



공개특허 10-2020-0052327



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0052327
(43) 공개일자 2020년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인 아게누스 인코포레이티드 미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3 8에이
<i>C12N 5/0783</i> (2010.01) <i>A61K 38/00</i> (2006.01)	
<i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)	
<i>C07K 14/705</i> (2006.01) <i>C07K 14/725</i> (2006.01)	
<i>C12N 9/10</i> (2006.01)	
(52) CPC특허분류 <i>C12N 5/0636</i> (2013.01)	
<i>A61K 38/00</i> (2013.01)	
(21) 출원번호 10-2020-7009786	
(22) 출원일자(국제) 2018년09월04일	
심사청구일자 없음	
(85) 번역문제출일자 2020년04월03일	
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/049397	
(87) 국제공개번호 WO 2019/046856	
국제공개일자 2019년03월07일	
(30) 우선권주장 62/553,957 2017년09월04일 미국(US)	
(74) 대리인 특허법인한얼	

전체 청구항 수 : 총 170 항

(54) 발명의 명칭 혼합 계통 백혈병 (MLL)-특이적 포스포펩타이드에 결합하는 T 세포 수용체 및 그것의 사용 방법

(57) 요 약

TCR (예를 들어, MLL에 결합하는 TCR, 예를 들어, MLL 포스포펩타이드에 결합하는 TCR, 예를 들어, MLL 포스포펩타이드/MHC 복합체에 결합하는 TCR), 이를 TCR을 포함하는 세포 및 약제학적 조성물, 이를 TCR을 인코딩하는 핵산, 이를 TCR을 만드는 발현 벡터 및 숙주세포, 및 이를 TCR을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/70503 (2013.01)

C07K 14/7051 (2013.01)

C12N 9/1007 (2013.01)

C12Y 201/01008 (2013.01)

C12N 2510/00 (2013.01)

(72) 발명자

프란치노 알레산드라

스위스, 4056 바젤, 루저너링 124

라레비 세바스티안

프랑스, 68300 세인트 루이스, 5 르 데스 세리시에
르스

히르위츠 아서 앤드류

미국, 메사추세츠 01730, 베드포드, 9 팫츠데일 애
비뉴

엑슬리 마크 아드리안

미국, 메사추세츠 02467, 체스트넛 힐, 201 레저보
아 로드

올프 벤자민 자콥

미국, 메사추세츠 02130, 보스톤, 478 자메이카웨
이 비

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 21로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 11 및 16으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 86 또는 1로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 서열번호: 58, 236, 259, 260, 272, 261, 및 249로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 87 또는 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 8

청구항 5에 있어서, 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 60, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 9

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 87 또는 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 60, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미

노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 13

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 73으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 73으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 74로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 74로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 17

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 74로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 74로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 20

상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR로, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 86 및 87 또는 1 및 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 22

α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 α 사슬은 서열번호: 58, 236, 259, 260, 272, 261, 및 249로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 60, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 23

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 상기 CDR3 α 는 서열번호: 22

로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 12 및 17로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 25

청구항 23에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 88 또는 3으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 26

청구항 23에 있어서, 서열번호: 61 또는 251로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 27

청구항 23 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열번호: 37로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 27 및 32로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 29

청구항 27에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 89 또는 4로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 30

청구항 27에 있어서, 서열번호: 62, 63, 또는 252로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 31

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 37로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 27 및 32로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 33

청구항 31에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 89 또는 4로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 34

청구항 31에 있어서, 서열번호: 62, 63, 또는 252로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 35

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 75로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 75로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 37

청구항 35에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 76으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 76으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 39

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 76으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 76으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 41

청구항 23-40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 12, 17, 22, 27, 32, 및 37로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 42

상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 12, 17, 22, 27, 32, 및 37로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 여기서 상기 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 88 및 89, 또는 3 및 4로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 44

α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 α 사슬은 서열번호: 61 또는 251로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 β 사슬은 서열번호: 62, 63, 또는 252로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 45

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 상기 CDR3 α 는 서열번호: 23으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 13 및 109, 또는 13 및 18로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 47

청구항 45에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 106 또는 5로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 48

청구항 45에 있어서, 서열번호: 64 또는 253으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 49

청구항 45 내지 48 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열번호: 38로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 28 및 33으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 51

청구항 49에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 107 또는 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 52

청구항 49에 있어서, 서열번호: 65, 66, 또는 254로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 53

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 38로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 28 및 33으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 55

청구항 53에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 107 또는 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 56

청구항 53에 있어서, 서열번호: 65, 66, 또는 254로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 57

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 77로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 77로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 59

청구항 57에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 78로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 60

청구항 57에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 78로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 61

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 78로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 78로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 63

청구항 45 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 13, 109, 23, 28, 33, 및 38, 또는 13, 18, 23, 28, 33, 및 38로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 64

상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 단리된 TCR로서, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 13, 109, 23, 28, 33, 및 38, 또는 13, 18, 23, 28, 33, 및 38로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 65

청구항 64에 있어서, 상기 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 106 및 107, 또는 5 및 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 66

α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 α 사슬은 서열번호: 64 또는 253으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 65, 66, 또는 254로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 67

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 상기 CDR3 α 는 서열번호: 24로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 68

청구항 67에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 14 및 19로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 69

청구항 67에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 7로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 70

청구항 67에 있어서, 서열번호: 67 또는 255로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 71

청구항 67 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하

고, 상기 CDR3 β 는 서열번호: 39로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 상기 V β 는 각각 서열번호: 29 및 34로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 73

청구항 71에 있어서, 상기 V β 는 서열번호: 108 또는 8로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 74

청구항 71에 있어서, 서열번호: 68, 69, 또는 256으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 75

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열번호: 39로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 V β 는 각각 서열번호: 29 및 34로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 77

청구항 75에 있어서, 상기 V β 는 서열번호: 108 또는 8로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 78

청구항 75에 있어서, 서열번호: 68, 69, 또는 256으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 79

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 79로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 80

청구항 79에 있어서, 상기 V α 는 서열번호: 79로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 81

청구항 79에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 80으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 82

청구항 79에 있어서, 상기 V β 는 서열번호: 80으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 83

서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 80으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 84

청구항 83에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 80으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 85

청구항 67 내지 84 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 14, 19, 24, 29, 34, 및 39로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 86

상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 14, 19, 24, 29, 34, 및 39로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 상기 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 7 및 108, 또는 7 및 8로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 88

α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 α 사슬은 서열번호: 67 또는 255로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 68, 69, 또는 256으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 89

서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 상기 CDR3 α 는 서열번호: 25로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 90

청구항 89에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 15 및 20으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 91

청구항 89에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 9로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 92

청구항 89에 있어서, 서열번호: 70 또는 257로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 93

청구항 89 내지 92 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열번호: 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 94

청구항 93에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 30 및 35로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 95

청구항 93에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 96

청구항 93에 있어서, 서열번호: 71, 72, 또는 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 97

서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열번호: 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 98

청구항 97에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 30 및 35로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 99

청구항 97에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 100

청구항 97에 있어서, 서열번호: 71, 72, 또는 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 101

서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 81로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 102

청구항 101에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열번호: 81로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 103

청구항 101에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 82로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 104

청구항 101에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 82로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 105

서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 서열번호: 82로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열번호: 82로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 107

청구항 89 내지 106 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 15, 20, 25, 30, 35, 및 40으로 제시된 아미노

산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 108

상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 15, 20, 25, 30, 35, 및 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 109

청구항 108에 있어서, 상기 V α 및 V β 는 각각 서열번호: 9 및 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 110

α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 α 사슬은 서열번호: 70 또는 257로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 71, 72, 또는 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 111

하기에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR):

- i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는
- viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는
- ix) 이들의 임의의 조합.

청구항 112

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 하기에 결합하는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드,
- vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는
- viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는
- ix) 이들의 임의의 조합.

청구항 113

청구항 111 또는 112에 있어서, 상기 TCR은 하기에 결합하는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및
- viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드.

청구항 114

청구항 111 내지 113 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 하기에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는
- iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는
- iv) 이들의 임의의 조합.

청구항 115

청구항 114에 있어서, 상기 TCR은 하기 중 어느 하나에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및
- ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드.

청구항 116

청구항 111 내지 115 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR과 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 결합은 TCR과 서열번호: 45, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 사이의 결합에 비하여 실질적으로 약화된, 단리된 TCR.

청구항 117

청구항 116에 있어서, 상기 TCR과

- i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,

- iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
- v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
- vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
- vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
- viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및
- ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드의 각각 사이의 결합이, TCR과
 - a) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
 - b) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
 - c) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
 - d) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
 - e) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
 - f) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,
 - g) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및
 - h) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드의 각각 사이의 결합에 비하여 실질적으로 약화된, 단리된 TCR.

청구항 118

단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR은 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 하기일 때 활성화되는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR):

- i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는
- viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는
- ix) 이들의 임의의 조합.

청구항 119

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 하기일 때 활성화되는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,

- vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는
- viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는
- ix) 이들의 임의의 조합.

청구항 120

청구항 118 또는 119에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 하기일 때 활성화되는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 및
- viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때.

청구항 121

청구항 118 내지 120 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 하기일 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때,
- ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는
- iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는
- iv) 이들의 임의의 조합.

청구항 122

청구항 121에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 하기 웨타이드 중 어느 하나를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는, 단리된 TCR:

- i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드,
- viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및

ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드.

청구항 123

청구항 118 내지 122 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 서열번호: 45, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여, T 세포가 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 실질적으로 약화되는, 단리된 TCR.

청구항 124

청구항 123에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 하기의 각각과 별도로 공배양될 때:

- i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,
- viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포, 및
- ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제2 세포,

T 세포가 하기의 각각과 별도로 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화되는, 단리된 TCR:

- a) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포,
- b) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포,
- c) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포,
- d) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포,
- e) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포,
- f) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포,
- g) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포, 및
- h) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 제3 세포.

청구항 125

서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 126

청구항 89 내지 110 또는 125 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는, 단리된 TCR.

청구항 127

청구항 89 내지 100, 125, 또는 126 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR과 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 사이의 결합은 TCR과 서열번호: 47로 제시된 아미노

산 서열로 구성되는 웹타이드 사이의 결합보다 실질적으로 약화된, 단리된 TCR.

청구항 128

단리된 T 세포 수용체 (TCR)로서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되는, 단리된 T 세포 수용체 (TCR).

청구항 129

청구항 89 내지 110 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되는, 단리된 TCR.

청구항 130

청구항 128 또는 129에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는, 단리된 TCR.

청구항 131

청구항 128 내지 130 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, T 세포가 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화되는, 단리된 TCR.

청구항 132

청구항 1 내지 3, 5 내지 21, 23 내지 25, 27 내지 43, 45 내지 47, 49 내지 65, 67 내지 69, 71 내지 87, 89 내지 91, 93 내지 109, 또는 111 내지 131 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 41 또는 247로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 133

청구항 132에 있어서, 상기 α 사슬 불변 영역은 서열번호: 42로 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 134

청구항 1 내지 7, 9 내지 11, 13 내지 21, 23 내지 29, 31 내지 33, 35 내지 43, 45 내지 51, 53 내지 55, 57 내지 65, 67 내지 73, 75 내지 77, 79 내지 87, 89 내지 95, 97 내지 99, 101 내지 109, 또는 111 내지 133 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열번호: 43, 44, 또는 248로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 135

청구항 1 내지 134 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 인간 TCR인, 단리된 TCR.

청구항 136

청구항 1 내지 135 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 전장 TCR, 가용성 TCR, 또는 단일-사슬 TCR인, 단리된 TCR.

청구항 137

청구항 1 내지 19, 23 내지 41, 45 내지 63, 67 내지 85, 또는 89 내지 107 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되는, 단리된 TCR.

청구항 138

청구항 137에 있어서, 상기 T 세포는 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 (a) 증가된 CD69 표면 발현, (b) 증가된 CD25 표면 발현, (c) 증가된 CD107a 발현, (d) 증가된 T 세포 증식, (e) 증가된 IFN γ 분비, 또는 (f) 증가된 활성화된 T 세포에 있어서 핵 인자 (NFAT) 프로모터 활성화를 나타내는, 단리된 TCR.

청구항 139

청구항 137에 있어서, 상기 T 세포는 웨타이드를 나타내는 제2 세포의 세포자멸사 또는 사망을 유도하는, 단리된 TCR.

청구항 140

청구항 1 내지 19, 23 내지 41, 45 내지 63, 67 내지 85, 89 내지 107, 또는 111 내지 139 중 어느 한 항에 있어서, 상기 웨타이드는 HLA, 선택적으로 HLA-B*0702의 맥락에서 제시되는, 단리된 TCR.

청구항 141

청구항 1 내지 140 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 효과기 모이어티에 접합되는, 단리된 TCR.

청구항 142

청구항 141에 있어서, 상기 효과기 모이어티는 세포독성 약물, 세포증식억제제, 독소, 방사선핵종, 검출가능한 표지, 또는 결합 모이어티인, 단리된 TCR.

청구항 143

청구항 142에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체인, 단리된 TCR.

청구항 144

청구항 142에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체 Fc 영역인, 단리된 TCR.

청구항 145

청구항 1 내지 144 중 어느 한 항의 α 사슬 가변 영역 및/또는 β 사슬 가변 영역, 또는 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 146

청구항 145에 있어서, 상기 폴리뉴클레오타이드는:

- i) 서열번호: 90 또는 238의 핵산 서열을 포함하거나, 또는
- ii) 서열번호: 83, 266, 267, 268, 269, 270, 및 271로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩하는, 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 147

청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 벡터.

청구항 148

청구항 147에 있어서, 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스 벡터, 및 바클로바이러스 벡터로 구성되는 군으로부터 선택된 바이러스 벡터인, 단리된 벡터.

청구항 149

청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드 또는 청구항 147 또는 148의 벡터를 포함하는 조작된 세포.

청구항 150

세포 표면 상에 청구항 1 내지 144 중 어느 한 항의 TCR을 제시하는 조작된 세포.

청구항 151

청구항 150에 있어서, 상기 세포는 TCR을 발현하는, 조작된 세포.

청구항 152

청구항 149 내지 151 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 인간 림프구인, 조작된 세포.

청구항 153

청구항 152에 있어서, 상기 세포는 T 세포, $CD8^+$ T 세포, $CD4^+$ T 세포, 자연 살해 T (NKT) 세포, 불변 자연 살해 T (iNKT) 세포, 점막-연관된 불변 T (MAiT) 세포, 및 자연 살해 (NK) 세포로 구성된 군으로부터 선택된, 조작된 세포.

청구항 154

청구항 153에 있어서, 상기 세포는 iNKT 세포인, 조작된 세포.

청구항 155

청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드 또는 청구항 147 또는 148의 벡터에 의해 인코딩된 단리된 TCR.

청구항 156

세포에서 청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드 또는 청구항 147 또는 148의 벡터의 발현을 초래하는 단리된 TCR.

청구항 157

청구항 1 내지 144, 155, 또는 156 중 어느 한 항의 TCR, 청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드, 청구항 147 또는 148의 벡터 또는 청구항 149 내지 154 중 어느 한 항의 조작된 세포, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 158

서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 청구항 149의 조작된 세포를 배양하는 단계를 포함하여 폴리뉴클레오타이드가 발현되고 TCR이 생산되는, 방법.

청구항 159

청구항 158의 방법에 의해 생산된 단리된 TCR.

청구항 160

서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR을 발현하는 조작된 세포를 생산하는 방법으로서, 상기 방법은 세포 안으로 벡터의 도입을 허용하는 조건하에서 청구항 147 또는 148의 벡터와 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 161

대상체에서 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 나타내는 세포에 대해 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 청구항 1 내지 144, 155, 또는 156 중 어느 한 항의 TCR, 청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드, 청구항 147 또는 148의 벡터, 청구항 149 내지 154 중 어느 한 항의 조작된 세포, 또는 청구항 157의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 162

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 청구항 1 내지 144, 155, 또는

156 중 어느 한 항의 TCR, 청구항 145 또는 146의 폴리뉴클레오타이드, 청구항 147 또는 148의 백터, 청구항 149 내지 154 중 어느 한 항의 조작된 세포, 또는 청구항 157의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 163

청구항 161 또는 162에 있어서, 상기 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 164

청구항 161 내지 163 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 165

청구항 164에 있어서, 상기 추가의 치료제는 화학치료제, 방사선요법, 또는 체크포인트 표적 치료제인, 방법.

청구항 166

청구항 165에 있어서, 상기 체크포인트 표적 치료제는 길항체 항-PD-1 항체, 길항체 항-PD-L1 항체, 길항체 항-PD-L2 항체, 길항체 항-CTLA-4 항체, 길항체 항-TIM-3 항체, 길항체 항-LAG-3 항체, 길항체 VISTA 항체, 길항체 CD96 항체, 길항체 항-CEACAM1 항체, 길항체 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 효능제 항-GITR 항체, 및 효능제 항-OX40 항체로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 167

청구항 164에 있어서, 상기 추가의 치료제는 백신인, 방법.

청구항 168

청구항 167에 있어서, 상기 백신은 항원성 웨타이드와 복합체화된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 웨타이드 복합체 (HSPPC)를 포함하는, 방법.

청구항 169

청구항 168에 있어서, 상기 열충격 단백질은 hsc70이고 종양-연관된 항원성 웨타이드와 복합체화되는, 방법.

청구항 170

청구항 168에 있어서, 상기 열충격 단백질은 gp96이고 종양-연관된 항원성 웨타이드와 복합체화되고, 상기 HSPPC는 대상체로부터 수득된 종양으로부터 유래되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 9월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호: 62/553,957의 이익을 주장하며, 이는 이로써 전체적으로 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시내용은 혼합 계통 백혈병 (MLL) 포스포웨타이드에 결합하는 T 세포 수용체 (TCR)와 이것을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 비조절된 번역후 변형으로부터 발생하는 인단백질은 암성 세포 형질전환에 결정적인 요소이다. 이를 인단백질의 분해는 MHC 분자에 의해 제시되고 암-특이적 T 세포 반응을 매개하는 포스포웨타이드를 생성할 수 있다. 혼합 계통 백혈병 (MLL, 또한 히스톤-라이신 N-메틸트랜스페라제 2A (KMT2A)로도 알려져 있음)은 계놈 접근성 및 전사를 조절하는 히스톤-변형 효소이다. MLL로부터 유래된 다수의 포스포웨타이드가 보고되어 있으며, 예를 들어,

Cobbold et al., Sci Transl Med. 2013 Sep 18; 5(203): 203ra125를 참고하고, 이것은 전체적으로 본 명세서에 참조로 포함된다. 이들의 종양 발현 프로파일의 관점에서, MLL 포스포펩타이드는 암 요법에 대한 표적으로서 큰 가능성을 가지고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 따라서, 그 표면 상에 MLL 포스포펩타이드가 존재하는 암세포를 인식할 수 있고 이들 세포에 대한 면역 반응을 지시할 수 있는 신규한 조성물에 대한 필요성이 당업계에 있다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 개시내용은 TCR (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 포스포펩타이드 MLL-pM EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 또는 MLL-pP RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)에 결합하는 TCR), 이들 TCR을 포함하는 세포 및 약제학적 조성물, TCR을 인코딩하는 핵산, 이들 TCR을 만드는 발현 벡터 및 숙주세포, 및 이들 TCR을 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 개시된 TCR은 MLL을 발현하는 암 세포 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 포스포펩타이드 MLL-pM EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 또는 MLL-pP RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)을 나타내는 암 세포)에 대해 면역 반응을 지시하고 따라서 대상체에서 MLL-발현 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0007] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)를 제공하며, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 21로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 각각 서열번호: 11 및 16으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 86으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 1로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 58로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 236으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 58, 236, 259, 260, 272, 261, 및 249로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 60, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0008] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 60, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0009] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에

에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 73에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 73으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 74에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 74로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0010] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 74에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 74로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0011] 전기한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0012] 다른 양태에서, 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 86 및 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 1 및 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0013] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 58로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 상기 β 사슬은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, 및/또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 서열번호: 236으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 β 사슬은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 제공된 단리된 TCR은 서열번호: 58, 236, 259, 260, 272, 261, 및 249로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 60, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 249로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 서열번호: 250으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0014] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 58 또는 236으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 상기 β 사슬은 서열번호: 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0015] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 22로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 12 및 17로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 88로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 3으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 61로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 37로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 각각 서열번호: 27 및 32로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 89로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 4로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 62로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 63으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 252로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산

서열을 추가로 포함한다.

