	
<400> 73	
atggatactt ggctcggtg ctggccatc ttcaagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60

cccgaaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgcac	120		
cgtcggtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180		
aaagtggaat ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240		
gacgaccagt tcagcgtgga acggccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300		
accaagctgg aagatagcgc catgtactt tgcgccagea gcatcatcta cgagcagtag	360		
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g	391		
<210> 74			
<211> 391			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链			
， 可变区			
<400> 74			
atggatactt ggctcggtgc ctggccatc ttccgcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60		
cccgaaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgcac	120		
cgtcggtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180		
aaagtggaat ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240		
gacgaccagt tcagcgtgga acggccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300		
accaagctgg aagatagcgc catgtactt tgcgccagca gctgtacta cgagcagtag	360		
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc g	391		
<210> 75			
<211> 406			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链			
， 可变区			
<400> 75			
atggatactt ggctcggtgc ctggccatc ttccgcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60		
cccgaaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgcac	120		
cgtcggtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactggt acagacagat cctggggcag	180		
aaagtggaat ttctgggtgc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240		
gacgaccagt tcagcgtgga acggccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300		
accaagctgg aagatagcgc catgtactt tgcgccagca gctctggact ggcggcgtg	360		
acaggcgagc tggtttttgg cgagggcagc agactgaccg tgctgg	406		
<210> 76			
<211> 305			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链			
<400> 76			
Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala			
1	5	10	15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Gly Gln Gly Ala Gly Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 130 135 140
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser
 260 265 270
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 275 280 285
 Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn
 290 295 300
 Ser
 305
 <210> 77
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链
 <400> 77

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Val Met Thr Gly Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
 130 135 140
 Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
 145 150 155 160
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 [0035] 180 185 190
 Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
 225 230 235 240
 Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
 290 295 300
 Lys Asn Ser
 305
 <210> 78
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链

<400> 78

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
 20 25 30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
 35 40 45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
 65 70 75 80

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

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Leu Asp Arg Pro Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

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

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

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

[0036] Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

Asn Ser
 305

<210> 79

<211> 307

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链

<400> 79

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60
 Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Phe Leu Ala Ser Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
 115 120 125
 Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys
 130 135 140
 Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys
 145 150 155 160
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 180 185 190
 Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro
 225 230 235 240
 Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys
 290 295 300
 Lys Asn Ser
 305
 <210> 80
 <211> 304

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链

<400> 80

Met Asp Thr Arg Val Leu Cys Cys Ala Val Ile Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Gly Leu Ser Asn Ala Gly Val Met Gln Asn Pro Arg His Leu Val Arg

20 25 30

Arg Arg Gly Gln Glu Ala Arg Leu Arg Cys Ser Pro Met Lys Gly His
35 40 45Ser His Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Glu Glu Gly Leu Lys Phe
50 55 60Met Val Tyr Leu Gln Lys Glu Asn Ile Ile Asp Glu Ser Gly Met Pro
65 70 75 80Lys Glu Arg Phe Ser Ala Glu Phe Pro Lys Glu Gly Pro Ser Ile Leu
85 90 95Arg Ile Gln Gln Val Val Arg Gly Asp Ser Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
100 105 110Ser Ser Pro Pro Leu Gly Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125[0038] Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
195 200 205Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
210 215 220Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225 230 235 240Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 81

<211> 303

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链

<400> 81

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Val Ile Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
 [0039] 130 135 140
 Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
 180 185 190
 Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
 195 200 205
 Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
 210 215 220
 Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
 245 250 255
 Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
 260 265 270
 Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
 275 280 285
 Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300
 <210> 82
 <211> 303

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链

<400> 82

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

1 5 10 15

Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr

20 25 30

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

<210> 83

<211> 303

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链

<400> 83

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Val Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
 [0041] 130 135 140
 Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
 180 185 190
 Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
 195 200 205
 Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
 210 215 220
 Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
 245 250 255
 Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
 260 265 270
 Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
 275 280 285
 Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300
 <210> 84
 <211> 308

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

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

<400> 84

Met Asp Thr Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35 40 45
 Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50 55 60
 Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65 70 75 80
 Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Ser Gly Leu Ala Gly Val Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu
 115 120 125
 Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro
 [0042] 130 135 140
 Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
 145 150 155 160
 Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
 165 170 175
 Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
 180 185 190
 Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser
 195 200 205
 Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
 210 215 220
 Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
 225 230 235 240
 Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
 245 250 255
 Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly
 260 265 270
 Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
 275 280 285
 Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
 290 295 300
 Lys Lys Asn Ser
 305

<210>	85	
<211>	918	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 TCR β 链	
<400>	85	
atggatactt ggctcggtgt ctgggcccattt ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60	
cccgaaatgtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgtatcctgc	120	
cgtcggtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt acagacagat cctggggcag	180	
aaagtggaaat ttctgggttc ctttacaac aacgagatca gcgagaatgc cgagatcttc	240	
gacgaccagt tcagcggtga acggccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300	
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcggccagca gcccggcagg cgctggcacc	360	
cagtattttgc cccctggcac cagactgctg tgctggaaat atctgcggaa cgtgaccccc	420	
cccaagggtgt ccctgttcaag gccttagcaag gccgagatcg ccaacaagca gaaagccacc	480	
ctcggtgtgcc tggccagagg ctttttttttcc gaccacgtgg aactgttcttg gtgggtcaac	540	
ggcaaaaggagg tgcacagcgg cgtgtccacc gatccccagg cctacaaaga gagcaactac	600	
actactgccc tgcggccatc actgcgggtt tccggccaccc tctggccacaa ccccccggaaac	660	
cacttcagat gccagggtca gtttacggc ctgagcgaag aggacaatgt gcctgaggc	720	
agccccaaaggcc cggtgactca gaatatcttc gccgaggcat gggggcagagc cgactgtggc	780	
attaccagcg ccagctacca tcagggcggtt ctgagcgcacccatcctgtta cgagatcttc	840	
ctgggcaagg ccaccctgtta cgccgtgtt gtgtcaggcc tgggtgttat ggcctatggc	900	
aagaagaaga acagctga	918	
[0043]		
<210>	86	
<211>	924	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 TCR β 链	
<400>	86	
atggatactt ggctcggtgt ctgggcccattt ttcagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60	
cccgaaatgtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgtatcctgc	120	
cgtcggtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt acagacagat cctggggcag	180	
aaagtggaaat ttctgggttc ctttacaac aacgagatca gcgagaatgc cgagatcttc	240	
gacgaccagt tcagcggtga acggccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300	
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcggccagca gcggtatgac cggcctgaaac	360	
accgaggcat tttttggca gggcaccggc ctgaccgtgg tgaaagatct gagaaacgtt	420	
accccccacca aggtgtccctt gttcgagccat agcaaggccg agatcgccaa caagcagaaa	480	
gccaccctcg tgcgtgtcc cagaggcttc ttcccgacc acgtggact gtcttgggtt	540	
gtcaacggca aagaggtgca cagcggcggtt tccaccgttc cccaggccata caaagagagc	600	
aactacagct actgcgtgtt cagcagactt cgggtgtccg ccaccccttcg gcacaaccccc	660	
cggaccact tcagatgcca ggtgcgtttt cacggcctga gcaagagagga caagtggcct	720	
gagggcagcc ccaagccgtt gactcagaat atctctggc aggcatgggg cagagccgac	780	
tgtggcattt ccagcgccat cttaccatcg ggcgtgttga ggccttccat cctgtacgag	840	

atccctgctgg	gcaaggccac	cctgtacgcc	gtgctggtgt	ctggcctgg	gctgatggcc	900
atggtaaga	agaagaacag	ctga				924
<210>	87					
<211>	921					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412 TCR β 链					
<400>	87					
atgggaacat	ctctgctgt	ttggatggcc	ctgtgcctgc	tgggagccga	tcatgccat	60
acaggcgtgt	cccaggaccc	ccggcacaag	attaccaagc	ggggccagaa	cgtgaccc	120
agatgcgacc	ccatcagcga	gcacaaccgg	ctgtacttgt	acagacagac	cctggccag	180
ggcccccagt	tcctgaccta	cttccagaac	gaggcccagc	tgaaaaagag	ccggctgctg	240
agcgcacat	tcagcgcga	aagacccaag	ggcagcttca	gcaccctgga	aatccagcgg	300
accgagcagg	gcgcacagcgc	catgtatctg	tgtgccagca	gcctggaccg	gccctacaac	360
gagcagttct	ttggcccagg	cacccggctg	accgtgctgg	aagatcttag	aaacgtgacc	420
ccccccaagg	tgtccctgtt	cgagccttagc	aaggccgaga	tcgccaacaa	gcagaaagcc	480
accctcggt	gcctggccag	aggcttcttc	cccgaccacg	tggactgtc	ttgggtggc	540
aacggcaaa	aggtgcacag	cggcgtgtcc	accgatcccc	aggcctacaa	agagagcaac	600
tacagctact	gcctgagcag	cagactgcgg	gtgtccgcca	ccttctggca	caaccccccgg	660
aaccacttca	ggtgccagg	gcagttcac	ggcctgagcg	aagaggacaa	gtggcccgag	720
ggcagcccta	agcccggtac	ccagaataatc	tctggcgaag	cctggggcag	agccgactgt	780
ggcattacca	gcgcagacta	ccatcaggggc	gtgctgagcg	ccaccatct	gtacgagatc	840
ctgctggca	aggccaccct	gtacgcgtg	ctggtgtctg	gcctgggtct	gatggccatg	900
gtcaagaaga	agaacagctg	a				921
<210>	88					
<211>	924					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 TCR β 链					
<400>	88					
atggatagct	ggacctttt	ctgcgtgtcc	ctgtgcattcc	tggtgccaa	gcacacagat	60
gccggcgtga	tccagagccc	cagacacgaa	gtgaccgaga	tggccagga	agtgaccctg	120
cgtgcgaagc	ctatcagcgg	ccacaacagc	ctgttcttgt	acagacagac	catgtatgcgg	180
ggcctggAAC	tgctgatcta	cttcaacaac	aacgtgccc	tcgacgacag	cgccatgccc	240
gaggatagat	tcagcgcAA	gatgcccac	gccagcttca	gcaccctgaa	gatccagccc	300
agcgagccca	gagacagcgc	cgtgtacttt	tgcgccagca	gcttctggc	cagcgtggc	360
tacgagcagt	acttggccc	tggcaccaga	ctgaccgtg	ccgaggac	gagaaacgtg	420
acccccc	aagtgtct	gttcgagccc	agcaaggccg	agatgc	caagcagaaa	480
gcaccctcg	tgtgcctggc	cagaggctt	ttcccgacc	acgtggaa	cttgggtgg	540
gtcaacggca	aagaggtgca	cagcggcgtg	tccaccgatc	cccaggccta	caaagagagc	600
aactacagct	actgcctgag	cagcagactg	cgggtgtccg	ccaccttctg	gcacaacccc	660
cggaccact	tcagatgcca	ggtgcagtt	cacggcctga	gccaagagga	caagtggccc	720

gagggcagcc ctaagcccg gacccagaat atctctgcgg aagcctgggg cagagccgac	780
tgtggcatta ccagcccg ctagccatcg ggcgtgctga gcgcacccat cctgtacgag	840
atccctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgcgtgtgt ctggcctgg gctgtatggcc	900
atggtaaga agaagaacag ctga	924
<210> 89	
<211> 915	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 TCR β 链	
 [0045]	
<400> 89	
atggatacca gagtgctgtg ctgcgcgtg atctgcctgc tggagccgg actgtctaatt	60
gccggcgtga tgcagaaccc cagacaccc tcgtggcgga gaggacagga agccagactg	120
cgcgtcggcc ccatgaaggcc ccatggccatgtactgtt acagacagat gcccgaagag	180
ggcctgaagt tcatgggtat cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc	240
aaagagccgt tcagcgcga gttcccaaa gaggccccca gcatccttag aatccagcag	300
gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgcgtccatctt gggcgagcag	360
tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gacccccc	420
aagggtcccc ttttcgagcc tagcaaggcc gagatgcaca acaagcagaa agccaccctc	480
gtgtgcctgg ccagaggctt cttcccccac cacgtggaaat tgcgttgggt ggtcaacggc	540
aaagagggtgc acagcggcgt gtccaccat cccagggct acaaagagag caactacagc	600
tactgcctga gcagcagact gcccgtgtcc gcccacccat ggcacaaccc cccggaaaccac	660
ttcagatgcc aggtcgatt tcacggctg agcgaagagg acaagtggcc cgagggcagc	720
cctaagcccg tgaccagaa tatctctgcc gaaggctggg gcagagccga ctgtggcatt	780
accagcgcca gctaccatca gggcgtgtc agcggccacca tcctgtacga gatcctgtc	840
ggcaaggccca ccctgtacgc cgtgcgtgtc tctggcctgg tgctgtatggc catggtaag	900
aagaagaaca gctga	915
<210> 90	
<211> 912	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3600 TCR β 链	
 [0045]	
<400> 90	
atggatactt ggctcggtgt ctggccatc ttcaagcctgc tgaaggccgg actgaccgag	60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga tggccagga agtgatecctg	120
cgcgtcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt acagacagat cctggggcag	180
aaagtggaaat ttctgggttc cttctacaac aacgagatca gcgagaagtc cgagatctc	240
gacgaccagt tcagcgtgg acggcccgac ggcagcaact tcaccctgaa gatcagaagc	300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgtccatca gctgtatcta cgagcgtac	360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga gaaacgtgac cccccc	420
gtgtccctgt tcgagccatcg caaggccgag atcggccacca agcagaaagc caccctgtc	480
tgcgtggccca gaggcttctt cccggaccac gtggaaactgt ctgggtgggt caacggcaaa	540
gagggtgcaca gccggcgtgtc caccgtcccc caggcctaca aagagagcaa ctacagctac	600

tgccgttcca	gcagactgcg	ggtgtccgccc	accttctggc	acaacccccc	gaaccacttc	660
agatgccagg	tgcatgttca	cggcctgagc	gaagaggaca	agtggcctga	gggcagcccc	720
aagcccgta	ctcagaatat	ctctgccgag	gcatggggca	gagccgactg	tggcattacc	780
agcgcagct	accatcaggg	cgtgctgagc	gccaccatcc	tgtacgagat	cctgctggc	840
aaggccaccc	tgtacgcgt	gctgggttct	ggcctgggtc	tatggccat	ggtcaagaag	900
aagaacagct	ga					912
<210>	91					
<211>	912					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 TCR β 链					
<400>	91					
atggatactt	ggctcggttg	ctggccatc	ttcagcctgc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
cccgaaatgt	cccgacacacc	tagccaccaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatcctg	120
cgtcgctgc	ccatcagcaa	ccacctgtac	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
aaagtggaaat	ttctgggtgc	tttctacaac	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatctc	240
gacgaccagt	tcagcggtga	acggccgac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
accaagctgg	aagatagcgc	catgtacttt	tgcgccagca	gcatcatcta	cgagcagttac	360
ttcggccctg	gcacccggct	gaccgtgacc	gaggatctga	gaaacgtgac	cccccccaag	420
gtgtccctgt	tcgagcctag	caaggccgag	atcggcaaca	agcagaaagc	caccctcg	480
[0046]	tgccgttcca	gaggcttctt	ccccgaccac	gtgaaactgt	cttgggtgggt	caacggcaaa
gaggtgcaca	gccccggct	gaccgtgacc	gaggatctga	gaaacgtgac	cccccccaag	540
tgccgttcca	gcaactgctt	cccgatccc	caggcctaca	aaagagagcaa	ctacagctac	600
agatgccagg	tgcatgttca	cggcctgagc	gaagaggaca	agtggcctga	gggcagcccc	660
aagcccgta	ctcagaatat	ctctgccgag	gcatggggca	gagccgactg	tggcattacc	720
agcgcagct	accatcaggg	cgtgctgagc	gccaccatcc	tgtacgagat	cctgctggc	780
aaggccaccc	tgtacgcgt	gctgggttct	ggcctgggtc	tatggccat	ggtcaagaag	840
aagaacagct	ga					900
<210>	912					912
<211>	912					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5415 TCR β 链					
<400>	92					
atggatactt	ggctcggttg	ctggccatc	ttcagcctgc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
cccgaaatgt	cccgacacacc	tagccaccaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatcctg	120
cgtcgctgc	ccatcagcaa	ccacctgtac	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
aaagtggaaat	ttctgggtgc	tttctacaac	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatctc	240
gacgaccagt	tcagcggtga	acggccgac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
accaagctgg	aagatagcgc	catgtacttt	tgcgccagca	gctgtacta	cgagcagttac	360
ttcggccctg	gcacccggct	gaccgtgacc	gaggatctga	gaaacgtgac	cccccccaag	420
gtgtccctgt	tcgagcctag	caaggccgag	atcggcaaca	agcagaaagc	caccctcg	480

tgctggcca	gaggcttctt	ccccgaccac	gtggaactgt	cttgggggt	caacggcaaa	540
gagggtcaca	gcggcgtgtc	caccgatccc	caggcctaca	aagagagcaa	ctacagctac	600
tgcctgtcca	gcagactgcg	ggtgtccccc	accttctggc	acaacccccc	gaaccacttc	660
agatgccagg	tgcagttca	cggcctgagc	gaagaggaca	agtggcctga	gggcagcccc	720
aagcccgta	ctcagaatat	ctctgecgag	gcatggggca	gagccgactg	tggcattacc	780
agcgcagct	accatcaggg	cgtgctgagc	gccaccatcc	tgtacgagat	cctgctggc	840
aaggccaccc	tgtacgccgt	gctgggtct	ggcctggtgc	tgtatggccat	ggtcaagaag	900
aagaacagct	ga					912
<210>	93					
<211>	927					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	对 HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5713 TCR β 链					
[0047]						
<400>	93					
atggatactt	ggctcggtgt	ctggccatc	ttcagccgtc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
cccgaaagtga	cccagacacc	tagccaccaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatcctg	120
cgcgtcggtc	ccatcagcaa	ccacctgtac	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
aaagtggaaat	ttctgggttc	cttctacaac	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatcttc	240
gacgaccagt	tcagcgtgga	acggcccgac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
accaagctgg	aagatagcgc	catgtacttt	tgcgccagca	gctctggact	ggccggcggt	360
acaggcgagc	tggtttttgg	cgaggcagc	agactgaccg	tgttggaga	tctgcggaaac	420
gtgacccccc	ccaagggtgc	cctgttcgag	cctagcaagg	ccgagatcgc	caacaagcag	480
aaagccaccc	tcgtgtgcct	ggccagaggc	ttctttcccg	accacgtgga	actgtcttgg	540
tgggtcaacg	gcaaaaggggt	gcacagggc	gtgtccaccg	atccccaggc	ctacaaagag	600
agcaactaca	gctactgcct	gtcctcccg	ctgagagtgt	ccgcccacctt	ctggcacaac	660
ccccggaaacc	acttcagatg	ccaggtgcag	tttacggcc	tgagcgaaga	ggacaagtgg	720
cctgagggca	gccccaaagcc	cgtgactcag	aatatctctg	ccgaggcatg	gggcagagcc	780
gactgtggca	ttaccagcgc	cagctaccat	cagggcgtgc	tgagcgcac	catcctgtac	840
gagatcctgc	tggcaaggc	caccctgtac	gccgtgtgg	tgtcaggcct	ggtgctgatg	900
gccatggtca	agaagaagaa	cagctga				927
<210>	94					
<211>	1794					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR3598 单链核酸 TCR 构建体					
<400>	94					
atggatactt	ggctcggtgt	ctggccatc	ttcagccgtc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
cccgaaagtga	cccagacacc	tagccaccaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatcctg	120
cgcgtcggtc	ccatcagcaa	ccacctgtac	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
aaagtggaaat	ttctgggttc	cttctacaac	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatcttc	240
gacgaccagt	tcagcgtgga	acggcccgac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
accaagctgg	aagatagcgc	catgtacttt	tgcgccagca	gcccggcaggc	cgctggcacc	360