- [0016] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 37로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 27 및 32로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 89로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 4로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 62로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 63으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 252로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.
- [0017] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 75에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 75로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 76에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0018] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 76에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 76에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0019] 전기한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 12, 17, 22, 27, 32, 및 37로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0020] 다른 양태에서, 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 12, 17, 22, 27, 32, 및 37로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 88 및 89로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 3 및 4로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0021] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 61로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 62로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.
- [0022] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 61로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 63으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.
- [0023] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 251로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 및/또는 β 사슬은 서열번호: 252로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, 및/또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.
- [0024] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 23으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 각각 서열번호: 13 및 109로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 106으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 64로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 28 및 33으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 107로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 65로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 66으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0025]

다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 23으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 각각 서열번호: 13 및 18로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 5로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 253으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 28 및 33으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 65로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 66으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 254로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0026]

다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 28 및 33으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 107로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 65로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 66으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 254로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0027]

다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 77에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 77로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 78에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 78로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0028]

다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 78에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 78로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0029]

전기한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 13, 109, 23, 28, 33, 및 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0030]

전기한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 13, 18, 23, 28, 33, 및 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0031]

다른 양태에서, 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기

서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 13, 109, 23, 28, 33, 및 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 106 및 107로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 다른 양태에서, 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 13, 18, 23, 28, 33, 및 38로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 5 및 6으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0033] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 64로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 β 사슬은 서열번호: 65로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0034] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 64로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 β 사슬은 서열번호: 66으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0035] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 253으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 β 사슬은 서열번호: 254로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0036] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 24로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 각각 서열번호: 14 및 19로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 67로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 255로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 39로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 29 및 34로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 108로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 8로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 68로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 69로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 256으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0037] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 39로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 29 및 34로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 108로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 8로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 68로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 69로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 256으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0038] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 79에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 79로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 80에 제시된 아미노

산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 80으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 다른 양태에서, 서열번호: 45에 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 80에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 80으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 전기한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 14, 19, 24, 29, 34, 및 39로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0041] 다른 양태에서, 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 14, 19, 24, 29, 34, 및 39로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 7 및 108로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 7 및 8로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 67로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 68로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0043] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 67로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 69로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0044] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 255로 제시된 아미노산 서열을 포함하고 상기 β 사슬은 서열번호: 256으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0045] 다른 양태에서, 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성된 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 25로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 15 및 20으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 9로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 70으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 257로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 각각 서열번호: 30 및 35로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 71로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 72로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0046] 다른 양태에서, 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성된 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 각각 서열번호: 30 및 35로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 71로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 72로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0047] 다른 양태에서, 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성된 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 81에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 81로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 82에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 82로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 다른 양태에서, 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성된 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 상기 TCR은 서열번호: 82에 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 82로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0049] 전기한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 15, 20, 25, 30, 35, 및 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0050] 다른 양태에서, 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 15, 20, 25, 30, 35, 및 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열번호: 9 및 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0051] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 70으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열번호: 71로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0052] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 70으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열번호: 72로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0053] 다른 양태에서, α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 α 사슬은 서열번호: 257로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열번호: 258로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0054] 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 TCR과 같은 에피토프에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공된다.

[0055] 다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는 ix) 이들의 임의의 조합에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공된다.

[0056] 다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 및 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에

결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공된다.

일부 구현 예에서,

본 명세서에 기재된 단리된 TCR은 i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드, ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드, 또는 iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드, 또는 iv) 이들의 임의의 조합에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 단리된 TCR은 i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드, ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드, 및 iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다.

다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, 또는 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, 또는 ix) 이들의 임의의 조합에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 단리된 TCR은 a) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, b) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, 또는 c) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펫타이드, 또는 d) 이들의 임의의 조합에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는 다.

다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 및 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 단리된 TCR은 a) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, b) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 및 c) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다.

다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, viii) 서열번호: 219로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ix) 서열번호: 220으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, x) 서열번호: 226으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는 xi) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 또는 xii) 이들의 임의의 조합에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공된다.

다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, viii) 서열번호: 219로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, ix) 서열번호: 220으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, x) 서열번호: 226으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드, 및 xi) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공된다.

다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된

아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, viii) 서열번호: 219로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ix) 서열번호: 220으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, x) 서열번호: 226으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 xi) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 xii) 이들의 임의의 조합에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 단리된 TCR은 a) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, b) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 c) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 d) 이들의 임의의 조합에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다.

[0064] 다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, viii) 서열번호: 219로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ix) 서열번호: 220으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, x) 서열번호: 226으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및 xi) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체 (TCR)가 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 단리된 TCR은 a) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, b) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및 c) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다.

[0065] 다른 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 ix) 이들의 임의의 조합에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 또는 iv) 이들의 임의의 조합에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 중 어느 하나에 결합하지 않거나 또는 실질적으로 결합하지 않는다. 어떤 구현예에서, TCR과 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 사이의 결합은 TCR과 서열번호: 45, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 사이의 결합에 비하여 실질적으로 약화된다. 어떤 구현예에서, TCR과 i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 중 어느 하나 사이의 결합은 TCR과 a) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, b) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, c) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, d) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, e) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성

되는 웹타이드, f) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, g) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및 h) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 사이의 결합에 비하여 실질적으로 약화된다.

[0066] 다른 양태에서, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 웹타이드 중 적어도 하나에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고:

i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

[0074] 여기서 상기 단리된 TCR은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 웹타이드 중 적어도 하나에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는다:

a) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드,

b) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및

c) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드.

[0078] 다른 양태에서,

[0079] a) i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 ix) 이들의 임의의 조합에 결합하고; 그리고

[0080] b) CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 21로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 각각 서열번호: 11 및 16으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 86으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 는 서열번호: 1로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 58로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 236으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 259, 260, 272, 261, 또는 249로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 262, 263, 264, 273, 또는 250으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0081] 다른 양태에서,

a) i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로

구성되는 웹타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 ix) 이들의 임의의 조합에 결합하고; 그리고

[0083] b) CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)를 포함하는, 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V β 는 서열번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 262, 263, 264, 273, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0084] 다른 양태에서,

[0085] a) i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iv) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, v) 서열번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vi) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vii) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 viii) 서열번호: 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 ix) 이들의 임의의 조합에 결합하고; 그리고

[0086] b) CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는, 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 86 및 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 1 및 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0087] 다른 양태에서, 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때; iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 iv) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 v) 이들의 임의의 조합일 때 활성화된다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 및 iv) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때 활성화된다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-

B*0702의 맥락에서 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 iv) 이들의 임의의 조합일 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 하기 웹타이드: i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서) 중 어느 하나를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, T 세포가 서열번호: 45, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포)와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화된다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 하기 웹타이드: i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서) 중 어느 하나를 나타내는 제2 세포과 공배양될 때, T 세포가 하기 웹타이드: a) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), b) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), c) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서), 및 d) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서) 중 어느 하나를 나타내는 제3 세포와 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화된다.

[0088] 다른 양태에서, 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 각각의: i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포, 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 별도로 공배양될 때, T 세포가 각각의: a) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포, b) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포, c) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포,

내는 제3 세포, d) 서열번호: 117로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포, e) 서열 번호: 128로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포, f) 서열번호: 135로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포, g) 서열번호: 192로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포로 별도로 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화된다. 다른 양태에서, CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR3 α 는 서열번호: 21로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때; iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 iv) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 v) 이들의 임의의 조합일 때 활성화된다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 각각 서열번호: 11 및 16으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 86으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 는 서열번호: 1로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 58로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열 번호: 236으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 259, 260, 272, 261, 및 249로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 262, 263, 264, 273, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0089] 다른 양태에서, CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR3 β 는 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때; iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때; 또는 iv) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때; 또는 v) 이들의 임의의 조합일 때 활성화된다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 각각 서열번호: 26 및 31로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열 번호: 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, $V\beta$ 는 서열번호: 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어

면 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 237로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현 예에서, 상기 TCR은 서열번호: 262, 263, 264, 273, 및 250으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0090] 다른 양태에서, CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역 (V β)을 포함하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때; iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 iv) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, 또는 v) 이들의 임의의 조합일 때 활성화된다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 86 및 87로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, V α 및 V β 는 각각 서열번호: 1 및 2로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0091] 다른 양태에서, 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 단리된 TCR이 본 명세서에 제공된다. 어떤 구현예에서, TCR은 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는다. 어떤 구현예에서, TCR과 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 사이의 결합은 TCR과 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 사이의 결합에 비하여 실질적으로 약화된다.

[0092] 다른 양태에서, 단리된 TCR이 본 명세서에 제공되고, 여기서 TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때 활성화된다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는다. 어떤 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는 T 세포가 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 45, 46, 및 49-57로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때, T 세포가 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제3 세포)와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화된다.

[0093] 전술한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 41로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬 불변 영역은 서열번호: 42로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 전술한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 247로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다.

[0094] 전술한 양태의 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 43, 44, 또는 248로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0095] 하기 구현예는 각각의 전술한 양태에 적용한다.

[0096] 특정 구현예에서, TCR은 인간 TCR (예를 들어, 전장 인간 TCR)이다. 특정 구현예에서, TCR은 전장 TCR, 가용성 TCR, 또는 단일-사슬 TCR이다.

[0097] 특정 구현예에서, 웹타이드는 HLA-B*0702의 맥락에서 제시된다. 특정 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 웹타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 웹타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 실질적으로 약화된다.

는 제2 세포)와 함께 공배양될 때 활성화된다. 특정 구현예에서, T 세포는 웨타이드를 나타내는 제2 세포(예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 웨타이드를 나타내는 제2 세포)와 함께 공배양될 때 (a) 증가된 CD69 표면 발현, (b) 증가된 CD25 표면 발현, (c) 증가된 CD107a 발현, (d) 증가된 T 세포 증식, (e) 증가된 IFN γ 분비, 또는 (f) 활성화된 T 세포 (NFAT) 프로모터 활성화의 증가된 핵 인자를 나타낸다. 특정 구현예에서, T 세포는 웨타이드를 나타내는 제2 세포 (예를 들어, HLA-B*0702의 맥락에서 웨타이드를 나타내는 제2 세포)의 세포자멸사 또는 사망을 유도한다.

[0098] 특정 구현예에서, TCR은 효과기 모이어티에 접합된다. 어떤 구현예에서, 효과기 모이어티는 세포독성 약물, 세포증식억제제, 독소, 방사선해종, 검출가능한 표지, 또는 결합 모이어티이다. 어떤 구현예에서, 결합 모이어티는 항체이다. 어떤 구현예에서, 결합 모이어티는 항체 Fc 영역이다.

[0099] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 TCR의 α 사슬 가변 영역 및/또는 β 사슬 가변 영역, 또는 α 사슬 및/또는 β 사슬을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 90의 핵산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 238의 핵산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 83, 266, 267, 268, 269, 270, 및 271로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 265의 아미노산 서열을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 폴리웨타이드를 인코딩한다.

[0100] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 벡터를 제공한다. 어떤 구현예에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스 벡터, 및 바클로바이러스 벡터로 구성된 군으로부터 선택된 바이러스 벡터이다. 어떤 구현예에서, 벡터는 서열번호: 83, 266, 267, 268, 269, 270, 및 271로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0101] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 포함하는 조작된 세포를 제공한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터는 서열번호: 83, 266, 267, 268, 269, 270, 및 271로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 인코딩한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR을 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 폴리뉴클레오타이드가 발현되고 TCR이 생산되도록 조작된 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 이와 같은 방법에 의해 생산된 단리된 TCR을 제공한다.

[0102] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩된 TCR을 제공한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현으로부터 기인한 TCR을 제공한다.

[0103] 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR을 발현하는 조작된 세포를 생산하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포 안으로 벡터의 도입을 허용하는 조건하에서 본 명세서에 개시된 TCR (예를 들어, 서열번호: 90 또는 238의 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드)의 α 사슬 가변 영역 및/또는 β 사슬 가변 영역, 또는 α 사슬 및/또는 β 사슬을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 (또는 이와 같은 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터)와 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 벡터 (예를 들어, 바이러스 벡터)를 사용하여 세포 안으로 도입된다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 전기천공에 의해 세포 안으로 도입된다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 mRNA이고 전기천공에 의해 세포 안으로 도입된다.

[0104] 다른 양태에서, 본 개시내용은 세포 표면 상에 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하는 조작된 세포를 제공한다. 어떤 구현예에서, 세포는 TCR을 발현한다. 어떤 구현예에서, 세포는 인간 림프구이다. 어떤 구현예에서, 세포는 알파 베타 또는 감마 엘타 T 세포 (예를 들어, CD8 $^{+}$ T 세포, 또는 CD4 $^{+}$ T 세포), 자연 살해 T (NKT) 세포, 불변 자연 살해 T (iNKT) 세포, 점막-연관된 불변 T (MAiT) 세포, 및 자연 살해 (NK) 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 세포는 iNKT 세포이다.

[0105] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 또는 조작된 세포, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0106] 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드

를 나타내는 세포에 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 대상체에게 본 명세서에 개시된 유효량의 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에 개시된 유효량의 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구현예에서, TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 정맥내로 투여된다. 어떤 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 어떤 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제, 방사선요법, 또는 체크포인트 표적 치료제이다. 어떤 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제는 길항체 항-PD-1 항체, 길항체 항-PD-L1 항체, 길항체 항-PD-L2 항체, 길항체 항-CTLA-4 항체, 길항체 항-TIM-3 항체, 길항체 항-LAG-3 항체, 길항체 VISTA 항체, 길항체 CD96 항체, 길항체 항-CEACAM1 항체, 길항체 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 효능제 항-GITR 항체, 및 효능제 항-OX40 항체로 구성된 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 추가의 치료제는 항-PD-1 항체이고, 선택적으로 여기서 상기 항-PD-1 항체는 펜브롤리주맙 또는 니볼루맙이다. 어떤 구현예에서, 추가의 치료제는 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO)의 억제제이다. 어떤 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트, F001287, 인독시모드, 및 NLG919로 구성된 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트이다. 어떤 구현예에서, 추가의 치료제는 백신이다. 어떤 구현예에서, 백신은 항원성 웨타이드로 복합체화된 열충격 단백질을 포함하는 열충격 단백질 웨타이드 복합체 (HSPPC)를 포함한다. 어떤 구현예에서, 열충격 단백질은 hsc70이고 종양-연관된 항원성 웨타이드로 복합체화된다. 어떤 구현예에서, 열충격 단백질은 gp96이고 종양-연관된 항원성 웨타이드로 복합체화되며, 여기서 HSPPC는 대상체로부터 수득된 종양으로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 암은 백혈병 (예를 들어, 혼합 계통 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 또는 만성 골수성 백혈병), 폐포 횡문근육종, 골암, 뇌암 (예를 들어, 교모세포종), 유방암, 항문, 항문관, 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암 (예를 들어, 간내 담관세포 암), 관절의 암, 목, 담낭, 또는 흉막의 암, 코, 비강, 또는 중이의 암, 구강 암, 외음부 암, 골수종 (예를 들어, 만성 골수성 암), 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암종, 호지킨 림프종, 하인두 암, 신장암, 후두 암, 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암), 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두 암, 비-호지킨 림프종, 난소암, 체장 암, 복막, 망, 및 장간막 암, 인두 암, 전립선암, 직장암, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC)), 위암, 소장 암, 연조직 암, 위암, 암종, 육종 (예를 들어, 활막 육종, 횡문근육종), 고환암, 갑상선암, 두경부 암, 요관 암, 및 비뇨기 방광암이다. 어떤 구현예에서, 상기 암은 흑색종, 유방암, 폐암, 전립선암, 갑상선암, 난소암, 또는 활막 육종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 활막 육종 또는 지방육종 (예를 들어, 점액성/원형 세포 지방육종)이다.

도면의 간단한 설명

[0107]

도 1은 3개 HLA-B*0702 건강한 공여체의 PBMC가 MLL-pM 웨타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45), MLL-pP 웨타이드 (RVR[pS]PTRSP; 서열번호: 47), 또는 바이러스 T 세포 에피토프로부터 선택된 웨타이드의 혼합물로 자극된 후, 그것으로부터 총 CD8+ 세포 중에서 TNF α + 세포의 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

도 2는 비-펄스화된 DC ("무 웨타이드") 또는 웨타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) ("웨타이드")으로 펄스화된 DC로 공배양된 메모리 CD8+ T 세포의 분석을 나타내는 한 쌍의 유세포측정 플롯이다. 공배양 후, 세포는 MLL-pM/HLA-B*0702 오량체 및 항-CD8 항체로 염색되었다.

도 3은 MLL-pM 웨타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45) (5 μ L/웰 또는 0.5 μ L/웰), 비-인산화된 MLL-M 대조군 웨타이드 (EPRSPSHSM; 서열번호: 46) (5 μ L/웰) 또는 MLL-pP 웨타이드 (RVR[pS]PTRSP; 서열번호: 47) (5 μ L/웰)가 장입된 PE-표지된 HLA-B*0702 오량체로 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, TCR0083, 또는 TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 세포의 염색을 나타내는 유세포측정 플롯의 세트이다. 오량체+ TCR+ 세포의 백분율은 각각의 플롯의 상부 우측 패널에 표시되어 있다.

도 4A 및 4B는 2:1의 효과기 대 표적 세포 비에서 50 μ g/ml 또는 5 μ g/mL의 MLL-pM 웨타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45), 50 μ g/mL의 MLL-M 대조군 웨타이드 (EPRSPSHSM; 서열번호: 46), 또는 50 μ g/mL의 MLL-pP 웨타이드 (RVR[pS]PTRSP; 서열번호: 47)로 펄스화된 T2-B7 세포 (즉, T2 세포 HLA-B*0702를 과발현하는)와 함께 공배양 후 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, TCR0083, 또는 TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 단일 세포 클론의 활성화를 시험하는 검정의 결과를 나타내는 유세포측정 플롯이다. TCR-발현 AK-D10R3 세포 단독 또는 TCR-발현 AK-D10R3 세포 및 비-펄스화된 T2-B7 세포를 함유하는 공배양이 대조군으로 포함되었다. TCR+EGFP+ 세포의 백분율은 각각의 플롯의 상부 우측 패널에 표시되어 있다.