[0048]

cagtattttg	gccctggcac	cagactgctg	gtgctggaaag	atctgcggaa	cgtgacccccc	420
cccaagggt	ccctgttca	gccttagaag	gccgagatcg	ccaacaagca	gaaagccacc	480
ctcggtgtcc	tggccagagg	cttcttcccc	gaccacgtgg	aactgtcttgc	gtgggtcaac	540
ggcaaagagg	tgcacagcgg	cgtgtccacc	gatccccagg	cctacaaaga	gagcaactac	600
agctactgcc	tgtccagcag	actgccccgt	tcccccac	tctggcaca	ccccccggaa	660
cacttcagat	gccaggtgca	gtttcacggc	ctgagcgaag	aggacaagtgc	gcctgagggc	720
agcccccaagc	ccgtgactca	gaatatctt	gccgaggcat	ggggcagagc	cgactgtggc	780
attaccagec	ccagctacca	tcagggcgt	ctgagcgc	ccatctgt	cgagatctgc	840
ctggcaagg	ccaccctgt	cgccgtgt	gtgtcaggcc	tgggtgtat	ggccatggc	900
aagaagaaga	acagcggcag	cggcgcacc	aactttagtgc	tgctgaaaca	ggccggcgcac	960
gtggaagaga	accctggccc	catgatgaag	tccctgcggg	tgctgctgt	gatcctgtgg	1020
ctgcagctga	gctgggtgt	gtcccagcag	aaaggggtgg	aacaggaccc	aggccctctg	1080
agcgtgccag	agggcgctat	cgtgtccctg	aattgcac	acagcaacag	cgccttccag	1140
tacttcatgt	ggtatcggca	gtacagccgg	aaggccccgg	agctgctgt	gtacacctac	1200
tccagcggca	acaaaagggaa	cggccggttc	acagccagg	tggacaagag	cagcaagtg	1260
atctccctgt	tcatccggg	cagccagccc	agcgcacagc	ccacatatct	gtgcgccat	1320
agacagggcg	gctccgagaa	gctgggttc	ggcaaggc	caaagctgac	cgtgaacccc	1380
tacatccaga	accccgagcc	cgccgtgt	cagctgaagg	acccttaga	ccaggacagc	1440
accctgtgcc	tgttacccga	cttcgacagc	cagatcaac	tgc	ccaaagac	1500
ggcacccitca	tcaccgacaa	gaccgtgt	gacatgaagg	ccatggac	caagagcaac	1560
ggcgcatttgc	cctggtccaa	ccagaccagg	ttcacat	aggacatctt	caaagagaca	1620
aacgccac	accccgagc	cgacgtgccc	tgtgatgca	ccctgacc	gaagtcttc	1680
gagacagaca	tgaacctgaa	cttccagaac	ctgagcgt	tggcctgag	aatcctgct	1740
ctgaaagtgg	ccggattcaa	cctgtgtat	accctgcggc	tgtggtcc	ctga	1794
<210>	95					
<211>	1800					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3598_2 单链核酸 TCR 构建体					
<400>	95					
atggatactt	ggctcggt	ctggccat	ttcagcctgc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
cccgaaatgt	cccaagacacc	tagccacaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatct	120
cgtcggtgc	ccatcagcaa	ccacctgt	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
aaagtggaa	ttctgggt	tttctaca	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatctc	240
gacgaccgt	tcagcgtgg	acggcccgac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
accaagctgg	aagatagcgc	catgtactt	tgc	ccagca	cggtatgac	360
accgaggcat	tcttggca	gggcacccgg	ctgaccgtgg	tggaa	gatct	420
acccccc	agggtccct	gttcgagc	actgac	ggcc	caagc	480
gccaccctcg	tgtgcctgg	cagaggctt	ttccccc	gacc	atctgggt	540
gtcaacggca	aagaggtgca	cagcggcgt	tccaccg	atc	ccaggccta	600
aactacagct	actgcgtgc	cagcagact	cgggtgtcc	ccac	ttctctg	660
cggaccact	tcagatgca	ggtgcgtt	cacggc	ctg	gcaac	720
gagggcagcc	ccaagcccgt	gactcaga	atctctgc	aggcat	ggg	780
tgtggcatta	ccagcggcag	ctaccatc	ggcgtgt	gccc	caccat	840

atccgtctgg	gcaaggccac	cctgtacgcc	gtgctggtgt	ctggcctgg	gctgatggcc	900
atggtaaga	agaagaacag	cggcaggcgc	gccaccaact	ttagtctgt	gaaacagggc	960
ggcgtacgtgg	aagagaaccc	tggcccatg	aactacttc	ccggcctgg	gtctgtatt	1020
ctgctgtgc	tggccggac	cagaggcgat	tctgtgaccc	agatggagg	ccccgtgacc	1080
ctgagcgagg	aagecttct	gaccataat	tgcacctaca	ccgcccacgg	ctacccca	1140
ctgttttgt	acgtcgact	ccccggcgag	ggcctgcagc	tgctgtgaa	agccaccaag	1200
gccgacgaca	agggcagcaa	caagggttc	gagggcacct	accggaaaga	gacaaccagc	1260
ttccacactgg	aaaagggcag	cgtcgagg	tccgactcg	ccgtgtattt	ctgcgcctg	1320
agagattctg	gcggcgaggc	cgatggctg	accttggca	agggcacaca	cctgatcatc	1380
cagccctaca	tccagaaccc	cgagccgtcc	gtgtaccagg	tgaaggaccc	tagaagccag	1440
gacagcaccc	tgtgcctgt	caccgacttc	gacagccaga	tcaacgtgcc	caagaccatg	1500
gaaagcggca	ccttcatcac	cgacaagacc	gtgctggaca	tgaaggccat	ggacagcaag	1560
agacaacggcg	ccattgcctg	gtccaaccag	accagctca	catgccagga	catttcaaa	1620
gagactaacc	ccacataccc	cagcagcgac	gtgcctgtg	atgccaccc	gaccgagaag	1680
tcttcgaga	cagacatgaa	cctgaacttc	cagaacctga	gctgtatgg	cctgagaatc	1740
ctgctgtga	aggtggccgg	cttcaacctg	ctgatgaccc	tgagactgt	gtccagctga	1800
<210> 96						
<211> 1794						
<212> DNA						
<213> 人工序列						
<220>						
<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5412 单链核酸 TCR 构建体						

[0049]

<400> 96						
atgggaacat	ctctgtgtg	ttggatggcc	ctgtgcctgc	tgggagccga	tcatgccat	60
acaggcgtgt	cccaggaccc	ccggcacaag	attaccaagc	ggggccagaa	cgtgaccc	120
agatgcgacc	ccatcagcga	gcacaacccg	ctgtacttgt	acagacagac	cctggccag	180
ggcccccagt	tcctgaccta	cttccagaac	gaggcccagc	tggaaaagag	ccggctgctg	240
agcgacagat	tcagcgcga	aagacccaag	ggcagcttca	gcaccctgg	aatccagcgg	300
accgagcagg	gcgcacagcgc	catgtatctg	tgtgccagca	gcctggaccg	gcctacaac	360
gagcagttct	ttggcccagg	cacccggctg	accgtgtgg	aagatctgag	aaacgtgacc	420
ccccccaagg	tgtccctgtt	cgagcctagc	aaggccgaga	tgcacaacaa	gcagaaagcc	480
accctcggt	gcctggccag	aggcttctc	cccgaccacg	tgaactgtc	ttgggtggtc	540
aacggcaaag	aggtgcacag	cggcgtgtcc	accgatcccc	aggcctacaa	agagagcaac	600
tacagctact	gcctgagcag	cagactgcgg	gtgtccgcca	ccttctggca	caaccccccgg	660
aaccactca	ggtgcagg	gcagttcac	ggcctgagcg	aagaggacaa	gtggcccag	720
ggcagcccta	agcccggtac	ccagaataatc	tctggcgaag	cctggggcag	agccgactgt	780
ggcattacca	gcccgcgcata	ccatcagg	gtgctgagcg	ccaccatct	gtacgagatc	840
ctgctggca	aggccaccc	gtacgcgtg	ctgggtctg	gcctgggtct	gatggccat	900
gtcaagaaga	agaacagcg	cagcggcgcc	accacttca	gcctgtgaa	acaggccg	960
gacgtggaa	agaacccctgg	ccctatgtc	ctgctgtgg	tgcctgcctt	ccaagtgtac	1020
ttcacccctgg	gccccaccag	agcccgaggc	gtgacacagc	tggatagcca	ggtgcccgt	1080
ttcgaagagg	ccccctgtgg	actgcgtgc	aactacttca	gcagcgtgtc	cgtgtacct	1140
tccacccctgg	tggatccat	caacggcttc	gagggcgagt	tcaacaagag	ccagaccagc	1200
ttccacccctga	gaaagccca	cgtgcacatc	agcgataccg	ccgagactt	ctgcgcctg	1260
						1320