도 5는 50 μ g/ml 또는 5 μ g/mL의 MLL-pM 웨타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45), 50 μ g/mL의 MLL-M 대조군

펩타이드 (EPRSPSHSM; 서열번호: 46), 또는 50 μ g/mL의 MLL-pP 펩타이드 (RVR[pS]PTRSP; 서열번호: 47)로 필스화된 T2-B7 표적 세포에서 세포자멸사를 유도하는 TCR-발현 AK-D10R3 단일 세포 클론의 잠재성을 시험하는 검정의 결과를 나타내는 히스토그램의 세트이다. 비-필스화된 T2-B7 세포 또는 TCR-발현 AK-D10R3 세포 없이 인큐베이션된 T2-B7 세포를 함유하는 공배양이 대조군으로 되었다. 카스파제+ T2-B7 세포의 백분율은 각각의 히스토그램의 상부 우측 패널에 표시되어 있다.

도 6A 및 6B는 MLL-pM 펩타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45), 그것의 알라닌-변형된 변이체, MLL-M 펩타이드, 또는 MLL-pP 펩타이드로 필스화된 T2-B7 표적 세포와 함께 공배양 후 TCR0077-발현 또는 TCR0085-발현 AK-D10R3 세포의 활성화를 나타내는 막대 그래프이다. AK-D10R3 세포의 활성화는 IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물의 활성화로부터 유래하는 EGFP 발현을 측정함에 의해 평가되었다. 검정은 3중으로 수행되었고 y 축은 EGFP-양성 TCR-양성 AK-D10R3 세포의 백분율을 도시한다.

도 7A 및 7B는 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)의 변이체의 패널에 대한 표시된 TCR (도 7A: TCR0077; 도 7B: TCR0081)의 특이성을 비교하는 열지도이며, 여기서 서열번호: 45의 앵커 위치 P2 (P) 및 P9 (M)를 제외한, 각각의 펩타이드에서 각각의 아미노산 위치는 각각 19개의 다른 가능한 자연 발생 아미노산으로 개별적으로 치환되고, 위치 P4 ([pS])는 비-인산화된 세린으로 추가로 치환된다. 패널의 각각의 펩타이드는 TCR-발현 AK-D10R3 효과기 세포와 함께 공배양하기 이전에 T2 표적 세포 상으로 별도로 장입되었다. 얻어진 돌연변이체 펩타이드에 TCR의 결합에 의해, AK-D10R3 세포가 활성화되어 EGFP 리포터를 발현하였고, 이것은 FACS에 의해 검출되었다. 결과는 각각의 블록이 MLL-pM 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)에서 고유한 잔기의 아미노산 잔기 치환을 나타내는 열 지도로 도시되어 있다. 고유한 잔기는 가로축 상에 도시되어 있고 치환된 잔기는 수직축 상에 도시되어 있다. 각각의 블록은 (최소 0.0 및 최대 1.0으로 잘라진 정규화된 값으로) 정규화된 평균 활성화에 따라 척도로 음영처리되어 있다. "X"는 시험되지 않은 돌연변이체를 나타낸다. 배경 활성화 (펩타이드 장입되지 않음)는 모든 펩타이드-장입된 샘플 (변경 및 천연 서열)로부터 공제되었다.

도 8A 및 8B는 표시된 TCR (도 8A: TCR0077; 도 8B: TCR0081)의 특이성 프로파일을 비교하는 막대 그래프이고, 표 8에 기재된 각각의 변이체 MLL-pM 펩타이드 (흑색 점, "변경됨")에 대한 정규화된 평균 활성화 값, 뿐만 아니라 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) (개방 정사각형, "에피토프")에 대한 값을 나타낸다. 표 8에서 변이체 MLL-pM 펩타이드에 상응하는 정규화된 평균 활성화 값이 표 8에서 펩타이드 서열에 따라 좌측에서 우측으로, 즉, 서열번호: 49, 110-127, 51, 128-145, 52, 146-159, 46, 160-163, 53, 164-181, 54, 182-199, 55, 200-217, 56, 및 218-235로 표시되어 있다. MLL-pM 펩타이드 서열에서 그것의 변이체 잔기의 위치에 따라 변이체 MLL-pM 펩타이드의 군을 지정하기 위해 괄호가 사용되었다. 오차 막대는 평균 표준 오차 (SEM)를 나타낸다.

도 9A-9D는 대조군 T 세포 및 TCR0078-형질도입된 T 세포의 표현형을 나타내는 유세포측정 플롯이다. 구체적으로, TCR 형질도입으로 또는 없이, 자극된 일차 T 세포는 Zombie NIRTM 생/사 시약, 항-CD3-FITC, 항-CD4-PerCp/Cy5.5 및 항-CD8-PE/Cy7 항체, 및 MLL-pM 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)로 장입된 PE-접합된 HLA-B*0702 오량체로 염색되었다. 도 9A는 온전한, 살아있는, 단일항 세포를 동정하기 위해 사용된 유세포측정 게이트의 서열을 도시한다. 구체적으로, 좌측 패널은 전체의 샘플로부터 무손상 세포의 선택을 위해 사용된 게이트를 도시하고; 중간 패널은 무손상 세포로부터 생존 세포의 선택을 위해 사용된 게이트를 도시하고; 그리고 우측 패널은 생존 세포로부터 단일항 세포의 선택을 위해 사용된 게이트를 도시한다. 도 9A에서 데이터는 대조군 T 세포에 대한 것이다. 유사한 데이터가 동일한 유세포측정 게이트 파라미터를 사용하여 TCR0078-형질도입된 T 세포에 대해 수득되었다. 각각의 패널에서의 수는 실험의 나머지에 대해 사용된 온전한, 살아 있는, 단일항 세포로 각각의 게이트를 통과한 세포의 백분율을 도시한다. 도 9B에서, 항-CD3-FITC 항체 염색이 T 세포를 동정하기 위해 사용되었고 오량체 염색이 대조군 (좌측) 및 TCR0078-형질도입된 (우측) T 세포 둘 모두에서 TCR0078을 발현하는 세포를 동정하기 위해 사용되었다. 도 9C는 각각의 3개의 대조군에서 CD4 및 CD8의 발현을 나타낸다: 좌측 패널은 대조군 T 세포의 전체의 모집단으로부터 (도 9B, 좌측 패널로부터) 데이터를 나타내고; 중간 패널은 TCR0078 형질도입된 세포의 전체의 모집단으로부터 (도 9B, 우측 패널로부터) 데이터를 나타내고; 그리고 우측 패널은 오량체 염색에 의해 TCR0078을 발현함으로 확인된 세포의 58.1%로부터 (도 9B의 우측 패널에서 게이팅된 세포로부터) 데이터를 나타낸다. CD4 및 CD8은 각각 항-CD4-PerCp/Cy5.5 및 항-CD8-PE/Cy7 항체로 염색함에 의해 확인되었다. 2개 세포 모집단이 확인되었다 (CD4+/CD8- 및 CD4-/CD8+). 2개 세포 모집단은 또한 다른 염색, 예컨대 오량체 염색으로 항-CD3 또는 항-CD8 항체가 명백했다 (도 9D).

도 10은 모의 mRNA, TCR0086 mRNA, 또는 TCR0078 mRNA로 전기천공되고 2:1의 효과기:표적 비에서 MLL을 발현하는 KG1a-A2 세포 또는 MLL을 발현하는 KG1a-B7 세포로 공배양된 T 세포의 활성화를 시험하는 검정으로부터의 결

과를 나타내는 막대 그래프의 세트이다. 좌측 패널은 CD25+ T 세포의 백분율을 나타낸다. 중간 패널은 CD107a+ T 세포의 백분율을 나타낸다. 우측 패널은 증식하는 T 세포의 백분율을 나타낸다.

도 11은 모의 mRNA, TCR0086 mRNA, 또는 TCR0078 mRNA로 전기천공된 T 세포에 의해 KG1a-B7 표적 세포의 특이적 사멸의 백분율을 나타내는 그래프이다. x 축은 이 연구에서 사용된 효과기:표적 (E:T) 비를 나타낸다.

도 12A-12C는 HLA-B*0702를 발현하는 다양한 종양 세포주와 함께 공배양시, TCR0078을 발현하는 저켓 IL-2-NFAT-루시퍼라제 리포터 세포주의 활성화를 나타내는 막대 그래프의 세트이다. 도 12A에서, 저켓 세포 (효과기)는 다양한 효과기:표적 비 (x-축으로)에서 24시간 동안 HLA-B*0702를 과발현하는 KG1a 세포 ("KG1a B7"), HLA-B*0702를 과발현하는 K562 세포 ("K562 B7"), 나말와 세포, 또는 로우시 세포 (표적)와 함께 공배양되었다. 저켓 세포의 활성화는 IL-2-NFAT-루시퍼라제 리포터의 활성화로부터 유래한 (임의의 단위 (a.u.)에 의해 y-축 상에 제시된) 루시퍼라제 활성을 측정함에 의해 평가되었다. 도 12B는 TCR0078로 형질도입되지 않은 저켓 리포터 세포가 동일한 종양 세포와 함께 공배양된 음성 대조군을 나타낸다. 양성 대조군으로, TCR0078을 발현하거나 또는 하지 않는 저켓 세포가 포르볼 12-미리스테이트 (PMA) 및 아이오노마이신 (최대 NFAT-루시퍼라제 발현을 나타냄)으로 자극된 후 발광이 측정되었다 (도 12C). "저켓 대조군"에 대해, 도 12B에 대해 기재된 비-형질도입된 저켓 리포트 세포가 사용되었다. "TCR을 발현하는 저켓"에 대해, 최적의 TCR 발현을 갖는 하나의 세포 클론 ("c75")으로부터 유래하는 TCR0078-형질도입된 저켓 리포터 세포가 사용되었다.

도 13A-13C는 다양한 종양 세포주와 함께 공배양 후, TCR0078을 발현하는 저켓 NFAT-루시퍼라제 리포터 세포주의 활성화를 도시하는 막대 그래프의 세트이다. HLA-B*0702 (효과기)를 발현하는 TCR0078-형질도입된 저켓 리포터 세포는 종양 세포주 예컨대 로우시, H929, 및 HLA-B*0702를 과발현하는 KG1a ("KG1a B7") (도 13A); Raji, YT-Indy, J.RT3-T3.5, KG1a B7, 및 HLA-B*0702를 과발현하는 Raji (도 13B); 및 THP-1, LCL 721.221, HLA-B*0702를 과발현하는 THP-1, U266B1, KG1a B7, 및 HLA-B*0702를 과발현하는 LCL 721.221 ("721.221 B7") (도 13C)와 함께 다양한 비에서 24시간 동안 공배양되었다. 저켓 세포의 활성화는 IL-2-NFAT-루시퍼라제 리포터의 활성화로부터 유래한 (임의의 단위 (a.u.)에 의해 y-축 상에 제시된) 루시퍼라제 생물발광 활성을 측정함에 의해 평가되었다. KG1a-HLA-B*0702 세포주가 각각의 도면에서 다른 종양 세포주에 대한 참고로 사용되었다.

도 14는 모의 mRNA 또는 TCR0078-인코딩 mRNA로 전기천공되고 MLL-pM 포스포펩타이드 또는 비-인산화된 MLL-M 대조군 펩타이드 중 어느 하나로 펠스화된 T2-B7 표적 세포와 함께 공배양된 T 세포의 활성화를 시험하는 검정으로부터의 결과를 나타내는 그래프의 패널이다. 항-CD3 및 항-CD28 항체로 인큐ベ이션된 T 세포가 양성 대조군 ("TCR0078 mRNA; CD3/CD28")으로 사용되었다. 상부 2개 패널은 CD25+ T 세포의 백분율을 도시한다. 하부 2개 패널은 CD107a+ T 세포의 백분율을 도시한다. 모두 4개의 패널에서, x 축은 T2-B7 세포를 펠스화하기 위해 사용된 펩타이드의 농도를 도시한다.

도 15는 모의 mRNA 또는 TCR0078 mRNA로 전기천공된 T 세포와 함께 공배양된 후 펩타이드-펠스화된 T2-B7 세포의 수를 나타내는 한 쌍의 그래프이다. T2-B7 세포는 공배양되기 전에 MLL-pM 포스포펩타이드 또는 비-인산화된 MLL-M 대조군 펩타이드로 펠스화되었다. x 축은 T2-B7 세포를 펠스화하기 위해 사용된 펩타이드의 농도를 도시한다.

도 16A-16C는 MLL 포스포펩타이드 EPR[pS]SHSM (서열번호: 45) 또는 비-인산화된 대조군 펩타이드 EPRSPSHSM (서열번호: 46)으로 펠스화된 T2-HLA-B*0702 ("T2-B7 세포")와 함께 공배양된 TCR0078-형질도입된 T 세포의 활성화 및 세포독성 활성을 시험하는 검정을 나타내는 그래프의 세트이다. HLA-B*0702를 발현하는 T2 세포는 CFSE로 표지되고 그 다음 어느 하나의 펩타이드의 용량 적정으로 2.5 시간 동안 펠스화되고, 그 후 20시간 동안 TCR0078을 안정적으로 발현하는 일차 T 세포와 함께 공배양되었다. 도 16A는 공배양 후 TCR0078-형질도입된 T 세포에 의해 (효과기 일차 T 세포와 함께 공배양함 없이 총 T2-B7 수로부터 살아 있는 T2-B7 세포 수를 차감하고 그 다음 공배양함 없이 총 T2-B7 수로 나눔에 의해 계산된) T2-HLA-B*0702 세포의 사멸의 백분율을 도시한다. 도 16B 및 16C는 항-CD25-PE/Cy7 및 항-IFN γ -FITC 항체에 의해 검출되고 상응하는 형광-염료로부터 방출된 형광에 의해 측정된, 모든 일차 T 세포에서, 각각 CD25 및 IFN- 양성 일차 T 세포의 백분율을 도시한다. x-축은 T2-B7 세포를 펠스화하기 위해 사용된 펩타이드의 농도를 도시한다. 본페로니 테스트와 함께 2-웨이 ANOVA가 사용되었다. "***"는 $p = 0.001$ 을 의미한다.

도 17A 및 17B는 HLA-A02.01 또는 T2-HLA-B*0702를 발현하는 T2 세포와 함께 공배양되고 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 또는 비-인산화된 펩타이드 EPRSPSHSM (서열번호: 46) 중 어느 하나로 펠스화된 TCR0078-형질도입된 일차 T 세포의 활성화를 시험하는 검정을 나타내는 한 쌍의 막대 그래프이다. 효과기 일차 T 세포에 의한 CD25 및 IFN γ 발현은 도 16에서와 같이 측정되었다. 도 17A는 상이한 펩타이드로 펠스화된 T2 표

적 세포와 함께 공배양 후 T 세포 상에 CD25의 표면 발현을 비교한다 (MFI = 평균 형광 발현). 도 17B는 공배양 후 총 효과기 일차 T 세포의 IFN-γ 양성 T 세포의 백분율을 비교한다. 본페로니 테스트와 함께 2-웨이 ANOVA가 사용되었다. "*"는 $p = 0.05$ 를 의미한다. "**"는 $p = 0.01$ 을 의미한다. "***"는 $p = 0.001$ 을 의미한다. "ns"는 유의미하지 않음을 의미한다.

도 18A-18C는 KG1a-HLA-A02.01 또는 KG1a-HLA-B*0702 중 어느 하나로 공배양된, 대조군 또는 TCR0078-형질도입된 일차 T 세포의 세포독성 활성 및 활성화를 시험하는 검정을 나타내는 막대 그래프의 세트이다. 공배양, 세포 염색, 및 수 계수 방법은 도 16에서의 것과 동일하였다. 도 18A는 KG1a 종양 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 나타내는, 공배양 후 일차 T 세포에 의한 KG1a 종양 세포의 사멸의 백분율을 도시한다. 도 18B 및 도 18C는 공배양 후 각각 CD25 및 IFN-γ 양성 일차 T 세포의 백분율을 도시한다. 본페로니 테스트와 함께 2-웨이 ANOVA가 사용되었다. "***"는 $p = 0.001$ 을 의미한다.

도 19A-19E는 KG1a-HLA-B*0702, K562-HLA-B*0702, SK-MEL-5, U266B1, 또는 노말와 종양 세포주와 함께 공배양된 대조군 및 TCR0078-형질도입된 일차 T 세포의 세포독성 활성을 시험하는 검정을 나타내는 막대 그래프의 세트이다. 공배양, 세포 염색, 및 수 계수 방법은 도 18A-18C에서 제시된 실험에서 사용된 것들과 동일하였다. x-축은 사용된 T 세포/종양 세포의 비를 나타낸다. 본페로니 테스트와 함께 2-웨이 ANOVA가 사용되었다. "*"는 $p = 0.05$ 를 의미한다. "**"는 $p = 0.01$ 을 의미한다. "***"는 $p = 0.001$ 을 의미한다.

도 20A 및 20B는 KG1a-HLA-B*0702 종양을 담지하는 NOG 마우스에 입양 전달 전에 KG1a-HLA-B*0702와 함께 공배양된 TCR0078-형질도입된 T 세포의 세포독성 활성 및 활성화의 시험관내 검정을 나타내는 막대 그래프의 세트이다. 도 20A 및 도 20B는 각각 대조군과 TCR0078-형질도입된 T 세포 사이에 (CD25 발현에 의해 제시된) 세포독성 활성 및 T 세포 활성화를 비교한다. x-축은 다양한 T 세포/종양 세포 비를 나타낸다.