accctgaacc	gggacgacaa	gatcatcttc	ggcaaggca	ccagactgca	catcctgcc	1380
aacatccaga	accccgagcc	cgccgtgtac	cagctgaagg	accctagaag	ccaggatage	1440
accctgtgtc	tgttcaccga	cttcgacagc	cagatcaacg	tgccaagac	catggaaagc	1500
ggcaccttca	tcaccgacaa	gacagtgtc	gacatgaagg	ccatggacag	caagagcaac	1560
gggccattg	cctggccaa	ccagacaagg	ttcacatgcc	aggacattt	caaagagaca	1620
aacccacct	accccagctc	cgacgtcccc	tgtgtatcca	ccctgaccga	gaagtccccc	1680
gagacagaca	tgaacctgaa	tttccagaac	ctgagcgtga	tggcctcgc	gatcctgcgt	1740
ctgaaagtgg	ccggttcaa	cctgctgatg	accctgagac	tgtggccag	ctga	1794
<210>	97					
<211>	1800					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_2 单链核酸 TCR 构建体					
[0050]						
<400>	97					
atggatagct	ggaccttttgc	ctgcgtgtcc	ctgtgcattcc	tgttgccaa	gcacacagat	60
gccggcgtga	tccagagccc	cagacacgaa	gtgaccgaga	tggccagga	agtgaccctg	120
cgcgtcaagc	ctatcagcgg	ccacaacagc	ctgttctgtt	acagacagac	catgatgcgg	180
ggcctgaaac	tgctgtatcta	cttcaacaac	aacgtgccc	tcgacgacag	cggcatgcc	240
gaggatagat	tcagcgccaa	gatgcccac	gccagctca	gcaccctgaa	gatccagccc	300
agcgagccca	gagacagcgc	cgtgtacttt	tgcgccagca	gcttctggc	cagcgtggc	360
tacgagcgt	acttcggccc	tggcaccaga	ctgaccgtga	ccgaggac	gagaaacgt	420
accccccaca	aagtgtctct	gttcgagccc	agcaaggccc	agatgcca	caagcagaaa	480
gcacccctcg	tgtgcctggc	cagaggcttc	ttcccccacc	acgtggaact	gtcttggc	540
gtcaacggca	aagagggtca	cagcggcgt	tccaccgatc	cccaggccta	caaagagagc	600
aactacagct	actgccttag	cagcagactg	cgggtgtcc	ccacccctcg	gcacaacccc	660
cggaccact	tcaagatgcca	ggtgcagttt	cacggcctga	gcaagagagga	caagtggccc	720
gagggcagcc	ctaagcccg	gaccagaat	atctctgcg	aagcctgggg	cagagccgac	780
tgtggcatta	ccagcgccag	ctaccatcg	ggcgtgtca	gcccaccat	cctgtacgag	840
atccctgctgg	gcaaggccac	cctgtacgcc	gtgctgggt	ctggcctggt	gctgatggcc	900
atggtaaga	agaagaacag	cggcaggccc	gccaccaact	tcagcctgct	gaaacagccc	960
ggcgacgtgg	aagagaaccc	tggccctatg	ctcctgctgc	tgtgcctgc	cttccaagt	1020
atcttcaccc	tggcggcac	cagggcccg	tctgtacac	agctggatag	ccaggtgccc	1080
gtgttcaag	aggccctgt	ggaactgcgg	tgcaactact	ccagcagcgt	gtccgtgtac	1140
ctgtttgggt	acgtgcagta	cccccaaccag	ggcctgcagc	tgtgtctgaa	gtacctgagc	1200
ggctccaccc	tggtggaaatc	catcaacggc	ttcgaggccc	agttcaacaa	gagccagacc	1260
agcttccatc	tgcgaaagcc	cagcgtgcac	atcagcgata	ccgcccggta	cttctgtcc	1320
gtgaccggaa	actccggcaa	caccctctg	gtgtttggca	agggcacacg	gctgagcgt	1380
atcgccaaata	tccagaaccc	cgagcctgcc	gtgttccac	tgaaggaccc	cagaagccag	1440
gatacgaccc	tgtgcctgtt	caccgacttc	gacagccaga	tcaatgtgcc	caagaccat	1500
gaaagcggca	ccttcatac	cgacaagacc	gtgctggaca	tgaaggccat	ggacagcaag	1560
agcaacggcg	ccattgcctg	gtccaaccag	acaagctca	catgccagga	catcttcaa	1620
gagacaaacg	ccacccatcc	cagctccgac	gtgcctgt	atgccaccct	gaccgagaag	1680
tccttcgaga	cagacatgaa	cctgaacttc	cagaacctgt	ccgtgtatgg	cctgcggatc	1740
ctgctgtca	aagtggccgg	cttcaacctg	ctgatgaccc	tgagactgt	gtccagctga	1800

<210> 98
 <211> 1788
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5412_3 单链核酸 TCR 构建体

<400> 98

atggatacca gagtgctgtg ctgcgcgtg atctgcctgc tggagccgg actgtctaat 60
 gccggcgtga tgcagaaccc cagacacccgt gtcggcgga gaggacagga agccagactg 120
 cgcgtcagcc ccatgaaggcc ccacagccac gtgtactggt acagacagct gcccgaagag 180
 ggcctgaagt tcatgggtta cctgcagaaa gagaacatca tcgacgagag cggcatgccc 240
 aaagagcggt tcagcgcga gttcccaaa gaggccccca gcattctgag aatccagcag 300
 gtcgtgcggg gcgatagcgc cgcctacttt tgcgtccagct cttccacctt gggcgagcag 360
 tactttggcc ctggcaccag actgaccgtg accgaggacc tgagaaacgt gacccccc 420
 aaggtgtccc tggcggcc tagcaaggcc gagatcgcaca acaagcagaa agccaccctc 480
 gtgtgcctgg ccagaggctt cttcccgac cacgtggaaac tgcgttggt ggtcaacggc 540
 aaagagggtgc acagcggcgt gtccaccgt ccccaggcata acaaagagag caactacagc 600
 tactgcctga gcagcagact gcggtgtcc gccacccctt ggcacaaccc cggaaaccac 660
 ttcatggatcc aggtgcgtt tcacggctg agcgaagagg acaagtggcc cgaggccagc 720
 cctaaaggcc tgaccaggaa tatctctgcc gaaggctgg gcagagccga ctgtggcatt 780
 accagcgcga gctaccatca gggcgtgtg agcgcacca tcctgtacga gatcctgtc 840
 ggcacccca ccctgtacgc cgtgtggt tctggcctgg tgctgtatggc catggtaa 900
 aagaagaaca gggcggccgg cggccaccaac ttcatggctgc tgaaacaggc cggcgcacgt 960
 gaagagaacc ctggccctat gctgtggaa catgtgttgc tcatcctgtg gatgcagctg 1020
 acctgggtgt ccggcccgca gctgaatcag agccccaga gcatgttcat ccaggaaggc 1080
 gaggacgtgt ccatgaactg caccaggcgc agcatcttca atacctggct gtggtaa 1140
 caggaccccg gcgaaaggacc cgtgtgtgt atcggccctgt acaaaggccgg cgagctgacc 1200
 agcaatggca ggctgacagc ccagttccgc attaccggaa aggacagctt cctgaacatc 1260
 agcgcctcca tccccagcga cgtggccatc tatttctgcg ccggacagca gaactccggc 1320
 ggcttcaact acaagctgac ctccggcaag ggcacactgc tgacagtgaa ccccaacatc 1380
 cagaaccccg agcccccggt gtaccagctg aaggacccta gaagccagga cagcacccctg 1440
 tgcctgttca ccgacttcga cagccagatc aacgtgcaca agaccatggaa aagcggcacc 1500
 ttcatcaccg acaagaccgt gctggacatg aaggccatgg acagcaagag caacggcgc 1560
 atcgcctggt ccaaccagac cagcttcaca tgccaggaca tcttcaaaga gacaaacgcc 1620
 acctacccca gctccgacgt gcccgtgtat gcccacccgt a cccgagaagtc ctgcgagaca 1680
 gacatgaacc tgaacttcca gaatctgagc gtgtatggcc tgcgcacccctt gctgtgaag 1740
 gtggccggct ttaacctgt gatgaccctg cggctgtggt ccagctga 1788

<210> 99
 <211> 1782
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR3600 单链核酸 TCR 构建体

<400> 99

[0052]

atggatactt ggctcggtgt ctggccatc ttca	gccc tgaaggccgg actgaccgag	60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga	tggccagga agtgatec	120
cgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt	acagacagat cctggggcag	180
aaagtggaa ttctgggtgc ctttacaac aacgagatca	gcgagaagtc cgagatctc	240
gacgaccagt tcagcggtga acggccgac ggcagcaact	tcaccctgaa gatcagaagc	300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca	gcgtatcta cgagcagtg	360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga	gaaacgtgac ccccccaag	420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaa	aca caccctcgta	480
tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtgaaactgt	cttgggtgggt caacggcaaa	540
gaggtgcaca gccggcgtgc caccgatccc caggcctaca	aagagagcaa ctacagctac	600
tgcctgtcca gcagactgctg ggtgtccccc accttctggc	aca aacccccc gaaccacttc	660
agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca	agtggcctga gggcagcccc	720
aagccctgtca ctcagaatat ctctggcagc gcatggggca	gagccgactg tggcattacc	780
agcgcagct accatcaggc cgtgctgagc gccaccatcc	tgtacgagat cctgctggc	840
aaggccaccc tgcgtccgt gctgggtctt ggcctgggtc	tgatggccat ggtcaagaag	900
aagaacagcg gcagcggcgc caccactt agtctgtga	aacaggccgg cgacgtggaa	960
gagaaccctg gccccatggt caaaaatccgg cagtccgtc	tggccatctt gtggctgcag	1020
ctgagctgtg tgcgtccgc caagaacgag gtgaaacaga	gccccagaa cctgaccgt	1080
caggaaggcg agttcatcac catcaactgc agtacagcg	tggcatcag cgcctgtcat	1140
tggctgcagc agcatcttgc cggaggcattc gtgtctgtt	tcatgctgag cagcggaaag	1200
aagaagcactg gcccgtatcg cggcacaatc aacatccagg	aaaagcacag cagcctgcac	1260
atcacccgcca gccaccctag agacagcgc gtgtacatct	gcccgtgccc caatagcggc	1320
aacacccttc tgggttcgg caaggcacc agactgagcg	gtatgcctaa tatccagaac	1380
cccgaggctg ccgtgtatcca gctgaaggac cctagaagcc	aggacagcac cctgtgcctg	1440
ttcacccact tcgacagccca gatcaacgtg cccaa	gacca tggaaagcgg cacccatc	1500
accgacaaga ccgtgtggc catgaaggcc atggacagca	agagcaacgg cgcattgc	1560
tggtccaaacc agaccagctt cacatggcag gacatctca	aagagacaaa cgcacactac	1620
cccaaggcg acgtgcctg tgatgccacc ctgaccgaga	agtcttcga gacagacatg	1680
aacctgaact tccagaatctt gtccgtatgtt ggcctgaga	aa gaaatggcc	1740
ggattcaacc tgctgtatgac cctgcggctg tggccagct	ga	1782
<210> 100		
<211> 1782		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> HLA-DR4 表位 NY-ESO-1 116-135 特异性的 TCR5712 单链核酸 TCR 构建体		
<400> 100		
atggatactt ggctcggtgt ctggccatc ttca	gccc tgaaggccgg actgaccgag	60
cccgaagtga cccagacacc tagccaccaa gtgacacaga	tggccagga agtgatec	120
cgcgtgc ccatcagcaa ccacctgtac ttctactgtt	acagacagat cctggggcag	180
aaagtggaa ttctgggtgc ctttacaac aacgagatca	gcgagaagtc cgagatctc	240
gacgaccagt tcagcggtga acggccgac ggcagcaact	tcaccctgaa gatcagaagc	300
accaagctgg aagatagcgc catgtacttt tgcgccagca	gcattatcta cgagcagtg	360
ttcggccctg gcacccggct gaccgtgacc gaggatctga	gaaacgtgac ccccccaag	420
gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaa	aca caccctcgta	480