도 21A-21C는 KG1a-HLA-B*0702 종양을 담지하는 NOG 마우스로 입양 전달 후 TCR0078-형질도입된 인간 일차 T 세포의 항종양 활성을 나타내는 그래프 및 유세포측정 플롯의 세트이다. 20마리 마우스 각각에 일백만 종양 세포 (KG1a-HLA-B*0702)를 피하로 주입하였다. 주사후 1 일 20마리 마우스 중 10마리에는 5백만 TCR0078-형질도입된 일차 T 세포 ("TCR0078을 발현하는 T 세포")를 정맥내로 주입하였고 다른 10마리 마우스는 비-주입으로 유지되었다 ("무 T 세포"). 도 21A는 7일차부터 42일차에 매 3-5일마다 측정된 마우스의 두 군 (각각 $n = 10$)에서 종양 부피 (평균 $+$ SEM)를 비교한다. 본페로니 테스트와 함께 2-웨이 ANOVA가 사용되었다. "***"는 $p = 0.001$ 을 의미한다. 도 21B는 TCR0078을 발현하는 T 세포가 주입된 10마리 개별 마우스의 종양 부피를 비교한다. 7일차에서 제1 측정 후, 10마리 마우스 중 2마리를 희생시켜 T 세포 주입 및 귀소를 확인하였고; 그러므로, 7일차 후에 이들 2마리 마우스에 대해 이용가능한 데이터 포인트는 없다. 도 21B에서 각각의 라인은 42-일 기간 전반에 걸쳐 8마리 나머지 마우스 중 하나의 종양 부피를 나타낸다. 상당한 종양 성장을 갖는 2마리 마우스 (백색 원)를 제외하고, 8마리 마우스 중 6마리는 최소 종양 성장을 가졌다 (흑색 원). 도 21C는 TCR0078 형질도입된 T 세포가 주입된 마우스의 비장에서 인간 T-세포 및 전이성 종양 세포를 확인하는 한 쌍의 유세포측정 플롯을 도시한다. 모든 마우스는 종양 이식 후 41일차에 희생되었고 그것의 비장이 수집되고, 가공되고 형광-활성화된 세포 분류 (FACS)에 의한 후속적인 검출을 위해 항-CD3 및 항-CD45 항체로 염색되었다. 도 21C의 좌측 패널은 도 21B에서 상당한 종양 성장을 갖는 주입된 마우스에서 T 세포 (CD3+/CD45+, 샘플에서 모든 세포의 0.027%) 및 종양 세포 (CD3-/CD45+, 샘플에서 모든 세포의 0.25%)의 백분율을 도시한다. 도 21C의 우측 패널은 도 21B에서 최소 종양 성장을 갖는 주입된 마우스의 비장에서 T 세포 (72.5%) 및 종양 세포 (0.037%)의 백분율을 도시한다. 각각의 게이트 내에 세포의 백분율이 표시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108]

TCR (예를 들어, MLL 포스포펩타이드에 결합하는 TCR), 이를 TCR을 포함하는 세포 및 약제학적 조성물, 이를 TCR을 인코딩하는 핵산, 이를 TCR을 만드는 발현 벡터 및 숙주세포, 및 이를 TCR을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본 명세서에 개시된 TCR은 세포 표면 상에 MLL 포스포펩타이드를 나타내는 암 세포에 대한 면역 반응을 지시하고 따라서 대상체에서 MLL-발현 암을 치료하는데 특히 유용하다.

[0109]

5.1 정의

[0110]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 수치 또는 수치 범위를 조절하기 위해 사용될 때, 용어들 "약" 및 "대략"은 그 값 또는 범위의 5% 내지 10% 초과 (예를 들어, 최대 5% 내지 10% 초과) 및 5% 내지 10% 미만 (예를 들어, 최대 5% 내지 10% 미만)의 편차가 인용된 값 또는 범위의 의도된 의미 이내에 있다는 것을 나타낸다.

[0111]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "MLL"은 인간에서 KMT2A 유전자에 의해 인코딩된, 혼합 계통 백혈병 (히

스톤-라이신 N-메틸전달효소 2A로도 알려져 있음)을 지칭한다.

- [0112] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "T 세포 수용체" 및 "TCR"은 상호교환적으로 사용되고 $\alpha\beta$ 또는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체로부터 가변 영역 또는 CDR을 포함하는 분자를 지칭한다. TCR의 예는, 비제한적으로, 전장 TCR, TCR의 항원-결합 단편, 막관통 및 세포질 영역을 결하는 가용성 TCR, 가요성 링커에 의해 부착된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일-사슬 TCR, 조작된 디설파이드 결합에 의해 연결된 TCR 사슬, 단일 TCR 가변 도메인, 단일 웨بت아이드-MHC-특이적 TCR, 다중-특이적 TCR (이중특이적 TCR을 포함함), TCR 융합, 공통자극 영역을 포함하는 TCR, 인간 TCR, 인간화된 TCR, 키메라 TCR, 재조합으로 생산된 TCR, 및 합성 TCR을 포함한다. 어떤 구현예에서, TCR은 전장 α 사슬 및 전장 β 사슬을 포함하는 전장 TCR이다. 어떤 구현예에서, TCR은 막관통 및/또는 세포질 영역(들)을 결하는 가용성 TCR이다. 어떤 구현예에서, TCR은 PCT 공개 번호: WO 2003/020763, WO 2004/033685, 또는 WO 2011/044186에 기재된 것과 같은 구조를 갖는 scTCR과 같이, 웨بت아이드 링커에 의해 연결된 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 단일-사슬 TCR (scTCR)이고, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다. 어떤 구현예에서, TCR은 막관통 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, TCR은 공통자극 신호전달 영역을 포함한다.
- [0113] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전장 TCR"은 제1 및 제2 폴리웨بت아이드 사슬의 이량체를 포함하는 TCR을 지칭하고, 그 각각은 TCR 막관통 영역 및 TCR 세포질 영역을 포함하는 TCR 가변 영역 및 TCR 불변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 전장 TCR은 1 또는 2 비변형된 TCR 사슬, 예를 들어, 비변형된 α , β , γ , 또는 δ TCR 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 전장 TCR은 1 또는 2 변경된 TCR 사슬, 예컨대 비변형된 TCR 사슬에 비하여 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 포함하는 키메라 TCR 사슬 및/또는 TCR 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 전장 TCR은 성숙한, 전장 TCR α 사슬 및 성숙한, 전장 TCR β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 전장 TCR은 성숙한, 전장 TCR γ 사슬 및 성숙한, 전장 TCR δ 사슬을 포함한다.
- [0114] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "TCR 가변 영역"은 TCR α 사슬에 대한 TRAC 유전자, TCR β 사슬에 대한 TRBC1 또는 TRBC2 유전자, TCR δ 사슬에 대한 TRDC 유전자, 또는 TCR γ 사슬에 대한 TRGC1 또는 TRGC2 유전자에 의해 인코딩된 성숙한 TCR 폴리웨بت아이드 사슬의 부분 (예를 들어, TCR α 사슬 또는 β 사슬)을 지칭한다. 일부 구현예에서, TCR α 사슬의 TCR 가변 영역은 TRAV 및/또는 TRAJ 유전자에 의해 인코딩된 성숙한 TCR α 사슬 폴리웨بت아이드의 모든 아미노산을 포함하고, TCR β 사슬의 TCR 가변 영역은 TRBV, TRBD, 및/또는 TRBJ 유전자에 의해 인코딩된 성숙한 TCR β 사슬 폴리웨بت아이드의 모든 아미노산을 포함한다 (예를 들어, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, *T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8 참고). TCR 가변 영역은 일반적으로 프레임워크 영역 (FR) 1, 2, 3 및 4 및 상보성 결정 영역 (CDR) 1, 2 및 3을 포함한다.
- [0115] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 " α 사슬 가변 영역" 및 " $V\alpha$ "는 상호교환적으로 사용되고 TCR α 사슬의 가변 영역을 지칭한다.
- [0116] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 " β 사슬 가변 영역" 및 " $V\beta$ "는 상호교환적으로 사용되고 TCR β 사슬의 가변 영역을 지칭한다.
- [0117] TCR의 맥락에서 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 TCR 사슬 (예를 들어, α 사슬 또는 β 사슬)의 가변 영역 내에서 발견된 비인접 항원 결합 부위를 의미한다. 이를 영역은 문헌 [Lefranc, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136, Lefranc et al., (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212, LeFranc (2001) *T cell receptor Factsbook*, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, Lefranc et al., (2003) *Dev Comp Immunol.* 27(1):55-77, 및 Kabat et al., (1991) *Sequences of protein of immunological interest*]에 기재되어 있고, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다. 어떤 구현예에서, CDR은 Lefranc (1999) (상동)에 기재된 IMGT 넘버링 시스템에 따라 결정된다. 어떤 구현예에서, CDR은 Kabat (상동)에 기재된 카밧 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 어떤 구현예에서, CDR은, 예를 들어, 동족 항원 (예를 들어, 웨بت아이드 또는 웨بت아이드-MHC 복합체)과 TCR의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 실험적으로 정의된다. 어떤 구현예에서, TCR의 α 사슬 및 β 사슬 CDR은 상이한 규약에 따라 (예를 들어, Kabat 또는 IMGT 넘버링 시스템에 따라, 또는 구조 분석에 실험적으로 기초하여) 정의된다.
- [0118] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크 아미노산 잔기"는 TCR 사슬 (예를 들어, α 사슬 또는 β 사슬)의 프레임워크 영역에서 이들 아미노산을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 TCR 가변 영역의 일부이지만, CDR의 일부가 아닌 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0119] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TCR에 관하여 용어 "불변 영역"은 막관통 영역의 모두 또는 일부 및/또는 세

포질 영역의 모두 또는 일부를 선택적으로 결하는, TRAC 유전자 (TCR α 사슬 경우), TRBC1 또는 TRBC2 유전자 (TCR β 사슬 경우), TRDC 유전자 (TCR δ 사슬 경우), 또는 TRGC1 또는 TRGC2 유전자 (TCR γ 사슬 경우)에 의해 인코딩된 TCR의 부분을 지칭한다. 어떤 구현예에서, TCR 불변 영역은 막관통 영역 및 세포질 영역을 결한다. TCR 불변 영역은 TRAV, TRAJ, TRBV, TRBD, TRBJ, TRDV, TRDD, TRDJ, TRGV, 또는 TRGJ 유전자에 의해 인코딩된 아미노산을 포함하지 않는다 (예를 들어, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, *T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8 참고).

- [0120] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "주조직 적합성 복합체" 및 "MHC"는 상호교환적으로 사용되고 MHC 부류 I 분자 및/또는 MHC 부류 II 분자를 지칭한다.
- [0121] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "MHC 부류 I"은 MHC 부류 I α 사슬 및 $\beta 2$ 마이크로글로불린 사슬의 이량체를 지칭하고 용어 "MHC 부류 II"는 MHC 부류 II α 사슬 및 MHC 부류 II β 사슬의 이량체를 지칭한다.
- [0122] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "펩타이드-MHC 복합체"는 MHC의 기술적으로 인식된 펩타이드 결합 포켓에서 결합된 펩타이드를 갖는 MHC 분자 (MHC 부류 I 또는 MHC 부류 II)를 지칭한다. 일부 구현예에서, MHC 분자는 세포 표면 상에 발현된 막-결합 단백질이다. 일부 구현예에서, MHC 분자는 막관통 또는 세포질 영역을 결하는 가용성 단백질이다.
- [0123] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "[pS]" 및 "(pS)"는 상호교환적으로 사용되고 포스포세린을 지칭한다.
- [0124] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TCR에 관하여 용어 "세포외"는 세포의 외측에 위치한 재조합 막관통 단백질의 부분 또는 부분들을 지칭한다.
- [0125] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TCR 사슬에 관하여 용어 "막관통"은 세포의 원형질막에 포매된 TCR 사슬의 부분 또는 부분들을 지칭한다.
- [0126] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TCR 사슬에 관하여 용어 "세포질"은 세포의 세포질 안에 위치한 TCR 사슬의 부분 또는 부분들을 지칭한다.
- [0127] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "공통자극 신호전달 영역"은 세포내 신호전달 사건을 매개하는 것을 담당하는 공통자극 분자의 세포내 부분을 지칭한다.
- [0128] "결합 친화도"는 분자의 단일 결합 부위 (예를 들어, TCR)와 그것의 결합 파트너 (예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체) 사이의 비-공유 상호작용의 총계의 강도를 일반적으로 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원 (예를 들어, TCR 및 펩타이드-MHC 복합체) 사이의 1:1 상호작용을 반영한 고유 결합 친화도를 지칭한다. 그것의 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)에 의해 제시될 수 있다. 친화도는, 비제한적으로, 평형 해리 상수 (K_D) 및 평형 결합 상수 (K_A)를 포함하여, 당업계에서 알려진 수많은 방식으로 측정 및/또는 표현될 수 있다. K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 봇으로부터 계산되고, 반면에 K_A 는 k_{on}/k_{off} 의 봇으로부터 계산된다. k_{on} 은, 예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합 속도 상수를 지칭하고 k_{off} 는, 예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 해리 속도 상수를 지칭한다. k_{on} 및 k_{off} 는 당해 분야의 숙련가에게 알려진 기술, 예컨대 BIACore[®] 또는 KinExA의 사용에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "보다 낮은 친화도"는 더 큰 K_D 를 지칭한다.
- [0129] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합한다"는 그와 같은 결합이 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되어 지는 바와 같이 특정 항원 (예를 들어, 특이적 펩타이드 또는 특이적 펩타이드-MHC 복합체 조합)에 우선적으로 결합하는 TCR의 능력을 지칭한다. 예를 들어, 항원에 특이적으로 결합하는 TCR은, 예를 들어, BIACore[®], 또는 당업계에서 알려진 다른 면역검정에 의해 결정될 때 일반적으로 보다 낮은 친화도로 다른 항원에 결합 할 수 있다 (예를 들어, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, Savage et al., *Immunity*, 1999, 10(4):485-92 참고). 특정 구현예에서, 항원에 특이적으로 결합하는 TCR은 TCR이 또 다른 항원에 결합할 때 K_a 보다 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 50-배, 100-배, 500-배, 1,000-배, 5,000-배, 또는 10,000-배 더 큰 결합 상수 (K_a)로 상기 항원에 결합한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드에 특이적으로 결합한다.

- [0130] 일부 구현예에서, TCR이 또 다른 항원에 결합할 때 K_a 보다 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 50-배, 100-배, 500-배, 1,000-배, 5,000-배, 또는 10,000-배 더 작은 결합 상수 (K_a)로 TCR이 항원에 결합할 때 TCR은 항원에 실질적으로 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, TCR과 항원 사이의 결합이 TCR과 또 다른 항원 사이의 결합보다 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 50-배, 100-배, 500-배, 1,000-배, 5,000-배, 또는 10,000-배 약할 때 TCR은 항원에 실질적으로 결합하지 않는다.
- [0131] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 테스트 TCR과 제1 항원 사이의 결합은 만일 테스트 TCR과 제1 항원 사이의 결합이, 예를 들어, 주어진 실험에서, 또는 다중 실험으로부터 평균 값을 사용하여, 테스트 TCR과 제2 항원 사이의 결합에 비하여 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80% 감소되는 경우, 테스트 TCR과 제2 항원 사이의 결합에 비하여 "실질적으로 약화된다".
- [0132] 일부 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현될 때, T 세포가 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 상기 T 세포의 활성화가 T 세포가 또 다른 웨타이드를 나타내는 제3 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화보다 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 50-배, 100-배, 500-배, 1,000-배, 5,000-배, 또는 10,000-배 약한 경우, T 세포는 실질적으로 활성화되지 않는다.
- [0133] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 테스트 TCR가 T 세포의 표면 상에 발현될 때, 제1 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화가, 예를 들어, 주어진 실험에서, 또는 다중 실험으로부터 평균 값을 사용하여, 예를 들어, 하기 단계: (a) IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물을 포함하는 T 세포에서 테스트 TCR을 발현하는 단계; (b) 제1 웨타이드 또는 제2 웨타이드로 HLA-B*0702 양성 T2 세포 ("T2-B7 세포")를 월스화하는 단계; (c) 37 °C 및 10% CO₂에서 16시간 동안 1:2의 비에서 웨타이드-월스화된 T2-B7 표적 세포와 TCR-발현 T 세포를 공배양하는 단계; (d) 유세포측정을 사용하여 TCR 및 EGFP의 발현을 분석하는 단계; (e) TCR+ EGFP+ 세포의 백분율을 결정하는 단계; 및 (f) TCR+EGFP+ 세포의 각각의 백분율에 기초하여 제2 웨타이드를 나타내는 T2-B7 표적 세포와 함께 공배양될 때에 비하여 제1 웨타이드를 나타내는 T2-B7 표적 세포와 함께 공배양될 때 T 세포 활성화의 감소를 결정하는 단계를 포함하는 검정에 의해 평가될 때, 제2 웨타이드를 나타내는 제3 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%되는 경우, T 세포가 제1 웨타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화는 T 세포가 제2 웨타이드를 나타내는 제3 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 "실질적으로 약화된다".
- [0134] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "에피토프"는 당업계에서의 용어이고 TCR이 결합할 수 있는 항원 (예를 들어, 웨타이드 또는 웨타이드-MHC 복합체)의 국소화된 영역을 지칭한다. 어떤 구현예에서, TCR이 결합하는 에피토프는, 예를 들어, NMR 분광법, X-선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광분석법 (예를 들어, 액체 크로마토그래피 전기분무 질량 분광분석법)과 커플링된 수소/중수소 교환, 유세포측정 분석, 돌연변이유발 맵핑 (예를 들어, 부위 지향적 돌연변이유발 맵핑), 및/또는 구조 모델링에 의해 결정될 수 있다. X-선 결정학의 경우, 결정화는 당해 분야에서 알려진 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다 (예를 들어, Giegé R et al., (1994) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) Eur J Biochem 189: 1-23; Chayen NE (1997) Structure 5: 1269-1274; McPherson A (1976) J Biol Chem 251: 6300-6303, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다). TCR:항원 결정은 잘-알려진 X-선 회절 기술을 사용하여 연구될 수 있고 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 X-PLOR(Molecular Simulations, Inc.에 의해 배부된, Yale University, 1992; 예를 들어, Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,; U.S. 2004/0014194 참고), 및 BUSTER (Bricogne G (1993) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) Meth Enzymol 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10): 1316-1323)을 사용하여 정제될 수 있고, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 당해 분야의 숙련가에게 알려진 임의의 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기술을 포함한, 돌연변이유발 기술의 설명에 대해서는, 예를 들어, Champe M et al., (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 및 Cunningham BC & Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085를 참고하고, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다. 특정 구현예에서, 항원의 에피토프는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 연구를 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 항원의 에피토프는 질량 분광분석법과 커플링된 수소/중수소 교환을 사용하여 결정된다. 어떤 구현예에서, 항원은 웨타이드-MHC 복합체이다. 어떤 구현예에서, 항원은 MHC 분자에 의해 제시된 웨타이드이다.
- [0135] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 본 명세서에 기재된 치료적 또는

예방적 조치를 지칭한다. 일부 구현예에서, "치료"의 방법은 질환 또는 장애를 갖거나, 또는 이러한 질환 또는 장애를 갖는 것에 취약한 대상체에게, 질환 또는 장애 또는 재발성 질환 또는 장애의 중증도를 예방, 치료, 치연, 감소시키거나, 또는 하나 이상의 증상을 개선시키기 위해, 또는 그러한 치료가 없을 때 예상되는 것 이상으로 대상체의 생존을 연장시키기 위해 TCR 또는 TCR을 발현하는 세포의 투여를 사용한다.

[0136] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체에게 요법의 투여의 맥락에서 용어 "유효량"은 원하는 예방적 또는 치료적 효과를 달성하는 요법의 양을 지칭한다.

[0137] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간 또는 비-인간 포유동물이다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0138] 두 서열 (예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 사이의 "동일성 퍼센트"의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 서열의 비교를 위해 이용된 수학적 알고리즘의 특이적인 비-제한적인 예는 Karlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264-2268의 알고리즘이고, Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873-5877에서와 같이 변형되며, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다. 이러한 알고리즘은 전체적으로 참고로 본 명세서에 포함된 Altschul SF et al., (1990) J Mol Biol 215: 403의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 안으로 편입된다. BLAST 뉴클레오파이드 검색은 본 명세서에 기재된 핵산 분자에 대한 뉴클레오파이드 서열 상동성을 얻기 위해, 예를 들어, 점수=100, 단어길이=12에서 NBLAST 뉴클레오파이드 프로그램 파라미터 세트로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 명세서에 기재된 단백질 분자에 대한 아미노산 서열 상동성을 얻기 위해, 예를 들어, 점수=50, 단어길이=3에서 XBLAST 프로그램 파라미터 세트로 수행될 수 있다. 비교하기 위한 캡핑된 정렬을 얻기 위해, 캡핑된 BLAST는 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, Altschul SF et al., (1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402에서 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. 대안적으로, PSI BLAST가 분자 사이에 원연 관계를 검출하는 반복된 검색을 수행하기 위해 사용될 수 있다. Id. BLAST, 캡핑된 BLAST, 및 PSI Blast 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 파라미터가 사용될 수 있다 (예를 들어, 월드와이드 웹 ncbi.nlm.nih.gov 상의 National Center for Biotechnology Information (NCBI) 참고). 서열의 비교를 위해 이용된 수학적 알고리즘의 또 다른 특이적인 비-제한적인 예는, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17의 알고리즘이다. 그와 같은 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 편입되어 있다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 이용할 때, PAM120 중량 잔기 표, 12의 캡 길이 폐널티, 및 4의 캡 폐널티가 사용될 수 있다.