tgctggcca	gaggcttctt	ccccgaccac	gtggaactgt	cttgggggt	caacggcaaa	540
gaggtgcaca	gcggcgtgtc	caccgatccc	caggcctaca	aagagagcaa	ctacagctac	600
tgcctgtcca	gcagactgcg	ggtgtccgc	accttctggc	acaacccccc	gaaccacttc	660
agatgccagg	tgcagttca	cggcctgagc	gaagaggaca	agtggcctga	gggcagcccc	720
aagccgtga	ctcagaatat	ctctgecgag	gcatggggca	gagccgactg	tggcattacc	780
agcgcagct	accatcaggg	cgtgctgagc	gccaccatcc	tgtacgagat	cctgctggc	840
aaggccaccc	tgtacgcgt	gctgggtct	ggcctggc	tgtatggccat	ggtcaagaag	900
aagaacagcg	gcageggcgc	caccaactt	agtctgctga	aacaggccgg	cgacgtggaa	960
gagaaccctg	gccccatgg	caaaaatccgg	cagttcctgc	tggccatct	gtggctgcag	1020
ctgagctgt	tgtccgcgc	caagaacgag	gtgaaacaga	gccccccagaa	cctgaccgt	1080
caggaaggcg	agttcatcac	catcaactgc	agctacagcg	tgggcatcag	cgccctgcat	1140
tggctgcagc	agcatactgg	cggaggcata	gtgtctctgt	tcatgctgag	cagcggaaag	1200
aagaagcacg	gccggctgtat	cgccacaatac	aacatccagg	aaaagcacag	cagcctgcac	1260
atcacccgca	gccaccctag	agacagcgc	gtgtacatct	gcccgtgcc	caatagcggc	1320
aacacccctc	tgggtttcgg	caaggcacc	agactgagcg	tgtatgccaa	tatccagaa	1380
cccgagccctg	ccgtgtacca	gctgaaggac	cctagaagcc	aggacagcac	cctgtgcctg	1440
ttcaccgact	tcgacagcca	gatcaacgtg	cccaagacca	tggaaagcgg	cacccatc	1500
accgacaaga	ccgtgctgga	catgaaggcc	atggacagca	agagcaacgg	cgccattgcc	1560
tggtccaacc	agaccagctt	cacatgccag	gacatcttca	aagagacaaa	cgccacccat	1620
cccgagccgc	acgtgcctg	tgtatgcacc	ctgaccgaga	agtcttcga	gacagacatg	1680
aacctgaact	tccagaatct	gtccgtatg	ggcctgagaa	tcctgctgt	gaaagtggcc	1740
ggattcaacc	tgctgtatgac	cctgcggctg	tggtccagct	ga		1782

[0053]

<210> 101

<211> 1782

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5415 单链核酸 TCR 构建体

<400> 101

atggatactt	ggctcggtg	ctggccatc	ttcagcctgc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
cccgaaagtga	cccgacacacc	tagccaccaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatcctg	120
cgtcggtgc	ccatcagcaa	ccacctgtac	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
aaagtggaat	ttctgggtgc	cttctacaac	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatctc	240
gacgaccagt	tcagcggtg	acggccgcac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
accaagctgg	aagatagcgc	catgtacttt	tgcgccagca	gcgtgtacta	cgagcagtac	360
ttcggccctg	gcaccggct	gaccgtgacc	gaggatctga	gaaacgtgac	cccccccaag	420
gtgtccctgt	tcgagccctag	caaggccgag	atcgcacaaca	agcagaaaagc	caccctcg	480
tgcctggcca	gaggcttctt	ccccgaccac	gtggaactgt	cttgggggt	caacggcaaa	540
gaggtgcaca	gcggcgtgtc	caccgatccc	caggcctaca	aagagagcaa	ctacagctac	600
tgcctgtcca	gcagactgcg	ggtgtccgc	accttctggc	acaacccccc	gaaccacttc	660
agatgccagg	tgcagttca	cggcctgagc	gaagaggaca	agtggcctga	gggcagcccc	720
aagccgtga	ctcagaatat	ctctgecgag	gcatggggca	gagccgactg	tggcattacc	780
agcgcagct	accatcaggg	cgtgctgagc	gccaccatcc	tgtacgagat	cctgctggc	840
aaggccaccc	tgtacgcgt	gctgggtct	ggcctggc	tgtatggccat	ggtcaagaag	900
aagaacagcg	gcageggcgc	caccaactt	agtctgctga	aacaggccgg	cgacgtggaa	960

gagaaccctg	gccccatggt	caaaaatccgg	cagttcctgc	tggccatcct	gtggctgcag	1020	
ctgagctgt	tgccgcgc	caagaacag	gtggAACAGA	gccccAGAA	cctgaccgt	1080	
caggaaggcg	agttcatcac	catcaactgc	agctacagcg	tggcatcag	cgcctgcat	1140	
tggctgcagc	agcatcctgg	cggaggcata	gtgtctctgt	tcatgctgag	cagcggaaag	1200	
aagaaggcag	gcccgtat	cgccacaata	aacatccagg	aaaaggcaca	cagecgtcac	1260	
atcacccgca	gccaccctag	agacagcgc	gtgtacatct	gcccgtgcc	caatagcggc	1320	
aacacccctc	tgggttcgg	caagggacc	agactgagcg	tgtcgccaa	tatccagaac	1380	
cccgagcctg	ccgtgtacca	gctgaaggac	cctagaagcc	aggacagcac	cctgtgcctg	1440	
ttcacccact	tcgacagcca	gatcaacgt	cccaagacca	tggaaagcgg	cacccatcata	1500	
accgacaaga	ccgtgtcgga	catgaaggcc	atggacagca	agagcaacgg	cgcattgcc	1560	
tggccaacc	agaccagctt	cacatcccg	gacatctca	aagagacaaa	cgcacactac	1620	
cccgagcgc	acgtgcctg	tgtcgccacc	ctgaccgaga	agtcttcga	gacagacatg	1680	
aacctaact	tccagaatct	gtccgtgatg	ggcctgagaa	tcctgctgct	gaaagtggcc	1740	
gattcaacc	tgctgtatgac	cctgcggctg	tggccagct	ga		1782	
<210>	102						
<211>	1800						
<212>	DNA						
<213>	人工序列						
<220>							
<223>	HLA-DR4 表位 NY-ES0-1 116-135 特异性的 TCR5713 单链核酸 TCR 构建体						
<400>	102						
[0054]	atggatactt	ggctcggt	ctggccatc	ttcagcctgc	tgaaggccgg	actgaccgag	60
	cccgaaatgt	cccaagacacc	tagccaccaa	gtgacacaga	tggccagga	agtgtatcctg	120
	cgctgcgtgc	ccatcagcaa	ccacctgtac	ttctactgtt	acagacagat	cctggggcag	180
	aaagtggaa	ttctgggtc	tttctacaac	aacgagatca	gcgagaagtc	cgagatctc	240
	gacgaccagt	tcagcgtgga	acggccgac	ggcagcaact	tcaccctgaa	gatcagaagc	300
	accaagctgg	aagatagcgc	catgtacttt	tgcgccagca	gctctggact	ggccggcgt	360
	acaggcgcgc	tggttttgg	cgagggcagc	agactgaccg	tgtgaaaga	tctgcggaa	420
	gtgacccccc	ccaaagggtc	cctgttcgag	cctagcaagg	ccgagatcgc	caacaagcag	480
	aaagccaccc	tcgtgtgcct	ggccagaggc	ttctccccc	accacgtgga	actgtcttgg	540
	tgggtcaacg	gcaaaggagg	gcacaggcgc	gtgtccaccc	atccccagc	ctacaaagag	600
	agcaactaca	gctactgcct	gtcctccccc	ctgagagtgt	ccgcccacctt	ctggcacaac	660
	ccccggaaacc	acttcagatg	ccaggtgcag	tttcaaggcc	tgagcgaaga	ggacaagtgg	720
	cctgaggcga	gccccaaagcc	cgtgactcag	aatatctctg	ccgaggcata	gggcagagcc	780
	gactgtggca	ttaccagcgc	cagctaccat	cagggcgtgc	ttagcgcac	catcctgtac	840
	gagatctgc	tggcaaggc	caccctgtac	gccgtgtgg	tgtcaggcct	ggtgctgatg	900
	gccccatgtca	agaagaagaaa	cagcggcagc	ggcgcacca	acttttagtct	gctgaaacag	960
	gccccggacg	tggaagagaaa	ccctggcccc	atgaagacct	tgcggcgtt	cagttcctg	1020
	ttctctgtggc	tgccagctgga	ctgcatgagc	agaggcggagg	acgtgaaaca	gagcctgttt	1080
	ctgagcgtgc	gcccggcgc	cagcaggctg	atcaattgca	cctacaccga	cagctccagc	1140
	acataacctgt	actggtataa	gcaggaaccc	ggcgtggcc	tgcagctgct	gacctacatc	1200
	ttctccaaca	tggacatgaa	gcaggaccag	cggctgacag	tgtgctgaa	caagaaggac	1260
	aagcacctga	gcctgcggat	cgccgatacc	cagacaggcg	actccgcac	ctatttctgc	1320
	gcccggccca	atcaggccgg	caccgcctg	atcttggca	agggcacaac	actgagcgt	1380
	tccagcaaca	tccagaaccc	cgagccccc	gtgtaccagc	tgaaggaccc	tagaaggccag	1440