[0139] 두 서열 사이의 동일성 퍼센트는 캡을 허용하거나 하지 않고, 상기에 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 퍼센트를 계산할 때, 전형적으로 정확한 일치만 카운트된다.

[0140] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "효과기 모이어티"는 분자의 천연 활성을 증가 또는 감소시키거나, 분자에 신규한 활성을 부여하는 분자의 성분 또는 작용기를 지칭한다. 어떤 구현예에서, 효과기 모이어티는 결합 모이어티이다. 일 구현예에서, 결합 모이어티는 세포 표면 단백질에 결합한다. 어떤 구현예에서, 결합 모이어티는 항체이다.

[0141] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "항체" 및 "항체들"은 전장 항체, 전장 항체의 항원-결합 단편, 및 항체 CDR, VH 영역 또는 VL 영역을 포함하는 분자를 포함한다. 항체의 예는 단클론성 항체, 재조합으로 생산된 항체, 단일특이적 항체, 다중-특이적 항체 (이중특이적 항체를 포함함), 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개 중쇄 및 2개 경쇄 분자를 포함하는 사량체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이량체, 항체 중쇄 이량체, 항체 경쇄- 항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 헤테로콘주게이트 항체, 항체-약물 콘주게이트, 단일 도메인 항체, 1가 항체, 단일 사슬 항체 또는 단일-사슬 Fv (scFv), 낙타화된 항체, 아피바디, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, 디설파이드-연결된 Fv (sdFv), 항-개체특이형 (항-Id) 항체 (예를 들어, 항-항-Id 항체를 포함함), 및 상기 중 임의의 것의 항원-결합 단편을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 다클론성 항체 모집단을 지칭한다. 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 부류 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 또는 IgA₂), 또는 임의의 서브클래스 (예를 들어, IgG_{2a} 또는 IgG_{2b})일 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 IgG 항체, 또는 이들의 부류 (예를 들어, 인간 IgG₁ 또는 IgG₄) 또는 서브클래스이다. 특정 구현예에서, 항체는 인간화된 단클론성 항체이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항체는 인간 단클론성 항체이다.

[0142] 5.2 T 세포 수용체

[0143]

일 양태에서, 본 개시내용은 EPR[pS]PSHSM의 아미노산 서열 (서열번호: 45)로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR을 제공한다. 어떤 구현예에서, TCR은 EPR[pS]PSHSM의 아미노산 서열 (서열번호: 45)로 구성되는 웨타이드에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, TCR은 EPR[pS]PSHSM의 아미노산 서열 (서열번호: 45)로 구성되는 웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 결합한다. 어떤 구현예에서, TCR은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 주조직 적합성 복합체 (MHC) 분자에 의해 제시된 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)에 결합하는 TCR을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR을 제공한다. 예시적인 TCR의 아미노산 서열은 본 명세서의 표 1에 제시되어 있다.

[0144]

일 양태에서, 본 개시내용은 RVR[pS]PTRSP의 아미노산 서열 (서열번호: 47)로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR을 제공한다. 어떤 구현예에서, TCR은 RVR[pS]PTRSP의 아미노산 서열 (서열번호: 47)로 구성되는 웨타이드에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, TCR은 RVR[pS]PTRSP의 아미노산 서열 (서열번호: 47)로 구성되는 웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 결합한다. 어떤 구현예에서, TCR은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 주조직 적합성 복합체 (MHC) 분자에 의해 제시된 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)에 결합하는 TCR을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR을 제공한다. 예시적인 TCR의 아미노산 서열은 본 명세서의 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 예시적인 TCR 의 아미노산 서열.

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
1	TCR0077 V α	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLVTVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG AGTRLTVKP
2	TCR0077 V β	EAQVTQNPRYLITVTGKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGPGTRLTVL
3	TCR0079 V α	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDAD TKQSSLHITASQLSDSASYICVVRGGAAGNKLTFG AGTRLTVKP
4	TCR0079 V β	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRQTMMRGPLELLIYFNNNPIDDGMPEDRFSAK MPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSSGGANTEA FFGPGTRLTVL
5	TCR0081 V α	AQSVTQLGSHVSSEGALILLRCNYSSSVPPYLFW YVQYPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGFEAEFKK SETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSARYNFNKFY FGSGTKLSVIP
6	TCR0081 V β	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYW YQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQ FPDLHSENLSSLELGDSALYFCASSASGGRSYEQ YFGPGTRLTVV
7	TCR0083 V α ; TCR0084 V α	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLF WYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERKATLTK KESFLHITAPKPEDSATYLCAVRNTGFQKLVFGTG TRLVSP
8	TCR0083 V β	DTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYW YRQTLGGPQEFLTYFQNEAQLEKSRLLDRFSAER PKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSWRTGREET QYFGPGTRLVLL
9	TCR0085 V α ; TCR0086 V α	KQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIFYNLQW FRQDPGKGLTSLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSS GRSTLYIAASQPGDSATYLCAVMLWNQGGKLIFG QGTELSVKP
10	TCR0085 V β ; TCR0086 V β	KAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLCSPISGHRSVSWY QQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFS NSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSLGRGYEQYFG PGTRLTVT
86	TCR0078 V α	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLVTVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG KGTLTVNP
87	TCR0078 V β	EAQVTQNPRYLITVTGKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		SRKEKRNFPPLIESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVV
88	TCR0080 V α	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLIMTFSENTKSNGRYTATLDAD TKQSSLHITASQLSDSASYICVVRGGAAGNKLTFG GGTRVLVKP
89	TCR0080 V β	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRQTMRRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAK MPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSSGGANTEA FFGQGTRLTVV
106	TCR0082 V α	AQSVTQLGSHVSVSEGALVLLRCNYSSSVPPYLW WVYQYPNQGLQLLLKYTSAAATLVKGINGFEAEFK KSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSARYNFNKF YFGSGTKLNVKP
107	TCR0082 V β	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYW YQQSLDQGLQFLIHYYNGEERAKGNILERFSAQQ FPDLHSELNLSSLELGDASALYFCASSASGGRSYEQ YFGPGTRLTVT
108	TCR0084 V β	DTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYW YRQTLGQGPFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFSAAER PKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSWRTGREET QYFGPGTRLVLL
11	TCR0078 CDR1 α	SVFSS
12	TCR0080 CDR1 α	VSPFSN
13	TCR0082 CDR1 α	SSVPPY
14	TCR0084 CDR1 α	VSGLRG
15	TCR0086 CDR1 α	DSAIYN
16	TCR0078 CDR2 α	VVTGGEV
17	TCR0080 CDR2 α	MTFSENT
18	TCR0081 CDR2 α	YTTGATLV
109	TCR0082 CDR2 α	YTSAATLV
19	TCR0084 CDR2 α	LYSAGEE
20	TCR0086 CDR2 α	IQSSQRE
21	TCR0078 CDR3 α	AGYGGGSNYKLT
22	TCR0080 CDR3 α	VVRGGAAGNKL
23	TCR0082 CDR3 α	AVSARYNFKY
24	TCR0084 CDR3 α	AVRNTGFQKLV
25	TCR0086 CDR3 α	AVMLWNQGGKLI
26	TCR0078 CDR1 β	MNHEY
27	TCR0080 CDR1 β	SGHNS
28	TCR0082 CDR1 β	SGDLS
29	TCR0084 CDR1 β	SEHNR
30	TCR0086 CDR1 β	SGHRS
31	TCR0078 CDR2 β	SMNVEV
32	TCR0080 CDR2 β	FNNNVP
33	TCR0082 CDR2 β	YYNGEE
34	TCR0084 CDR2 β	FQNEAQ

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
35	TCR0086 CDR2 β	YFSETQ
36	TCR0078 CDR3 β	ASRLTGRVHGYT
37	TCR0080 CDR3 β	ASSSGGANTEAF
38	TCR0082 CDR3 β	ASSASGGRSVEQY
39	TCR0084 CDR3 β	ASSWRTGREETQY
40	TCR0086 CDR3 β	ASSLGRGYEQQY
41	TCR α 사슬 인간 불변 영역 공통 서열 (TRAC*01)	XIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCCLFTDFDSQTNV QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSF ETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS, 여기서 X는 N, Y, H, 또는 D임
42	TCR α 사슬 인간 불변 영역	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCCLFTDFDSQTNV QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSF ETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLW SS
247	TCR α 사슬 마우스 불변 영역	YIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVP KTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQ TSFTCQDIFKETNATYPSSDVPVCDATLTEKSFETD MNLFQNLIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
43	TCR β 사슬 인간 불변 영역 변이체 1 (TRBC1*01)	EDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG FFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTSV SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKD
44	TCR β 사슬 인간 불변 영역 변이체 2 (TRBC2*01)	EDLKNVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG FYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQPLKEQPA LNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYG LSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTSE SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMA MVKRKD
248	TCR β 사슬 마우스 불변 영역	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARG FFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQAYKESNY SYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEE DKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYHQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKK KNS
249	TCR0077 천장 α 사슬	TQLLEQSPQFLSIQEGERNLTVYCNSSSVFSSLQWY RQEPMGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG AGTRLTVKPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFT DFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKS GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPVCDATL TEKSFETDMNLNFQNLIGFRILLKVAGFNLL MTLRLWSS

서열번호 호:	설명	아미노산 서열
250	TCR0077 전장 β 사슬	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGPGRTRLTVERDRLNVTPPKVSLEPSKAEIAN KQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHF RCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGR DCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SGLVLMAMVKKNS
251	TCR0079 전장 α 사슬	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLTMTFSENTKSNGRYTATLDAD TKQSSLHITASQLSDSASYICVVRGGAAGNKLTFG AGTRLTVKPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFT DFDSQINVPKTMESGTITDKTVLDMKAMDSKSN GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATL TEKSFETDMNLFQNLQNSVMGLRILLKVAAGFNL MTLRLWSS
252	TCR0079 전장 β 사슬	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRQTMMRGLELLIYFNNNNPVIDDSGMPEDRFSAK MPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSSGGANTEA FFGPGRTRLTVERDRLNVTPPKVSLEPSKAEIAN KQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV TDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHF CQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRA DCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SGLVLMAMVKKNS
253	TCR0081 전장 α 사슬	AQSVTQLGSHVSVSEGALILLRCNYSSSVPPYLFW YVQYPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGFEAEFKK SETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSARYNFNKFY FGSGTKLSVIPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLF TDFDSQINVPKTMESGTITDKTVLDMKAMDSKSN NGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDAT LTEKSFETDMNLFQNLQNSVMGLRILLKVAAGFNL MTLRLWSS
254	TCR0081 전장 β 사슬	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYW YQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQ FPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSASGGRSYEQ YFGPGTRLTVERDRLNVTPPKVSLEPSKAEIAN KQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV TDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHF CQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRA DCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SGLVLMAMVKKNS
255	TCR0083 전장 α 사슬	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLF WYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTK KESFLHITAPKPEDSATYLCAVRNTGFQKLVFGTG TRLLVSPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDF DSQINVPKTMESGTITDKTVLDMKAMDSKSN

서열번호 호:	설명	아미노산 서열
		IAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTE KSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLKVAGFNLLMT LRLWSS
256	TCR0083 전장 β 사슬	DTGVSQDPKRHKITKRGQNVFRCDPIEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLSDRFAER PKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSWRTGREET QYFGPGTRLLVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIAN KQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQAYKESNSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHF RCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGR ADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SGLVLMAMVKKNS
257	TCR0085 전장 α 사슬	KQEVTQIPAALSVPEGENVLNCSFTDSAIYNLQW FRQDPGKGLTSLLIQSSREQTSGRLNASLDKSS GRSTLYIAASQPGDSATYLCAVMLWNQGGKLIFG QGTELSVKPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFT DFDSQINVPKTMEGTFITDKTVLDMKAMDSKSN GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCATL TEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLKVAGFNLL MTLRLWSS
258	TCR0085 전장 β 사슬	KAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSVSWY QQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNGPGRFSGRQFS NSRSEMVNSTLELGDSALYLCASSLGRGYEQYFG PGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKA TLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD QAYKESNSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQV QFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCG ITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVGLV LMAMVKKNS
58	TCR0078 전장 α 사슬	TQLLEQSPQFLSIQEGERNLTVYCNSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG KGTLTVNPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKVAGFN LLMTLRLWSSGS
236	GS 연장을 갖는, TCR0078 전장 α 사슬	TQLLEQSPQFLSIQEGERNLTVYCNSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG KGTLTVNPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKVAGFN LLMTLRLWSSGS
259	퓨린 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 α 사슬, 변이체 1	TQLLEQSPQFLSIQEGERNLTVYCNSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		KGTLLTVNPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFN LLMTLRLWSSRAKR
260	퓨린 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 α 사슬, 변이체 2	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG KGTLLTVNPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFN LLMTLRLWSSRA
272	퓨린 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 α 사슬, 변이체 3	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG KGTLLTVNPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFN LLMTLRLWSSRAK
261	P2A 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 α 사슬	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDAR KDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGYGGGSNYKLTFG KGTLLTVNPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLNFQNLIGFRILLKVAGFN LLMTLRLWSSSGSGATNFSLKQAGDVEENPG
59	TCR0078 전장 β 사슬 변이체 1	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLKQAG DVEENPG
237	P2A 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 β 사슬 변이체 1	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLKQAG DVEENPG

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
262	GS 연장을 갖는, TCR0078 전장 β 사슬 변이체 1	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPPLIESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFGS
263	퓨린 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 β 사슬 변이체 1, 변이체 1	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPPLIESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKR
264	퓨린 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 β 사슬 변이체 1, 변이체 2	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPPLIESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFRA
273	퓨린 잔기 (절단됨)를 갖는, TCR0078 전장 β 사슬 변이체 1, 변이체 3	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPPLIESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK
60	TCR0078 전장 β 사슬 변이체 2	EAQVTQNPRYLITVTGKKLTVCNSQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPPLIESPSPNQTSLYFCASRLTGRVHG YTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
61	TCR0080 전장 α 사슬	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLTIMFSENTKSNGRYTATLDAD TKQSSLHITASQLSDSASYICVVRGGAAGNKLTFG

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		GGTRVLVKPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
62	TCR0080 전장 β 사슬 변이체 1	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSSGGANTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
63	TCR0080 전장 β 사슬 변이체 2	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSSGGANTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
64	TCR0082 전장 α 사슬	AQSVTQLGSHVSVSEGALVLLRCNYSSVPPYLFWYVQYPNQGLQLLLKYTSAAATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTkpSAHMSDAAEYFCAVSARYNFKYFGSGTKLNVKPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSCLFDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS
65	TCR0082 전장 β 사슬 변이체 1	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFLIHYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSASGGRSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
66	TCR0082 전장 β 사슬 변이체 2	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVWYQYQQSLDQGLQFLIHYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSASGGRSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLY

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
67	TCR0084 전장 α 사슬	AVLVSALVLMAMVKRKDSRG EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLF WYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTK KESFLHITAPKPEDSATYLCAVRNTGFQKLVFGTG TRLVSPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCFLTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV KLVEKSFETDTNLFQNLSVGFRILLKVAGFNL LMLTRLWSS
68	TCR0084 전장 β 사슬 변이체 1	DTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLDRFSAER PKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSWRTGREET QYFGPGTRLLVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVLATGFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDF
69	TCR0084 전장 β 사슬 변이체 2	DTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLLDRFSAER PKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASSWRTGREET QYFGPGTRLLVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVLATGFPDHVELWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAE AWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDF
70	TCR0086 전장 α 사슬	KQEVTTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQW FRQDPGKGGLTSLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSS GRSTLYIAASQPGDSATYLCAVMLWNQGGKLIFG QGTELSVKPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCFLT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD VKLVEKSFETDTNLFQNLSVGFRILLKVAGFN LLMLTRLWSS
71	TCR0086 전장 β 사슬 변이체 1	KAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSVSWY QQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNGPGRFSGRQFS NSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSLGRGYEQQYFG PGTRLTVTEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFPDHVELWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPQPRNHF RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDF
72	TCR0086 전장 β 사슬 변이체 2	KAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSVSWY QQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNGPGRFSGRQFS NSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSLGRGYEQQYFG PGTRLTVTEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKA

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		TLVCLATGFYPDHVELWWVNGKEVHSGVSTD PQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNH RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG
73	α 사슬 생식계열 서열 TRAV27	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWY RQEPGEGPVLLTVVTGGEVKKLKRRTFQFGDAR KDSSLHITAAPQGDTGLYLCAG
74	β 사슬 생식계열 서열 TRBV27	EAQVTQNPRLITVTGKLLTVTCQNMHEYMS WYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGYKV SRKEKRNFPLILESPSPNQTSLYFCAS
75	α 사슬 생식계열 서열 TRAV10	KNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQCNYTVSPFSNLRW YKQDTGRGPVSLTIMTFSENTKSNGRYTATLDAD TKQSSLHITASQLSDSASYICVV
76	β 사슬 생식계열 서열 TRBV12-3	DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLF WYRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAK MPNASFSTLKIQPSEPRDSA VYFCASS
77	α 사슬 생식계열 서열 TRAV8-4	AQSVTQLGSHVSVSEGALVLLRCNYSSSVPPYL WYVQYPNQGLQLLLKYTSATLVKGINGFEAEFK KSETSFHLLTKPSAHMSDAAEYFCAVS
78	β 사슬 생식계열 서열 TRBV9	DSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVW YQQSLDQGLQFLIHYYNGEERAKGNILERFSAQ FPDLHSELNLSLELGDSALYFCASS
79	α 사슬 생식계열 서열 TRAV20	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNC SYTVSGLRGLF WYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEKEKERLKATLTK KESFLHITAPKPEDSATYLCAV
80	β 사슬 생식계열 서열 TRBV7-9	DTGVSQNPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLW YRQTLGQGPEFLTYFQNEAQLEKSRLSDRFS PKGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCASS
81	α 사슬 생식계열 서열 TRAV21	KQEVTKIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQW FRQDPGKGGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSS GRSTLYIAASQPGDSATYLCAV
82	β 사슬 생식계열 서열 TRBV5-1	KAGVTQTPRYLIKTRGQQVTILCSPISGHRSV WYQQTPGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFS NSRSEMVNSTLELGDSALYLCASSL
83	미성숙한 TCR0078 β 사슬-P2A 절단 부위- TCR0078 α 사슬 서열	MGPQLLGYYVLCLLGAGPLEAQVTQNPRLIT VTKKLTVCQNMHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSKEKRNFPLILESPSP NQTSLYFCASRLTGRVHGYTFSGGTRLT VVEDLNKVFPPEAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT GFFPDHVELWWVNGKEVHSGVSTD PQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNH FRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFT SVSYQ QGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKRKDSRG RKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVLKFS VS ILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQE GENLTVYCNS SSVFSSLQWYRQEP GEGPVLL VTVTGGEVKKL KRRTFQFGDARKD SSLHITAAPQGDT GLYLCAGY G