gacagcaccc tgtgcctgtt caccgacttc gacagccaga tcaacgtgcc caagaccatg
 gaaagcggca ccttcatcac cgacaagact gtgctggata tgaaggccat ggacagcaag
 agcaacggcg ccattgcctg gtccaaaccag accagcttc catgccagga catttcaaa
 gagacaaacg ccacctaccc cagcagcgcac gtgccctgtg atgccaccct gaccgagaag
 tcttcgaga cagacatgaa cctgaacttc cagaacctga gcgtgatggg cctgagaatc
 ctgctgctga aggtggccgg cttcaacctg ctgatgaccc tgagactgtg gtccagctga
 <210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> HLA-A2 表位 NY-ES0-1 157-165
 <400> 103
 Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys
 1 5
 <210> 104
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <223> HLA-A2 表位 NY-ES0-1 157-165 特异性的 TCR α 链,
 可变区
 <400> 104
 [0055]
 Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
 1 5 10 15
 Trp Val Trp Ser Gln Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln
 20 25 30
 His Val Gln Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr
 35 40 45
 Thr Leu Ser Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro
 50 55 60
 Val Phe Leu Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys
 65 70 75 80
 Arg Leu Thr Phe Gln Phe Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His
 85 90 95
 Ile Thr Ala Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly
 100 105 110
 Glu Gly Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
 115 120 125
 Ser Val Leu Pro Asp
 130
 <210> 105
 <211> 400
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>

<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR α 链,
可变区

<400> 105

atgaagagcc tgccgtgtcgt gctggcgtatc ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggtca 60
cagggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggaggg ggaggacttc 120
actacatatt gtaacagctc caccacactg tcaaataatcc agtggtacaa gcagcgtacca 180
ggaggacacc cagtgttctt gattcagctg gtgaagagcg gcgaggtcaa gaaacagaaa 240
agactgacct tccagtttgg cgaagccaag aaaaactcta gtcgtcatat cacagctact 300
cagactaccg acgtcggtcac ctactttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc 360
gtgtttggc ctggaacaag gctgtctgtc ctgcccgtata 400

<210> 106

<211> 269

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

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

<400> 106

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln
20 25 30

His Val Gln Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr
35 40 45

[0056] 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 Lys Val Ala			
245	250	255	
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser			
260	265		
<210> 107			
<211> 810			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR α 链			
<400> 107			
atgaagagcc tgcgcgtgct gctggctatc ctgtggctgc aattgtcttg ggtctggta 60			
cagggcagc aggtcatgca gattccacag tatcagcacg tccaggaggg ggaggacttc 120			
actacatatt gtaacagetc caccacactg tcaaataatcc agtggtacaa gcagcgacca 180			
ggaggacacc cagtgttccct gattcagctg gtgaagagcg gcgaggtaa gaaacagaaa 240			
agactgacct tccagtttgg cgaagccaag aaaaactcta gtctgcatac cacagctact 300			
cagactaccg acgtcgccac ctactttgc gcaggagagg gcaactatgg gcagaatttc 360			
gtgtttggc ctggaacaag gctgtctgctc ctgcccata ttcagaatcc cgaacctgcc 420			
gtataccagc tgaaggaccc ccgatctcag gatagtactc tgtgcctgtt caccgactt 480			
gatagtcaga tcaatgtgcc taaaaccatg gaatccggaa cttttattac cgacaagtgc 540			
gtgctggata tcaaagccat ggacagtaag tcaaacggcg ccatcgctt gagaatcag 600			
acatccttca cttgccagga tatcttcaag gagaccaacg caacatacc accctctgac 660			
gtgccctgtg atgccacccct gacagagaag tctttcgaaa cagacatgaa cctgaatttt 720			
cagaatctga gcgtgatggg cctgagaatc ctgctgtga aggtcgctgg gtttaatctg 780			
ctgatgacac tgcggctgtg gtcctcatga			810
<210> 108			
<211> 134			
<212> PRT			
<213> 智人			
<220>			
<223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链, 可变区			
<400> 108			
Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala			
1 5 10 15			
Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr			
20 25 30			
Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His			
35 40 45			
Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu			
50 55 60			
Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro			
65 70 75 80			
Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu			
85 90 95			

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu
 130
 <210> 109
 <211> 400
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链,
 可变区
 <400> 109
 atggggagct ggaccctgtt ttgtgtgagc ctgtgttatcc tggggcggaaa gcataccgac 60
 gctggagtga ttcagagccc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcagga ggtcaccctg 120
 ccatatccgg acacgactac ctgttctggat atcggcagac aatgtatgaga 180
 ggcctggagc tgctgatcta cttaacaat aacgtgccc tcgacgattc agggatgccc 240
 gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaattt ggcagctttt ccaccctgaa aatccagccc 300
 tctgaacctc gcgatagtgc tttgttacttc tttgtccagta atattgtgg cgggtataac 360
 gagcaggttt ttggaccagg caccagactg acagtcctgg 400
 <210> 110
 <211> 309
 [0058] <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链
 <400> 110
 Met Gly Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60
 Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Asn Ile Ala Gly Gly Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
 130 135 140

Ser	Leu	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala
145		150				155					160				
Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu
	165					170					175				
Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr	Asp
	180				185					190					
Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg
	195			200			205								
Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg
	210			215			220								
Cys	Gln	Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu
	225			230			235			240					
Gly	Ser	Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly
	245			250			255								
Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	His	Gln	Gly	Val	Leu
	260			265			270								
Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr
	275			280			285								
Ala	Val	Leu	Val	Ser	Gly	Leu	Val	Leu	Met	Ala	Met	Val	Lys	Lys	
	290			295			300								
Asn	Ser	Thr	Gly	Ala											
	305														
[0059]															
<210>	111														
<211>	921														
<212>	DNA														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的 TCR β 链														
<400>	111														
atggggagct	ggaccctgtg	ttgtgtgagc	ctgtgttatcc	tggggcaaa	gcataccgac							60			
gctggagtga	ttcagagccc	tagacatgaa	gtgactgaaa	tggggcagga	ggtcaccctg							120			
cgtatcaaggc	ccatctccgg	acacgactac	ctgttctgg	atcgccagac	aatgtatgaga							180			
ggccctggagc	tgctgtatcta	ctttaacaat	aacgtgccc	tcgacgattc	agggatgccc							240			
gaagacaggt	tcagcgaaa	gatgccta	gccagctttt	ccaccctgaa	aatccagccc							300			
tctgaacctc	gcgatagtgc	tgtgtacttc	tgtgccagta	atattgctgg	cgggtataaac							360			
gaggcgttct	ttggaccagg	caccagactg	acagtcctgg	aagatctacg	taacgtgaca							420			
ccacccaaag	tctcacttt	tgagccttgc	aaggcagaaa	ttgccaacaa	gcagaaggcc							480			
accctgggt	gcctggcaag	agggttcttt	ccagatcacg	tggagctgtc	ctgggtggtc							540			
aacggcaaa	aagtgcattc	tggggctcgc	accgaccccc	aggcttacaa	ggagagtaat							600			
tactcatatt	gtctgtcaag	ccggctgaga	gtgtccgcca	cattctggca	caaccctagg							660			
aatcatttcc	gtgtccagg	ccagttcac	ggtctgagtg	aggaagataa	atggccagag							720			
gggtcaccta	agccagtgcac	acagaacatc	agcgcagaag	cctggggacg	agcagactgt							780			
ggcattacta	gccccttcca	tcatcaggc	gtgtcgagcg	ccactatcct	gtacgagatt							840			
ctgctggaa	aggccaccc	gtatgtgt	ctggctccg	gcctggtgct	gatggccatg							900			
gtcaagaaaa	agaactcttgc	a										921			
<210>	112														

<211>	1794	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	HLA-A2 表位 NY-ESO-1 157-165 特异性的单链核酸 TCR 构建体	
<400>	112	
	atggggagct ggaccctgtg ttgtgtgagc ctgtgtatcc tggggcggaaa gcataccgac	60
	gctggagtga ttcatggggcc tagacatgaa gtgactgaaa tggggcggaaa ggtcaccctg	120
	cgatgcaage ccatctccgg acacgactac ctgttctggg atcggtcggac aatgtatgaga	180
	ggccctggggc tgctgtatcta cttaacaat aacgtggccca tcgacgattc agggatggcc	240
	gaagacaggt tcagcgcaaa gatgcctaat gccagctttt ccaccctgaa aatccagggcc	300
	tctgaacctc gcgtatgtgc tgtgtacttc tgtgtccggta atattgtgg cgggtataac	360
	gagcagttct ttgggaccagg caccagactg acagtcctgg aagatctacg taacgtgaca	420
	ccaccctaaag tctcactgtt tggtccctgg aaggcagggaa ttggccaaacaa gcagaaggcc	480
	accctgggtgt gcctggcaag aggggtcttt ccagatcacg tggagctgtc ctgggtgggtc	540
	aacggcaaaag aagtgcattc tgggtctgc accggcccccc aggcttacaa ggagagtaat	600
	tactcatatt gtctgtcaag ccggctgaga gtgtccggca cattctggca caaccctagg	660
[0060]	aatcatttcc gctgtccagg ccagttcac ggcctgagtg aggaagataa atggccagag	720
	gggtcaccta agccagtgac acagaacatc agcgcagaag cctggggacg agcagactgt	780
	ggcattacta gcgcctccta tcatcaggcc gtgtcgacgc ccactatcct gtacgagatt	840
	ctgtgtggaa agggccaccct gtatgtgtc ctggctccg gcctgggtct gatggccatg	900
	gtcaagaaaa agaactctgg gagttggagcc acaaatttct ctctgtgaa acaggctgga	960
	gatgtggagg aaaaccccg ccctatgaag agcctgcgcg tgctgtggg catcctgtgg	1020
	ctgcaattgt cttgggtctg gtcacagggg cagcaggtca tgcagattcc acagttatcag	1080
	cacgtccagg agggggagga cttcaactaca tattgttaaca gctccaccac actgtcaaat	1140
	atccagtggt acaaggcagcg accaggagga cacccagtgt tcctgattca gctgggtgaag	1200
	agcggcgagg tcaagaaaca gaaaagactg accttccagt ttggcgaagc caagaaaaac	1260
	tctagtctgc atatcacacg tactcagact accgacgtcg gcacctactt ttgcgcagga	1320
	gagggcaact atgggcagaa tttcggtttt gggcctggaa caaggctgtc tgtctggcc	1380
	gatattcaga atcccgaacc tgccgtatac cagctgaagg acccccgtac tcaggatagt	1440
	actctgtgcc tggtcaccga ctggatagt cagatcaatg tgcctaaaac catggatcc	1500
	ggaactttta ttaccgacaa gtgcgtgtc gatgtgaaag ccatggacag taagtcaaac	1560
	ggcgccatcg ctggagggaa tcagacatcc ttcaacttgcg aggatattttt caaggagacc	1620
	aacgcacat acccatccctc tgacgtggcc tggatgtgcca ccctgacaga gaagtcttc	1680
	gaaacagaca tgaacctgaa ttttcagaat ctgagcgtga tggccctgg aatcctgtc	1740
	ctgaagggtcg ctgggtttaa tctgtgtatg acactgcggc tgggtccctc atga	1794