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		GGSNYKLTGKGTLTTVNPYIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDVYITDKTVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGF RILLLKVAGFNLLMTLRLWSSGS
266	미성숙한 TCR0078 β 사슬-퓨린-P2A-TCR0078 α 사슬 서열	MGPQLLGYYVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVT GKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSKEKRNFPLILESPSP NQTSLYFCASRLTGRVHGYTFGSGTRLTVVEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWVNGKEHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTCQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQ QGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFRAKRSGSGATNFSLKQAGDVEENPGPMV LKFSVSLWIQLAWVSTQLEQSPQFLSIQEGLNLT VYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLTVVTGGE VKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAQPGDTGLYL CAGYGGGSNYKLTGKGTLTTVNPYIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS
267	GS 연장을 갖는, 미성숙한 TCR0078 β 사슬-퓨린-P2A-TCR0078 α 사슬 서열	MGPQLLGYYVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVT GKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYY SMNVEVTDKGDVPEGYKVSKEKRNFPLILESPSP NQTSLYFCASRLTGRVHGYTFGSGTRLTVVEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWVNGKEHSGVSTDQPQLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTCQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQ QGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFRAKRSGSGATNFSLKQAGDVEENPGPMV LKFSVSLWIQLAWVSTQLEQSPQFLSIQEGLNLT VYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLTVVTGGE VKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAQPGDTGLYL CAGYGGGSNYKLTGKGTLTTVNPYIQNPDPAVY QLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQ NLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS
268	미성숙한 TCR0078 α 사슬-퓨린-P2A-TCR0078 β 사슬 서열	MVLKFSVSLWIQLAWVSTQLEQSPQFLSIQEGL NLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLTVVT GGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAQPGDTG LYLCAGYGGGSNYKLTGKGTLTTVNPYIQNPDPAV AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNL

서열번호:	설명	아미노산 서열
		NFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKR SGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGPQLLGYYVVL CLLGAGPLEAQVTQNPRLITVTGKKTVCSCSQN MNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKG DVPEGYKVSRSRKEKRNFPPLILESPSPNQTSLYFCAS RLTGRVHGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWN GKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFF
269	GS 연장을 갖는, 미성숙한 TCR0078 α 사슬-퓨린-P2A-TCR0078 β 사슬 서열	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLEQSPQFLSIQE NLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLVTV GGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAPQGDTG LYLCAGYGGGSNYKLTFGKGTLTVNPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNL NFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKR SGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGPQLLGYYVVL CLLGAGPLEAQVTQNPRLITVTGKKTVCSCSQN MNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKG DVPEGYKVSRSRKEKRNFPPLILESPSPNQTSLYFCAS RLTGRVHGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVF EPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWN GKEVHSGVSTDPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILY EILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFF
270	미성숙한 TCR0078 α 사슬-P2A 결단 부위- TCR0078 β 사슬 서열	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLEQSPQFLSIQE NLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLVTV GGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAPQGDTG LYLCAGYGGGSNYKLTFGKGTLTVNPYIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACA NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNL NFQNLSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSSGGA TNFSLLKQAGDVEENPGPMGPQLLGYYVLCLLGA GPLEAQVTQNPRLITVTGKKTVCSCSQNMHEY MSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVEVTDKGDVPEGY KVSRSRKEKRNFPPLILESPSPNQTSLYFCASRLTGRV HGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTCIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKA TLYAVLVSALVLMAMVKRKDFF
271	GS 연장을 갖는,	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLEQSPQFLSIQE

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		agcattatccccgaggacacatttcccaagtctgagagcagctgcgacgt gaagctggtgaaaagagcttcgagacagacccaacctgaacttccagaaac ctgagcgtgatcgcttcagaatctctgtctgtgaagggtggccggttcaatctg ctgatgaccctgagactgtggccagggatccgt
238	Kozak-TCR0078 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0078 α 사슬 핵산 서열 변이체 2	gccccatgggacccctcagctgtggatacgttgtgtctgtgtggagcc ggacccctggaaagccccaaagtgcacacagaacccccagatacctgtatccacccgtga ccggeaagaaactgaccgtgacccgtcagccagaacatgaaccacggtaca tgagctggtaeagacaggacccctggcgtggccgtgagacagatctactacag catgaacgtggaaagtgcacccgacaaggccgcgtgcggcggggctacaaggt gtccagaaaagagaagccgaaacttccactgtatccctggaaagccatctcta accagacccgtgtacttctgtgcgtccagcagactgacaggcagagtgcacg gtacacatttggcggccacccgtactgtgtggaaagatctgaacaa ggtgtcccccggagaagtggccgtgtcgacccctgtggccgagatcage cacacacagaaaagccacactgtgtgcgtccgtggccaccgggtttttcccgatcac gtggaaactgtctgtgggtcaacggcaaaagggtgcacagccggcgtcagca cagatccccccgtctgaaagaaacagccgcgtgaacgcacagccgtactg ctgtctcccgactgagatgtccgcacccctgtggcagaaccccteggaacc acttcagatgcacccgtgcgttctacggccgtgagcggagaaegatgatggac ccaggatagccaaagccgtgtactcgtatccgtccggccggccggcc agagecgttggccattaccagcgtgtctatcagcaggcgtgtgtcc accatccctgtatgagatctgtggcaacccactgtacgcgtgtgggtt ctggccctggctgtatggccatgttcaagagaaaaggacttggccggcc accacacttcagccgtgtaaacccgtggccgtggccgtggccggcc ccatgt cacacagctgtcgaacccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt aacctgacatgtactgtcaacccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caggcagaaggcgtggccgtggccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ggcgt aaggatagccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tctgt gt gt cagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tcgacccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ccgacaaggccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt acgattatccccgaggacacatttcccaagtctgagagcagctgcgacgt gaagctggtgaaaagagcttcgagacagacccaacctgaacttccagaaac ctgagcgtgatcgcttcagaatctctgtctgtgaagggtggccggttcaatctg ctgatgaccctgagactgtggccagggatccgt
91	미성숙한 TCR0080 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0080 α 사슬 서열	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEM GQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMMRGLELLIYF NNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEP RDSAVYFCASSSGGANTEAFFGQGTRLTVVEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWVWNGKEVHSGVSTDPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTCIVSAEAWGRADCGFTSVSYQ QGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK

서열번호: 호:	설명	아미노산 서열
		RKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKKHLTTF LVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEGKNCTLQ CNYTVSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIMTFSENT KSNGRYTATLDAADTKQSSLHITASQLSDSASYICV VRGGAAGNKLTFGGGTRVLVKPYIQNPPDAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN LSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS
265	미성숙한 TCR0080 β 사슬-퓨린-P2A-TCR0080 α 사슬 서열	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEM GQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQTMGRGELLIYF NNNVPIDDGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEP RDSAVYFCASSSGGANTEAFFGQGTRLTVVEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDQPLKEQPALNDS RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQ QGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVK RKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMK KHLTTFLVILWLYFYRGNGKNQVEQSPQSLIILEG KNCTLQCNYTSPFSNLRWYKQDTGRGPVSLTIM TFSENTKSNGRYTATLDAADTKQSSLHITASQLSDS ASYICVVRGGAAGNKLTFGGGTRVLVKPNIQNP PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN LNQNLNSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS
92	미성숙한 TCR0086 β 사슬-P2A 절단 부위- TCR0086 α 사슬 서열	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTR GQQVTLSCSPISGHRSVSWYQQTPGQQLQFLFEYF SETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELG DSALYLCASSLGRGYEQYFGPGTRLTVTEDLNKV FPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRK DFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETLLGLLIL WLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSF TDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLIQSSQREQTSG RLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVML WNQGGKLIFGQGTLSVKPYIQNPPDAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVL DMRSMDFKSNSAVAWSNKDFACANAFNNSIPE DTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGF RILLLKVAGFNLLMTLRLWSSGS

표 2. 예시적인 MLL TCR 의 알파 사슬 CDR 아미노산 서열. *

V α (서열번호:)	CDR1 α (서열번호:)	CDR2 α (서열번호:)	CDR3 α (서열번호:)
TCR0077 V α (1)/ TCR0078 V α (86)	SVFSS (11)	VVTGGEV (16)	AGYGGGSNYKLT (21)
TCR0079 V α (3)/ TCR0080 V α (88)	VSPFSN (12)	MTFSENT (17)	VVRGGAAGNKL (22)
TCR0081 V α (5)	SSVPPY (13)	YTTGATLV (18)	AVSARYNFKFY (23)
TCR0082 V α (106)	SSVPPY (13)	YTSAATLV (109)	AVSARYNFKFY (23)
TCR0083 V α (7)/ TCR0084 V α (7)	VSGLRG (14)	LYSAGEE (19)	AVRNTGFQKLV (24)
TCR0085 V α (9)/ TCR0086 V α (9)	DSAIYN (15)	IQSSQRE (20)	AVMLWNQGGKLI (25)

*CDR 은 Lefranc 등, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77 에 따라 정의된다.

표 3. 예시적인 MLL TCR 의 베타 사슬 CDR 아미노산 서열. *

V β (서열번호:)	CDR1 β (서열번호:)	CDR2 β (서열번호:)	CDR3 β (서열번호:)
TCR0077 V β (2)/ TCR0078 V β (87)	MNHEY (26)	SMNVEV (31)	ASRLTGRVHGYT (36)
TCR0079 V β (4)/ TCR0080 V β (89)	SGHNS (27)	FNNNVP (32)	ASSSGGANTEAF (37)
TCR0081 V β (6)/ TCR0082 V β (107)	SGDLS (28)	YYNGEE (33)	ASSASGGRSYEQY (38)
TCR0083 V β (8)/ TCR0084 V β (108)	SEHNR (29)	FQNEAQ (34)	ASSWRTGREETQY (39)
TCR0085 V β (10)/ TCR0086 V β (10)	SGHRS (30)	YFSETQ (35)	ASSLGRGYEQY (40)

*CDR 은 Lefranc 등, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77 에 따라 정의된다.

표 4. 예시적인 MLL TCR 의 가변 영역 아미노산 서열.

키메라 TCR 명칭	V α 의 서열번호	V β 의 서열번호	인간 TCR 명칭	V α 의 서열번호	V β 의 서열번호
TCR0077	1	2	TCR0078	86	87
TCR0079	3	4	TCR0080	88	89
TCR0081	5	6	TCR0082	106	107
TCR0083	7	8	TCR0084	7	108
TCR0085	9	10	TCR0086	9	10

표 5. 예시적인 웹타이드 서열.

서열번호:	설명	아미노산 서열
45	MLL-pM	EPR[pS]PSHSM

[0160]

서열번호:	설명	아미노산 서열
46	MLL-M	EPRSPSHSM
47	MLL-pP	RVR[pS]PTRSP
48	MLL-P	RVRSPTRSP
49	MLL-pM-A1	APR[pS]PSHSM
50	MLL-pM-A2	EAR[pS]PSHSM
51	MLL-pM-A3	EPA[pS]PSHSM
52	MLL-pM-A4	EPRAPSHSM
53	MLL-pM-A5	EPR[pS]ASHSM
54	MLL-pM-A6	EPR[pS]PAHSM
55	MLL-pM-A7	EPR[pS]PSASM
56	MLL-pM-A8	EPR[pS]PSHAM
57	MLL-pM-A9	EPR[pS]PSHSA
84	풀루 웹타이드	QPEWFRNVL
85	CMV 웹타이드	TPRVTGGGAM

[0161]

[0162] 본 명세서에 개시된 TCR의 CDR은 넘버링 규약을 인식한 임의의 기술을 사용하여 정의될 수 있다. 추가로 또는

대안적으로, CDR은, 예를 들어, 동족 항원 (예를 들어, 웨타이드 또는 웨타이드-MHC 복합체)와 TCR의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 실험적으로 정의될 수 있다.

[0163] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR) 또는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)에 결합하는 TCR을 제공하며, 여기서 상기 TCR은 본 명세서에서의 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하고, 여기서 상기 CDR은, 예를 들어, Lefranc M-P (1999) (상동) 및 Lefranc M-P *et al.*, (1999) (상동)에서 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다.

[0164] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR) 또는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)에 결합하는 TCR을 제공하며, 여기서 상기 TCR은 본 명세서에서의 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하고, 여기서 상기 CDR은 Kabat (상동)에서 기재된 카밧 넘버링 시스템에 따라 정의된다.

[0165] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR) 또는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)에 결합하는 TCR을 제공하며, 여기서 상기 TCR은 본 명세서에서의 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하고, 여기서 상기 CDR은, 예를 들어, 동족 항원 (예를 들어, 웨타이드-MHC 복합체)과 TCR의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 실험적으로 결정된다.

[0166] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45 (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR) 또는 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)에 결합하는 TCR을 제공하며, 여기서 상기 TCR은 본 명세서에서의 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 하나, 둘 또는 셋 모두를 포함하고, 여기서 상기 CDR은, 예를 들어, 동족 항원 (예를 들어, 웨타이드 또는 웨타이드-MHC 복합체)과 TCR의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 실험적으로 결정된다.

[0167] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 1의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 2의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 86의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 87의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 3의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 4의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 88의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 89의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 88의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 89의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다.

포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 5의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 6의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 106의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 107의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 7의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 8의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 7의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 108의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 는 각각 서열번호: 9의 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, 상기 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 10의 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, 각각의 CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 일 구현예에서, 각각의 CDR은 카밧 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 일 구현예에서, 각각의 CDR은, 예를 들어, 동족 항원 (예를 들어, 웹타이드 또는 웹타이드-MHC 복합체)과 TCR의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 실험적으로 정의된다. 일 구현예에서, 각각의 CDR은 IMGT 또는 카밧 넘버링 시스템에 따라 독립적으로 정의되거나, 또는, 예를 들어, 동족 항원 (예를 들어, 웹타이드-MHC 복합체)과 TCR의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 실험적으로 정의된다.

- [0168] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 하기를 포함한다:
- [0169] (a) 서열번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
 - [0170] (b) 서열번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
 - [0171] (c) 서열번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
 - [0172] (d) 서열번호: 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
 - [0173] (e) 서열번호: 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
 - [0174] (f) 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β .
- [0175] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 하기를 포함한다:
- [0176] (a) 서열번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
 - [0177] (b) 서열번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
 - [0178] (c) 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
 - [0179] (d) 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
 - [0180] (e) 서열번호: 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는

- [0181] (f) 서열번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β .
- [0182] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 하기를 포함한다:
- [0183] (a) 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0184] (b) 서열번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0185] (c) 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0186] (d) 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0187] (e) 서열번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0188] (f) 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β .
- [0189] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 하기를 포함한다:
- [0190] (a) 서열번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0191] (b) 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0192] (c) 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0193] (d) 서열번호: 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0194] (e) 서열번호: 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0195] (f) 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β .
- [0196] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 하기를 포함한다:
- [0197] (a) 서열번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0198] (b) 서열번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0199] (c) 서열번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0200] (d) 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0201] (e) 서열번호: 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0202] (f) 서열번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β .
- [0203] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 하기를 포함한다
- [0204] (a) 서열번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0205] (b) 서열번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0206] (c) 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0207] (d) 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0208] (e) 서열번호: 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0209] (f) 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β .
- [0210] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR

(예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 및/또는 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 및/또는 서열번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 및/또는 서열번호: 38의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 및/또는 서열번호: 39의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 및/또는 서열번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0211]

어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 각각 서열번호: 11, 16, 및 21; 12, 17, 및 22; 13, 18, 및 23; 13, 109, 및 23; 또는 14, 19, 및 24로 제시된 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 각각 서열번호: 11, 16, 및 21로 제시된 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.

[0212]

어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 각각 서열번호: 26, 31, 및 36; 27, 32, 및 37; 28, 33, 및 38; 또는 29, 34, 및 39로 제시된 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 각각 서열번호: 26, 31, 및 36으로 제시된 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.

[0213]

어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 TCR은 각각 서열번호: 15, 20, 및 25로 제시된 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.

[0214]

어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 각각 서열번호: 30, 35, 및 40으로 제시된 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.

[0215]

어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 갖는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 갖는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 갖는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 갖는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36; 12, 17, 22, 27, 32, 및 37; 13, 18, 23, 28, 33, 및 38; 13, 109, 23, 28, 33, 및 38; 또는 14, 19, 24, 29, 34, 및 39로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 갖는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 갖는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 11, 16, 21, 26, 31, 및 36으로 제시된 아미노

산 서열을 포함한다.

[0216] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 여기서 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α , 및 CDR3 α 를 갖는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 를 갖는 V β 를 포함하고, 여기서 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β , 및 CDR3 β 는 각각 서열번호: 15, 20, 25, 30, 35, 및 40으로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0217] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 1, 3, 5, 7, 86, 88, 또는 106으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 1, 3, 5, 7, 86, 88, 또는 106으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 86으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 86으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.

[0218] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 2, 4, 6, 8, 87, 89, 107, 또는 108으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 2, 4, 6, 8, 87, 89, 107, 또는 108으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 87으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 87으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.

[0219] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 9로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 9로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.

[0220] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.

[0221] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 1, 3, 5, 7, 86, 88, 106으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 2, 4, 6, 8, 87, 89, 107, 또는 108으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 각각 서열번호: 1 및 2, 3 및 4, 5 및 6, 7 및 8, 86 및 87, 88 및 89, 106 및 107, 7 및 108로 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 및 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹

타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 86으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 87로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 각각 서열번호: 86 및 87로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 V α 및 V β 를 포함한다.

[0222] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 서열번호: 9로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 10으로 제시된 아미노산 서열에 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% (예를 들어, 적어도 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 각각 서열번호: 9 및 10으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 V α 및 V β 를 포함한다.

[0223] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV27 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV27 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 모두는 (예를 들어, 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV27 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 73의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV27 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 21로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 α 를 포함한다.

[0224] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV27 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV27 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 모두는 (예를 들어, 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV27 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 74의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV27 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 및 서열번호: 36으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 β 를 포함한다.

[0225] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV10 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV10 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 모두는 (예를 들어, 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV10 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 75의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV10 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 22로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 α 를 포함한다.

[0226] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV12-3 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2

β 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV12-3 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 모두는 (예를 들어, 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV12-3 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 76의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV12-3 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 및 서열번호: 37로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 β 를 포함한다.

[0227] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV8-4 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV8-4 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 모두는 (예를 들어, 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV8-4 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 77의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV8-4 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 23으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 α 를 포함한다.

[0228] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV9 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV9 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 모두는 (예를 들어, 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV9 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 78의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV9 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 및 서열번호: 38로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 β 를 포함한다.

[0229] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV20 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV20 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 모두는 (예를 들어, 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV20 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 79의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV20 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V α 및 서열번호: 24로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 α 를 포함한다.

[0230] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV7-9 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV7-9 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 모두는 (예를 들어, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV7-9 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 80의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV7-9 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 V β 및 서열번호: 39로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 β 를 포함한다.

[0231] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV21 생식계열 서열로부터

유래된 아미노산 서열을 갖는 $V\alpha$ 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV21 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 α , 및 CDR2 α 모두는 (예를 들어, 서열번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV21 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 81의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRAV21 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 $V\alpha$ 및 서열번호: 25로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 α 를 포함한다.

[0232] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV5-1 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 $V\beta$ 를 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 로부터 선택된 하나 이상의 영역 (예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5의 이들 영역)은 (예를 들어, 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV5-1 생식계열 서열로부터 유래될 수 있다. 어떤 구현예에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1 β , 및 CDR2 β 모두는 (예를 들어, 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV5-1 생식계열 서열로부터 유래된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 (예를 들어, 서열번호: 82의 아미노산 서열을 포함하는) 인간 TRBV5-1 생식계열 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 $V\beta$ 및 서열번호: 40으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 β 를 포함한다.

[0233] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 249 및 250, 251 및 252, 253 및 254, 255 및 256, 또는 257 및 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 249 및 250, 251 및 252, 253 및 254, 255 및 256, 또는 257 및 258로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0234] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 58 및 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 58 및 60으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열번호: 236 및 237로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 서열번호: 58, 236, 259, 260, 272, 및 261로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 각각 서열번호: 59, 237, 262, 263, 264, 273, 및 60으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0235] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 61 및 62로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드에 결합하는

TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 61 및 63으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0236] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 64 및 65로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 64 및 66으로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0237] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 67 및 68로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 67 및 69로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, 또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, 또는 β 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0238] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 70 및 71로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드에 결합하는 TCR (예를 들어, 단리된 TCR) (예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하고, 상기 TCR은 각각 서열번호: 70 및 72로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, 또는 β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, 또는 β 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, α 사슬은 C-말단에 GS의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, β 사슬은 C-말단에 GSGATNFSLLKQAGDVEENPG (서열번호: 93)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0239] 다른 양태에서, 상기에 기재된 TCR과 같이 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 웨타이드의 동일한 에피토프 (예를 들어, 동일한 아미노산 잔기)에 결합하는 TCR이 본 명세서에 제공된다. 어떤 구현예에서, 웨타이드는 상기에 기재된 바와 같은 MHC와 복합체 (예를 들어, HLA-B*0702)로 된다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 생체내 동물 또는 포유동물 (예를 들어, 인간)의 TCR 생식계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않는 서열을 포함한다.

[0240] 일 양태에서, i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드, 및 iv) 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드 중 1, 2, 3, 또는 4개 모두에 결합하는 TCR이 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, TCR은 예를 들어, 유세포측정 분

석 또는 Biacore 분석에서 측정될 때, i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 또는 iv) 이들의 임의의 조합에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는다. 일 구현예에서, TCR은 예를 들어, 유세포측정 분석 또는 Biacore 분석에서 측정될 때, i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, viii) 서열번호: 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 중 어느 하나에 결합하지 않거나, 또는 실질적으로 결합하지 않는다. 일 구현예에서, TCR과 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드사이의 결합은, 예를 들어, 유세포측정 분석 또는 Biacore 분석에서 측정될 때, TCR과 서열번호: 45, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 사이의 결합에 비하여 실질적으로 약화된다 (예를 들어, 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 약화된다).

[0241]

일 양태에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 예를 들어 본 명세서에 기재된 검정에 의해 측정될 때, 예를 들어, IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물을 사용하여 측정될 때 i) 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 51로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때; iii) 서열번호: 56으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는 서열번호: 117, 128, 135, 192, 및 233으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는 v) 이들의 임의의 조합일 때 활성화된 TCR이 본 명세서에 제공된다. 일 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 예를 들어 본 명세서에 기재된 검정에 의해 측정될 때, 예를 들어, IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물을 사용하여 측정될 때, i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, ii) 서열번호: 49, 50, 52, 53, 54, 55, 또는 57로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는 iii) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때, 또는 iv) 이들의 임의의 조합일 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는다. 일 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포는 예를 들어 본 명세서에 기재된 검정에 의해 측정될 때, 예를 들어, IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물을 사용하여 측정될 때, 하기 웹타이드: i) 서열번호: 46으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, ii) 서열번호: 49로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iii) 서열번호: 50으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, iv) 서열번호: 52로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, v) 서열번호: 53으로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vi) 서열번호: 54로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, vii) 서열번호: 55로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 및 ix) 서열번호: 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드 중 어느 하나를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 활성화되지 않거나, 또는 실질적으로 활성화되지 않는다. 일 구현예에서, TCR이 T 세포의 표면 상에 발현된 경우, 상기 T 세포의 활성화는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 검정, 예를 들어, 하기 단계: (a) IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물을 포함하는 T 세포에서 테스트 TCR을 발현하는 단계; (b) 제1 웹타이드 또는 제2 웹타이드로 HLA-B*0702 양성 T2 세포 ("T2-B7 세포")를 펄스화하는 단계; (c) 37°C 및 10% CO₂에서 16시간 동안 1:2의 비에서 웹타이드-펄스화된 T2-B7 표적 세포와 TCR-발현 T 세포를 공배양하는 단계; (d) 유세포측정을 사용하여 TCR 및 EGFP의 발현을 분석하는 단계; (e) TCR+ EGFP+ 세포의 백분율을 결정하는 단계; 및 (f) TCR+EGFP+ 세포의 각각의 백분율에 기초하여 제2 웹타이드를 나타내는 T2-B7 표적 세포와 함께 공배양될 때에 비하여 제1 웹타이드를 나타내는 T2-B7 표적 세포와 함께 공배양될 때 T 세포 활성화의 감소를 결정하는 단계를 포함하는 검정을 사용하여 측정될 때, T 세포가 서열번호: 45로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드, 51, 56, 117, 128, 135, 192, 또는 233을 나타내는 제3 세포와 함께 공배양될 때 T 세포의 활성화에 비하여 T 세포가 서열번호: 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 또는 47로 제시된 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드를 나타내는 제2 세포와 함께 공배양될 때 실질적으로 약화된다 (예를 들어, 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 약화된다).

[0242]

임의의 종으로부터 임의의 TCR 불변 영역이 본 명세서에 개시된 TCR에서 사용될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 인간 α , β , γ , 또는 8 TCR 불변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 야생형 불변 영역

을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 변경된 불변 영역, 예컨대 키메라 불변 영역 또는 야생형 불변 영역에 비하여 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 포함하는 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 41의 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 42의 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 43 또는 44의 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 마우스 TCR 불변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 야생형 마우스 불변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 변경된 마우스 불변 영역, 예컨대 키메라 불변 영역 또는 야생형 마우스 불변 영역에 비하여 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 포함하는 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 247의 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 TCR은 서열번호: 248의 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0243]

본 명세서에 개시된 TCR은 임의의 TCR 구조 형식에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, TCR은 전장 α 사슬 및 전장 β 사슬을 포함하는 전장 TCR이다. 막관통 영역 (및 선택적으로 또한 세포질 영역)이 전장 TCR로부터 제거되어 가용성 TCR을 생산할 수 있다. 따라서, 어떤 구현예에서, TCR은 막관통 및/또는 세포질 영역 (들)을 결하는 가용성 TCR이다. 가용성 TCR을 생산하는 방법은 당업계에서 잘 알려져 있다. 일부 구현예에서, 가용성 TCR은 이량체화를 촉진하는 조작된 디설파이드 결합을 포함하고, 이는, 예를 들어, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된 미국 특허 번호 7,329,731을 참고한다. 일부 구현예에서, 가용성 TCR은 본 명세서에 기재된 TCR 세포외 도메인을 다른 단백질 도메인, 예를 들어, 말토스 결합 단백질, 티오레독신, 인간 일정한 카파 도메인, 또는 류신 지퍼에 융합함에 의해 생성되고, 이는 예를 들어, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된 Løset et al., *Front Oncol.* 2014; 4: 378을 참고한다. 웨타이드 링커에 의해 연결된 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 단일-사슬 TCR (scTCR)이 또한 생성될 수 있다. 이러한 scTCR은 각각 TCR 불변 영역에 연결된 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함할 수 있다. 대안적으로, scTCR은 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함할 수 있으며, 여기서 $V\alpha$, $V\beta$ 중 어느 하나, 또는 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 둘 모두는 TCR 불변 영역에 연결되지 않는다. 예시적인 scTCR은 PCT 공개 번호 WO 2003/020763, WO 2004/033685, 및 WO 2011/044186에 기재되어 있고, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다. 게다가, 본 명세서에 개시된 TCR은 2개의 폴리웨타이드 사슬 (예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함할 수 있으며 상기 사슬은 사슬간 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 각각 가지도록 조작된다. 따라서, 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 조작된 디설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 폴리웨타이드 사슬을 포함한다. 조작된 디설파이드 결합을 갖는 예시적인 TCR은 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 번호 8,361,794 및 8,906,383, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0244]

어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 막관통 영역을 갖는 하나 이상의 사슬 (예를 들어, α 사슬 및/또는 β 사슬)을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 막관통 영역을 갖는 2개 사슬 (예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함한다. 막관통 영역은 TCR 사슬의 내인성 막관통 영역, 내인성 막관통 영역의 변이체, 또는 이종성 막관통 영역일 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 내인성 막관통 영역을 갖는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다.

[0245]

어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 세포질 영역을 갖는 하나 이상의 사슬 (예를 들어, α 사슬 및/또는 β 사슬)을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 각각 세포질 영역을 갖는 2개 사슬 (예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함한다. 세포질 영역은 그 TCR 사슬의 내인성 세포질 영역, 내인성 세포질 영역의 변이체, 또는 이종성 세포질 영역일 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 2개 사슬 (예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함하고 여기서 사슬 둘 모두는 막관통 영역을 가지지만 하나의 사슬은 세포질 영역을 결한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 2개 사슬 (예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함하고 여기서 사슬 둘 모두는 내인성 막관통 영역을 가지지만 내인성 세포질 영역을 결한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 α 사슬 및 β 사슬을 포함하고 여기서 사슬 둘 모두는 내인성 막관통 영역을 가지지만 내인성 세포질 영역을 결한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 공통자극 분자로부터 공통자극 신호전달 영역을 포함한다; 하기 참고; 예를 들어, PCT 공개 번호: WO 1996/018105, WO 1999/057268, 및 WO 2000/031239, 및 미국 특허 번호 7,052,906, 이를 모두는 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0246]

어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열을 갖는 웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 결합하고, 여기서 상기 MHC는 임의의 MHC일 수 있다. 어떤 구현예에서, MHC는 인간 MHC이다. 어떤 구현예에서, MHC는 MHC 부류 I 중쇄 (예를 들어, HLA-A, HLA-B, 또는 HLA-C, 임의의 다형 형태에서의 임의의 아형을 포함함) 및 β 2-마이크로글로불린 경쇄를 포함하는 MHC 부류 I 분자이다. 어떤 구현예에서, MHC는 HLA-B*0702이다. 어떤 구현예에서, 웨타이드-MHC 복합체는 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-

B*0702이다. 어떤 구현예에서, 웹타이드-MHC 복합체는 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702이다. 어떤 구현예에서, MHC는 MHC 부류 II α 사슬 (예를 들어, HLA-DR, HLA-DQ, 또는 HLA-DP의 α 사슬, 임의의 다형 형태에서의 임의의 아형을 포함함) 및 MHC 부류 II β 사슬 (예를 들어, HLA-DR, HLA-DQ, 또는 HLA-DP의 β 사슬, 임의의 다형 형태에서의 임의의 아형을 포함함)을 포함하는 MHC 부류 II 분자이다. 어떤 구현예에서, MHC 부류 II α 사슬 및 MHC 부류 II β 사슬은 동일한 유형 (예를 들어, HLA-DR, HLA-DQ, 또는 HLA-DP)으로부터 유래된다.

[0247] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 함께 융합된 TCR의 α 사슬 가변 영역 ($V\alpha$) 및 β 사슬 가변 영역 ($V\beta$)을 포함하는 폴리웹타이드를 제공한다. 예를 들어, 이러한 폴리웹타이드는 선택적으로 두 영역 사이에 링커 (예를 들어, 웹타이드 링커)를 가지고, $V\alpha$ 및 $V\beta$, 또는 $V\beta$ 및 $V\alpha$ 를 순서대로 포함할 수 있다. 예를 들어, 퓨린 및/또는 2A 절단 부위 (예를 들어, 표 7에서의 서열 중 하나), 또는 이들의 조합이 $V\alpha/V\beta$ 융합 폴리웹타이드에 대한 링커에서 사용될 수 있다.

[0248] 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 함께 융합된 TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 폴리웹타이드를 제공한다. 예를 들어, 이러한 폴리웹타이드는 선택적으로 두 사슬 사이에 링커 (예를 들어, 웹타이드 링커)를 가지고, α 사슬 및 β 사슬, 또는 β 사슬 및 α 사슬을 순서대로 포함할 수 있다. 예를 들어, 퓨린 및/또는 2A 절단 부위 (예를 들어, 표 7에서의 서열 중 하나), 또는 이들의 조합이 α/β 융합 폴리웹타이드에 대한 링커에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 융합 폴리웹타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 α 사슬, 퓨린 절단 부위, 2A 절단 부위, 및 TCR의 β 사슬을 포함할 수 있다. TCR0078에 대한 예시적인 α 사슬-퓨린-P2A- β 사슬 융합 TCR 서열은 서열번호: 268 및 269를 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리웹타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 β 사슬, 퓨린 절단 부위, 2A 요소, 및 TCR의 α 사슬을 포함한다. 예시적인 β 사슬-퓨린-P2A- α 사슬 융합 TCR 서열은 서열번호: 265 (TCR0080 경우), 266 (TCR0078 경우), 및 267 (TCR0078 경우)을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리웹타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 α 사슬, 2A 절단 부위, 및 TCR의 β 사슬을 포함한다. TCR0078에 대한 예시적인 α 사슬-P2A- β 사슬 융합 TCR 서열은 서열번호: 270 및 271을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리웹타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 β 사슬, 2A 요소, 및 TCR의 α 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리웹타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 β 사슬, 퓨린 절단 부위, 및 TCR의 β 사슬을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리웹타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 β 사슬, 퓨린 요소, 및 TCR의 α 사슬을 포함한다. 예시적인 β 사슬-P2A- α 사슬 융합 TCR 서열은 서열번호: 83 (TCR0078 경우), 91 (TCR0080 경우), 및 92 (TCR0086 경우)를 포함한다.

5.3 T 세포 수용체를 제시하는 세포

[0249] 다른 양태에서, 본 개시내용은 세포 표면 상에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 포유동물 세포 (예를 들어, 조작된 포유동물 세포) 또는 이들의 모집단을 제공한다. 임의의 포유동물 세포가 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하기 위해 사용될 수 있다. 어떤 구현예에서, 포유동물 세포는 CD3 (예를 들어, CD3 γ 사슬, CD3 δ 사슬, 및 2개 CD3 ϵ 사슬)을 발현한다. 어떤 구현예에서, 포유동물 세포는 인간 세포이다. 세포 표면 TCR은 MLL 폴리웹타이드 (예를 들어, MLL 포스포웹타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드)를 발현하는 종양 세포에 대해 이들 효과기 세포를 표적화할 수 있고, 그것에 의해 종양 세포의 사멸을 촉진할 수 있기 때문에, 세포 면역계의 효과기 세포가 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는데 특히 유용하다. 따라서, 어떤 구현예에서, 포유동물 세포는 림프구 (예를 들어, 인간 림프구), 예컨대 T 세포 또는 자연 살해 (NK) 세포이다. 어떤 구현예에서, 림프구는 T 세포이다. 임의의 발달 단계에서의 임의의 T 세포가 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, T 세포는 CD8⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 헬퍼 T 세포 (예를 들어, Th1 또는 Th2 세포), CD4/CD8 이중 양성 T 세포, 종양 침윤하는 T 세포, 흉선세포, 메모리 T 세포, 미접촉 T 세포, 및 자연 살해 T 세포, 예를 들어, 불변 자연 살해 T 세포로 구성된 군으로부터 선택된다. 세포 면역계의 전구체 세포 (예를 들어, T 림프구의 전구체)가 또한 이들 세포가 효과기 세포로 분화, 발전, 또는 성숙할 수 있기 때문에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는데 유용하다. 따라서, 어떤 구현예에서, 포유동물 세포는 만능 줄기 세포 (예를 들어, 배아 줄기 세포, 유도 만능 줄기 세포), 조혈 줄기 세포, 또는 림프구 선조 세포이다. 어떤 구현예에서, 조혈 줄기 세포 또는 림프구 선조 세포는, 예를 들어, 골수, 텃줄 혈액, 또는 말초 혈액으로부터 단리되고 및/또는 풍부하게 된다.

[0250] 세포는, 비제한적으로, 종양, 혈액, 골수, 림프절, 가슴샘, 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 분리반출법 생성물을 비롯한, 수많은 공급원으로부터 수득될 수 있다. 어떤 구현예에서, 세포는 기능성 T 세포를 대상체에 남기는 치료에 이어 직접적으로 환자로부터 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는

약물로 치료한 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 동안 치료 직후, 수득된 T 세포의 품질이 최적일 수 있거나 생체외 팽창을 위한 그것의 능력을 개선될 수 있음이 관측되었다. 마찬가지로, 본 명세서에서 기재된 방법을 사용한 생체외 조작이 이어서, 이들 세포는 향상된 생착 및 생체내 팽창에 바람직한 상태일 수 있다. 따라서, 어떤 구현예에서, 세포는 이 회복 단계 동안, 혈액, 골수, 림프절, 가슴샘, 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 분리반출법 생성물로부터 수집된다.

[0252] 어떤 구현예에서, 포유동물 세포는 세포 표면 상에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 세포의 모집단이다. 세포의 모집단은 이종이거나 또는 균질할 수 있다. 어떤 구현예에서, 모집단의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5%, 또는 99.9%)는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포이다. 어떤 구현예에서, 모집단은 모집단의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5%, 또는 99.9%)가 균질한 경우 실질적으로 순수하다. 어떤 구현예에서, 모집단은 이종이고 혼합된 세포의 모집단을 포함한다 (예를 들어, 세포는 상이한 세포 유형, 발달 단계, 기원을 가지고, 상이한 방법에 의해 단리, 정제, 또는 풍부화되고, 상이한 제제로 자극되고, 및/또는 상이한 방법에 의해 조작된다). 어떤 구현예에서, 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) (예를 들어, 인간 PBMC)의 모집단이다.