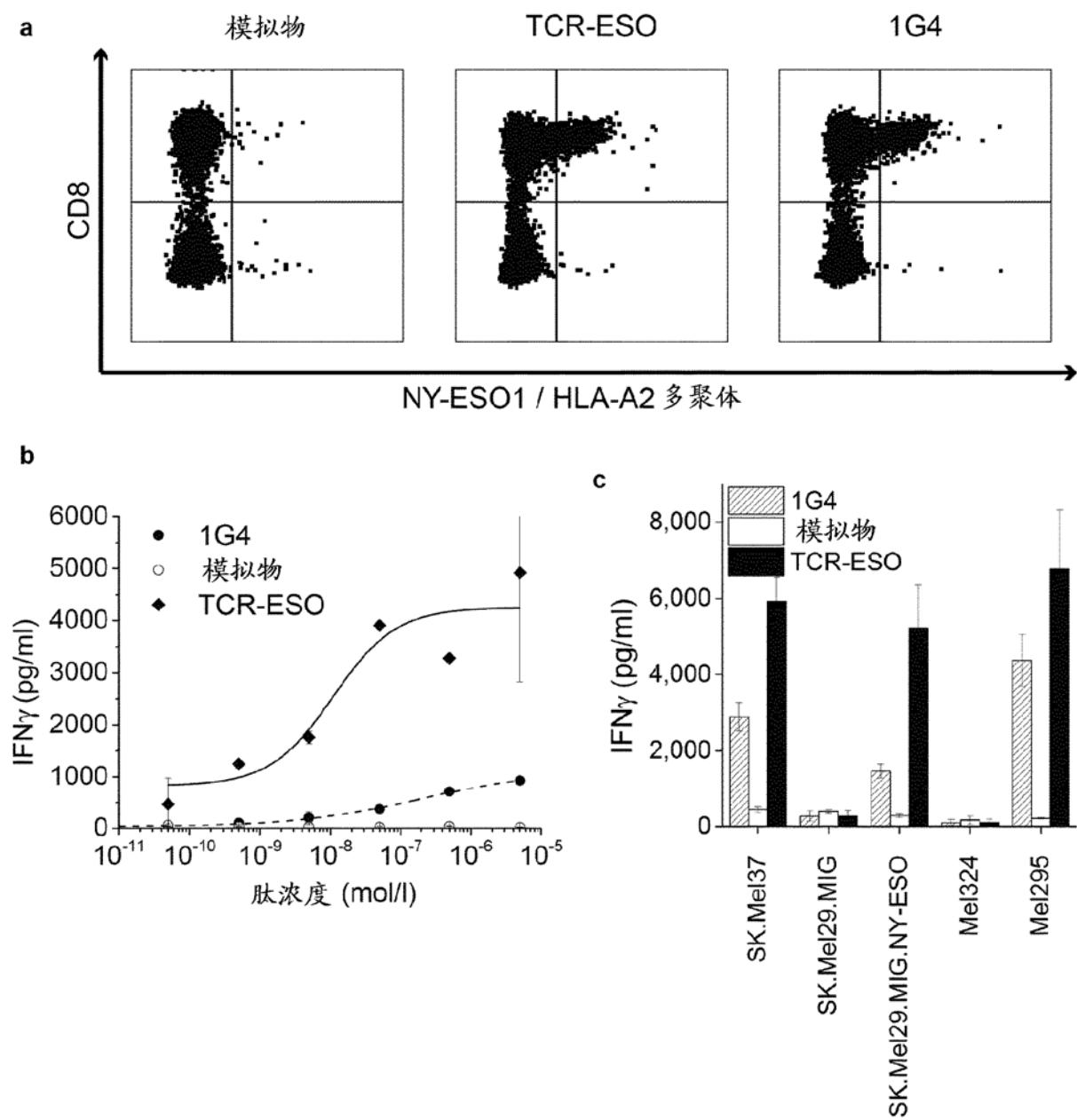


图 1

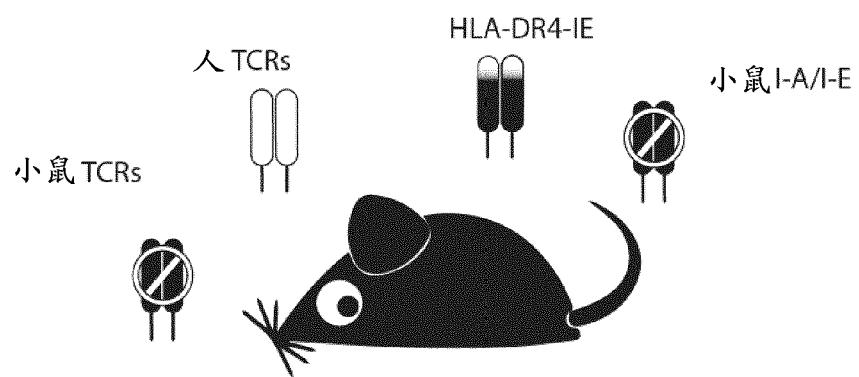


图 2

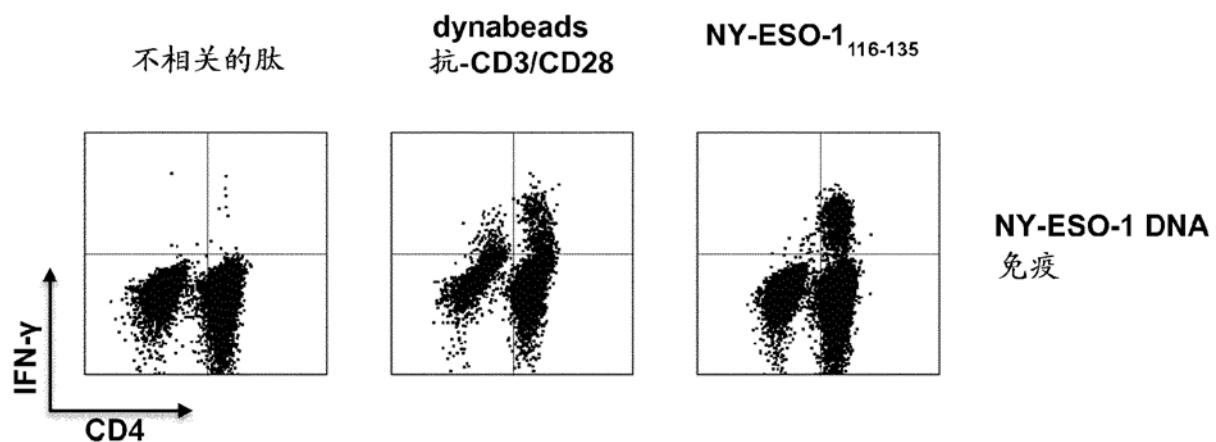


图 3



图 4

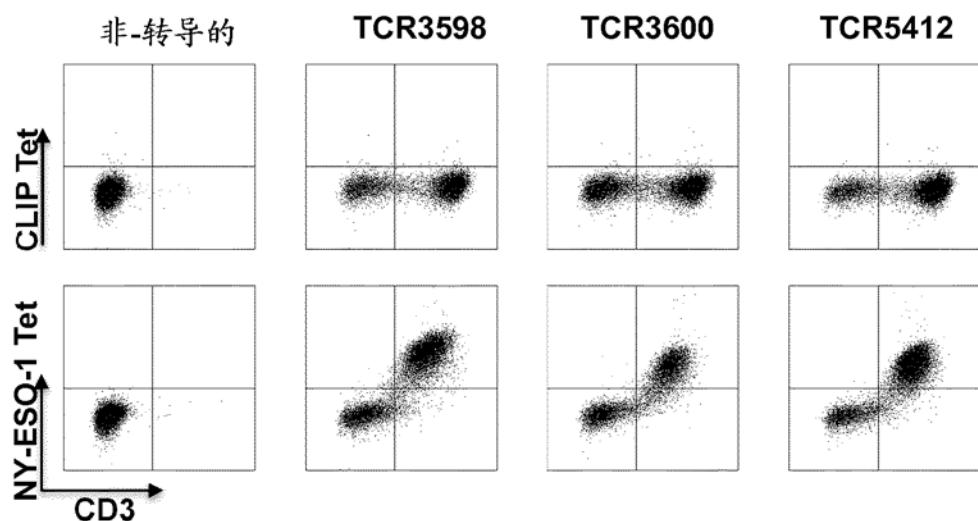


图 5

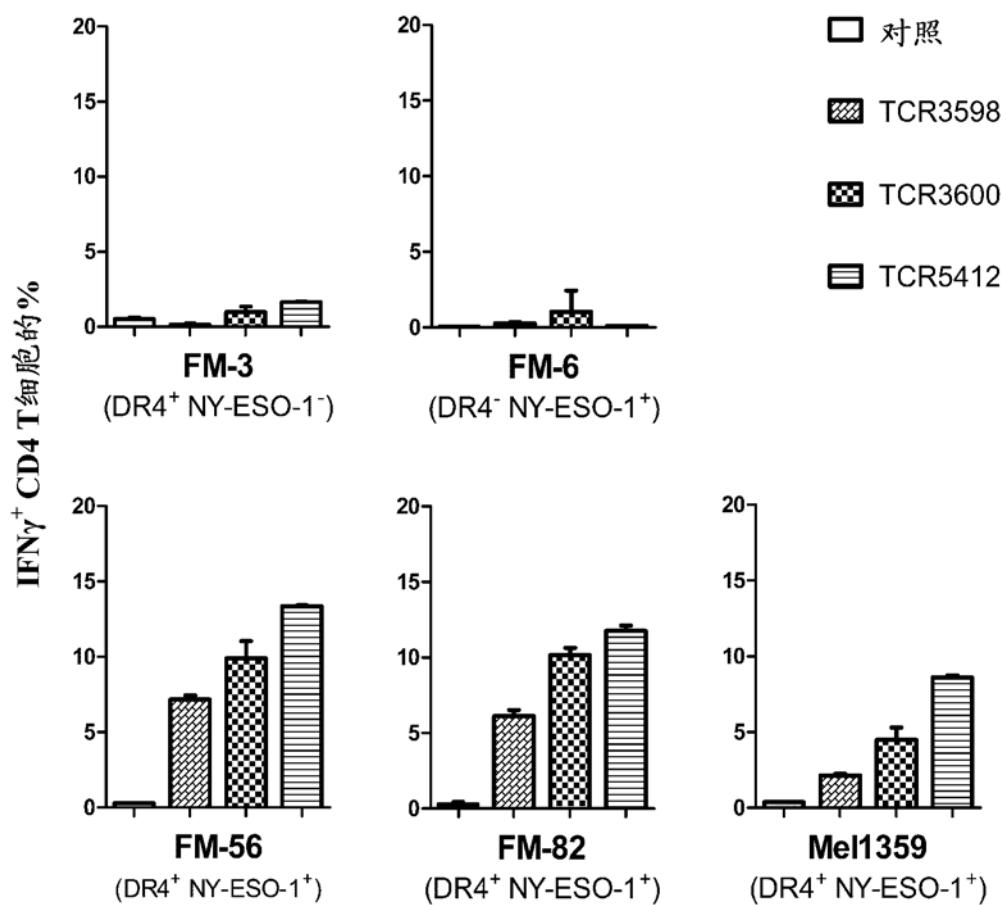


图 6

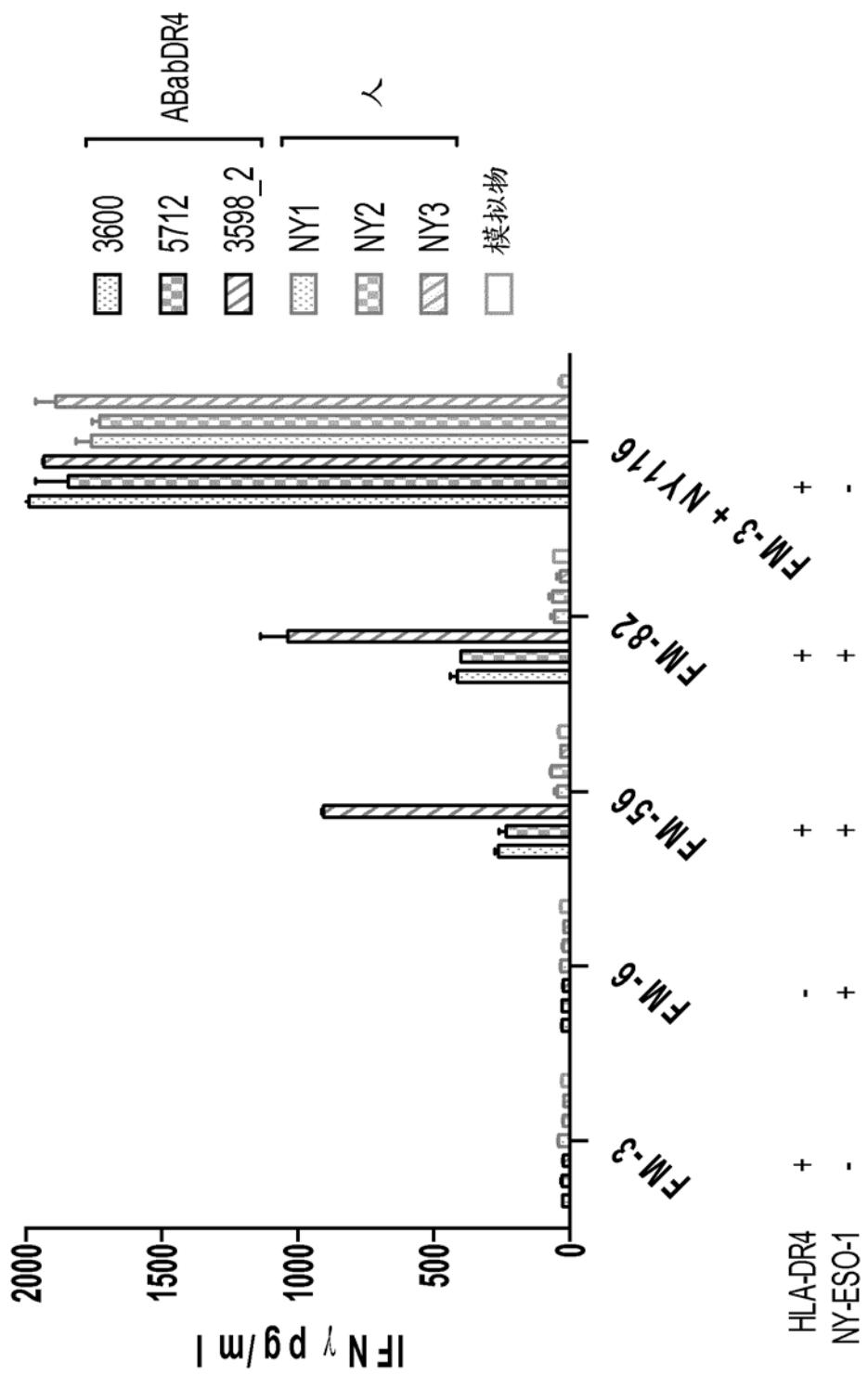


图 7

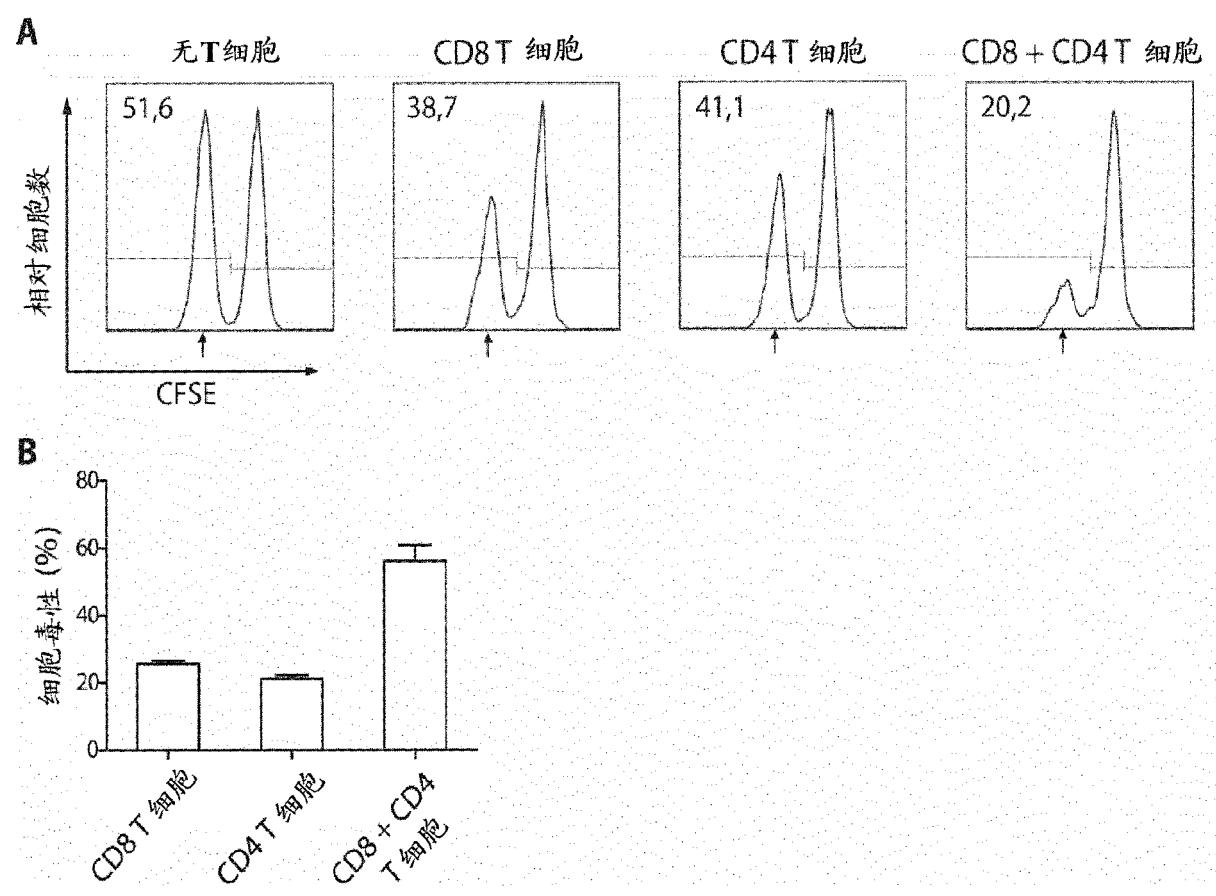


图 8