[0253] 세포의 모집단은 필요에 따라 풍부화 또는 정제될 수 있다. 어떤 구현예에서, 조절 T 세포 (예를 들어, CD25⁺ T 세포)는, 예를 들어, 비드, 입자, 또는 세포와 같은 표면에 접합된 항-CD25 항체를 사용함에 의해 모집단으로부터 감소된다. 어떤 구현예에서, 항-CD25 항체는 형광 염료 (예를 들어, 형광-활성화된 세포 분류에 사용하는 경우)에 접합된다. 어떤 구현예에서, 체크포인트 수용체를 발현하는 세포 (예를 들어, CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, VISTA, BTLA, TIGIT, CD137, 또는 CEACAM1)는, 예를 들어, 비드, 입자, 또는 세포와 같은 표면에 접합된 체크포인트 수용체에 특이적으로 결합하는 항체를 사용함에 의해 모집단으로부터 감소된다. 어떤 구현예에서, T 세포 모집단은 이것이 IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-13, 그란자임 (예를 들어, 그란자임 B), 및 페르포린, 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어, 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하도록 선택될 수 있다. 이러한 별현을 결정하는 방법은, 예를 들어 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, PCT 공개 번호: WO 2013/126712에 기재되어 있다.

[0254] 세포는 생체외 자극되어 생존력, 증식, 및/또는 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 유도는 임의의 정의된 항원을 포함하지 않고, 따라서 항원 반응성에 관하여 다클론성인 세포 모집단을 제공한다. 어떤 구현예에서, 세포는 TCR/CD3 복합체-연관된 신호 (예를 들어, 항-CD3 항체)를 유도하거나 활성화시키는 제1 제제와 접촉된다. 어떤 구현예에서, 세포는 T 세포 표면 상에 부속 분자 (예를 들어, CD28 또는 항-CD28 항체의 리간드)를 자극하는 제2 제제와 접촉된다. 어떤 구현예에서, 세포는 CD3 및 CD28 둘 모두와 상호작용하는 분자 또는 복합체와 접촉되고, 여기서 상기 분자 또는 복합체는 (예를 들어, 비드, 입자, 또는 세포) 표면 상에 제시될 수 있다. 어떤 구현예에서, 세포는 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 제시하는 (예를 들어, 비드, 입자, 또는 세포) 표면과 접촉된다. 어떤 구현예에서, 세포는 T 세포 생존력, 증식, 및/또는 활성을 증가시키기 위해 세포 표면 수용체에 결합하는 하나 이상의 제제 (예를 들어, IL-2 또는 IL-7)와 접촉된다. 어떤 구현예에서, 세포는 식물성 혈구응집소와 접촉된다. 어떤 구현예에서, 세포는 하나 이상의 세포내 신호 예컨대 Ca²⁺ 방출 (예를 들어, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 및/또는 아이오노마이신)을 자극하는 제제와 접촉된다. 대안적으로, 유도는 세포 표면 상에 제시된 TCR에 결합하는 웨타이드 (예를 들어, MLL 폴리웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드))를 포함하는 항원을 포함할 수 있고, 따라서 항원 반응성에 관하여 풍부한 (예를 들어, 단클론성) 세포 모집단을 제공한다. 항원은 웨타이드와 복합체인 MHC 분자 (예를 들어, HLA 분자)를 더 포함할 수 있다. 항원은 가용성 형태로 제시될 수 있거나, 막에 결합하거나, 또는 표면 상에 제시될 수 있다. 상기에 기재된 바와 같은 제제는 임의의 조합으로 사용될 수 있고, 동시에 또는 순차적으로 효과기 세포 또는 이들의 전구체와 접촉될 수 있다. 접촉은 세포가 증가된 생존력, 증식, 및/또는 활성의 상태에서 유지할 수 있는 동안 종결될 수 있다. 장시간에 걸쳐 T 세포의 지속된 증식은 최초 T 세포 모집단에 비하여 세포의 수에서 다중-배수 증가를 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 활성화는 최적의 생물학적 활성 및 생존을 위해 T 세포의 컨디셔닝을 가능하게 하는, 생체에너지 연료 공급원의 제공을 통해 대사 체력을 증진시키기 위해 수행될 수 있다.

[0255] 어떤 구현예에서, 포유동물 세포 (예를 들어, 림프구)는 세포 안으로 도입된 이식유전자로부터 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하고 세포 표면 상에 TCR을 제시한다. TCR은 세포 표면 상에 구성적으로 표시될 수 있다. 대안적으로, 세포는 TCR의 조건적 발현 및/또는 디스플레이가 가능할 수 있다. 예를 들어, TCR의 발현 또는 디스플레이에는 외인성 자극 또는 세포 분화에 의해 유도될 수 있다. 어떤 구현예에서, 이식유전자는 TCR α 사슬 및/또

는 β 사슬, 또는 이의 단편 (예를 들어, $V\alpha$, $V\beta$, CDR3 α 및/또는 CDR3 β)을 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 이식유전자는 외인성 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)에 작동 가능하게 연결된다. 어떤 구현예에서, 이식유전자는 그것의 고유한 유전자 좌위에서가 아닌 내인성 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)에 작동 가능하게 연결된다 (예를 들어, 벡터에 의해 도입된다). 어떤 구현예에서, 이식유전자는 (예를 들어, 고유한 유전자 좌위 안으로 이식유전자를 삽입함에 의해) 그것의 고유한 유전자 좌위에서 내인성 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)에 작동 가능하게 연결된다.

[0256] 어떤 구현예에서, 이식유전자는 숙주세포 게놈 안으로 통합된 DNA이고, 여기서 상기 통합은 DNA의 부위-특이적 인 통합 (예를 들어, 상동성 재조합) 또는 랜덤 삽입을 통해 발생한다. 어떤 구현예에서, 이식유전자는 (예를 들어, 비-통합 바이러스 게놈 또는 에피솜 DNA로 유지된) 숙주세포 게놈 안으로 통합되지 않은 DNA이다. 어떤 구현예에서, 이식유전자는 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하도록 전사 및/또는 번역될 수 있는 폴리뉴클레오타이드 (비제한적으로 DNA, RNA, 변형된 DNA, 및 변형된 RNA를 포함함)이다. 어떤 구현예에서, 이식유전자는 5' 말단 상에 캡 및/또는 3' 말단 상에 폴리(A) 테일을 갖는 RNA이고, 여기서 상기 캡 및 폴리(A) 테일은 리보솜 결합, 번역의 개시 및 세포에서 RNA의 안정성을 조절할 수 있다.

[0257] 어떤 구현예에서, 이식유전자는 제1 및 제2 서열, TCR α 사슬 또는 이의 단편 (예를 들어, $V\alpha$ 또는 CDR3 α)을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 서열, 및 TCR β 사슬 또는 이의 단편 (예를 들어, $V\beta$ 또는 CDR3 β)을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 제1 및 제2 서열 각각은 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)에 작동 가능하게 연결된다. 어떤 구현예에서, 제1 및 제2 서열은 상이한 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, DNA, RNA, 변형된 DNA, 또는 변형된 RNA) 분자에 있다. 어떤 구현예에서, 이식유전자의 제1 및 제2 서열은 동일한 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, DNA, RNA, 변형된 DNA, 또는 변형된 RNA) 분자에 있다. 어떤 구현예에서, 제1 및 제2 서열은 2개의 별개의 폴리펩타이드 (예를 들어, 내부 리보솜 유입 부위 (IRES), 자기-절단 웹타이드 (예를 들어, 2A 웹타이드), 또는 세포내 또는 세포외 프로테아제에 의해 인식된 웹타이드 서열)의 생산을 촉진하는 링커 서열에 의해 작동 가능하게 연결된다. 어떤 구현예에서, 제1 및 제2 서열은 독립적으로 전사 및/또는 번역될 수 있다. 어떤 구현예에서, 제1 및 제2 서열 각각은 숙주세포 게놈 안으로 통합된다. 어떤 구현예에서, 제1 및 제2 서열 각각은 숙주세포 게놈의 상이한 영역 안으로 통합된다.

[0258] 대안적으로, 어떤 구현예에서, 세포는 TCR을 발현하지 않지만, 대신 TCR을 화학적 수단에 의해 또는 세포 표면 항원에 TCR의 결합에 의해 세포의 외부 표면에 부착시킨다. 따라서, 어떤 구현예에서, TCR은 세포 표면 항원에 결합하는 결합 모이어 티에 연결된다. 임의의 유형의 결합 모이어티는 본 명세서에 개시된 TCR에 (공유적으로 또는 비-공유적으로) 연결될 수 있다. 어떤 구현예에서, TCR은 세포의 세포 표면 항원 (예를 들어, 림프구)에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 (화학적으로 또는 유전자적으로) 융합된다.

[0259] 어떤 구현예에서, 세포는 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 다량체화 (예를 들어, 이량체화 또는 올리고머화) 영역 및 세포사-유도 영역을 포함하는 키메라 폴리펩타이드이고, 여기서 상기 세포사-유도 영역은 다량체화에 의해 활성화된다. 어떤 구현예에서, 세포사-유도 영역은 프로테아제 활성을 갖는 카스파제 (예를 들어, 카스파제-9)의 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 세포사-유도 영역은 전장 인간 카스파제-9 폴리펩타이드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 세포사-유도 영역은 절단된 인간 카스파제-9 폴리펩타이드를 포함한다 (예를 들어, 여기서 상기 카스파제-9의 CARD 도메인은 결실된다).

[0260] 어떤 구현예에서, 세포는 T 세포 활성화를 유도할 수 있는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는, 예를 들어, 본 명세서에 전체적으로 참고로 편입된, PCT 공개 번호 WO 2015/123527에 기재된 바와 같은 유도성 키메라 자극 분자이다. 어떤 구현예에서, 폴리펩타이드는 다량체화 (예를 들어, 이량체화 또는 올리고머화) 영역을 포함하고, 여기서 상기 폴리펩타이드는 다량체화 시 T 세포 활성화를 유도한다.

[0261] 예를 들어, 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드 또는 T 세포 활성화를 유도할 수 있는 폴리펩타이드에 존재하는 다량체화 영역은 리간드 (예를 들어, 합성 리간드)에 결합 시 다량체화하는 리간드-결합 도메인을 포함할 수 있다. 리간드는 2 또는 그 초과 결합 부위를 가질 수 있고, 각각의 결합 부위는 키메라 폴리펩타이드의 리간드-결합 도메인에 결합할 수 있다. 어떤 구현예에서, 리간드는 2개의 결합 부위를 가지고 키메라 폴리펩타이드의 이량체화를 유도할 수 있다. 다양한 합성 리간드 및 상응하는 리간드-결합 도메인이 이용될 수 있다. 예를

들어, 다량체 (예를 들어, 이량체성) FK506이 FK506 결합 단백질 (FKBP; 예를 들어, FKBP12 또는 그것의 변이체)을 다량체화하기 위해 사용될 수 있고; 다량체 (예를 들어, 이량체성) 사이클로스포린 A는 사이클로필린 수용체를 다량체화하기 위해 사용될 수 있고; 다량체 (예를 들어, 이량체성) 에스트로겐은 에스트로겐 수용체를 다량체화하기 위해 사용될 수 있고; 다량체 (예를 들어, 이량체성) 글루코코르티코이드는 글루코코르티코이드 수용체를 다량체화하기 위해 사용될 수 있고; 다량체 (예를 들어, 이량체성) 테트라사이클린은 테트라사이클린 수용체를 다량체화하기 위해 사용될 수 있고; 다량체 (예를 들어, 이량체성) 비타민 D는 비타민 D 수용체를 다량체화하기 위해 사용될 수 있다. 리간드-결합 도메인은 작제물의 특성 및 리간드의 선택에 의존하여 세포 막에 대해 내부 또는 외부일 수 있다. 리간드 및 상응하는 리간드-결합 도메인의 비-제한적인 예는 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 번호 9,089,520; Kopytek, S. J., et al., *Chemistry & Biology* 7:313-321 (2000); Gestwicki, J. E., et al., *Combinatorial Chem. & High Throughput Screening* 10:667-675 (2007); Clackson T *Chem Biol Drug Des* 67:440-2 (2006); 및 Schreiber, et al., *Chemical Biology From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design* (Wiley, 2007), 이들의 내용은 그것의 전체로 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0262] 어떤 구현예에서, 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드는 FKBP12 폴리펩타이드를 포함하는 키메라 폴리펩타이드 및 전장 또는 절단된 카스파제-9 (예를 들어, 인간 카스파제-9) 폴리펩타이드이다. 어떤 구현예에서, FKBP12 폴리펩타이드는 위치 36에 발린을 포함한다. 어떤 구현예에서, FKBP12 폴리펩타이드는 서열번호: 94로 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, FKBP12 다량체화를 유도할 수 있는 리간드는 AP1903 (CAS 등록번호: 195514-63-7; 분자식: C78H98N4020; 분자량: 1411.65)이다. 어떤 구현예에서, 리간드는 AP20187 또는 AP20187 유사체 (예를 들어, AP1510)이다. 어떤 구현예에서, 카스파제-9 폴리펩타이드는 서열번호: 95로 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

표 6. FKBP12 및 카스파제-9 서열.

서열번호:	설명	아미노산 서열
94	FKBP12	GVQVETISPGDGRTPKRGQTCVHVTGMLEDGKKVDS SRDRNKPFKMLGKQEVRGWEVGVAQMSVGQRALKTI SPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE
95	카스파제-9	GFDVGVALESLRGNADLAYILSMEPCGHCLIINNNFCR ESGLRTRTGSNIDCEKLRRLFSSLHFMVEVKGDLTAKKM VLALLELAQQDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPGAV YGTGCPVSEKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGE QKDHGFEVASTSPEDESPGSNPEPDATPFQEGLRTFDQL DAISSLPTPSDIFVSYSTFPGFVSWRDPKSGSWYVETLDDI FEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYKQMPGCFNFLR KKLFFKTS

[0263] [0264] 어떤 구현예에서, 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)에 작동가능하게 연결된다. 폴리뉴클레오타이드는 숙주세포 계놈 안으로 통합될 수 있다. 대안적으로, 폴리뉴클레오타이드는 비-통합 바이러스 계놈 또는 에피솜 DNA로 유지될 수 있다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 2개의 별개의 폴리펩타이드 (예를 들어, 내부 리보솜 유입 부위 (IRES), 자기-절단 웨بت아이드 (예를 들어, 2A 웨بت아이드), 또는 세포내 또는 세포외 프로테아제에 의해 인식된 웨بت아이드 서열)의 생산을 촉진하는 링커 서열에 의해 TCR을 인코딩하는 제1 및/또는 제2 서열에 작동가능하게 연결된다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 제1 및/또는 제2 서열로부터 독립적으로 전사 및/또는 번역된다.

[0265] 어떤 구현예에서, 세포는 용액에 제공된다. 어떤 구현예에서, 세포는 (예를 들어, 액체 질소 저장 탱크에서) -80°C 이하에서 동결보존된다. 동결보존의 방법은, 예를 들어, 그것의 전체로 본 명세서에 참고로 편입된 미국 특허 번호: 5,580,714 및 6,740,484에서 기재된 바와 같이, 당업계에서 잘 알려져 있다. 동결보존된 세포는 해동함에 의해 회수될 수 있고, 상기에 기재된 바와 같은 임의의 TCR의 단리, 정제, 강화, 자극, 및 디스플레이가 동결보존 이전 또는 회수 후에 수행될 수 있다.

5.4 사용 방법

[0266] 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포 (예를 들어, 이종성 및/또는 재조합 핵산을 포함하는 세포), 또는 약제학적 조성물을 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. MLL 웨بت아이드 (예를 들어, MLL 포스포웨بت아이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨بت아이드)에 대한 TCR의 표적화로부터 유익할 수 있는 대상체에서의 임의의 질환 또는 장애는 본 명세

서에 개시된 TCR을 사용하여 치료될 수 있다. 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 및 약제학적 조성물은 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체, 예를 들어, MLL 포스포웨타이드를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체, 예를 들어, EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702 또는 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702)를 나타내는 종양에 대해 면역을 유도하는데 특히 유용하고, 따라서 MLL-양성 암 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드-양성 암)이 있는 대상체에 대한 면역요법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)에 반응하여 세포-매개된 면역을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같이 유효량의 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같이 유효량의 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0268] 어떤 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같이 유효량의 세포 또는 이들의 모집단을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구현예에서, 세포는 세포 표면 상에 본 명세서에서 개시된 바와 같이 TCR을 구성적으로 나타내도록 조작된다. 어떤 구현예에서, 세포는 유도 사전에 반응하여 세포 표면 상에 본 명세서에서 개시된 바와 같이 TCR을 조건적으로 나타내도록 조작된다. 이 유도 사전은 세포의 투여 이전, 동시에, 또는 후에 투여된 외인성 제제에 의한 자극일 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 유도 사전은 대상체에서 세포, 조직, 또는 병변에 의한 자극일 수 있다.

[0269] 어떤 구현예에서, 세포는 리간드-결합 다량체화 (예를 들어, 이량체화 또는 올리고머화) 영역 및 세포사-유도 영역을 포함하는 키메라 폴리웨타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함하고, 본 방법은 다량체화 영역의 리간드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 키메라 폴리웨타이드는 FKB12 폴리웨타이드 및 카스파제-9 (예를 들어, 인간 카스파제-9) 폴리웨타이드를 포함하고, 본 방법은 FKB12 리간드 (예를 들어, AP1903)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, FKB12 리간드는 질환 개선의 조짐 (예를 들어, 암의 수축, 암 마커의 감소, 및/또는 암 증상의 개선)을 관찰한 후 또는 불내성 부작용 (예를 들어, 고수준의 염증성 사이토카인, 및/또는 숙주에 의한 투여된 세포의 거부)을 확인한 후 투여된다.

[0270] 상기에 개시된 바와 같이, 대상체에게 투여된 세포는 자가 또는 동종이계일 수 있다. 어떤 구현예에서, 자가 세포는 암 치료에 이어서 환자로부터 직접적으로 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물로 치료한 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 동안 치료 직후, 수득된 T 세포의 품질이 최적일 수 있거나 생체외 팽창을 위한 그것의 능력을 개선될 수 있음이 관측되었다. 마찬가지로, 본 명세서에서 기재된 방법을 사용한 생체외 조작이 이어서, 이를 세포는 향상된 생착 및 생체내 팽창에 바람직한 상태일 수 있다. 따라서, 어떤 구현예에서, 세포는 이 회복 단계 동안, 혈액, 골수, 럼프절, 가슴샘, 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 분리반출법 생성물로부터 수집된다. 또한, 특정 양태에서, 동원 및 컨디셔닝 레지멘이 사용되어 대상체에서 특정 세포 유형의 재모집단, 재순환, 재생, 및/또는 팽창이 특히 요법 후 정의된 시간 범위 동안 양호한 조건을 만든다. 동원화제는 CXCL12-상호작용 혜파린류, GM-CSF, G-CSF (예를 들어, 비변형, 당화, 또는 폐길화됨), IL-2 (예를 들어, 비변형, 당화, 또는 폐길화됨), CXCR4 길항제 (예를 들어, 플레리사포르), 인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 길항제 (예를 들어, BI05192), 사이클로포스파마이드, 5-플루오로우라실, 시스플라틴, 에토포시드, 이포스파마이드, 사이타라빈, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0271] 이용되는 세포의 수는 세포의 수명, 사용될 프로토콜 (예를 들어, 투여의 횟수), 세포의 중식 능력, 재조합 작제물의 안정성 및 기타 동종의 것을 포함하는 다수의 상황에 따라 달라질 것이다. 어떤 구현예에서, 세포는 분산물로서 적용되며, 일반적으로 관심 있는 부위 또는 그 근처에 주입된다. 세포는 임의의 생리학적으로 허용 가능한 배지로 투여될 수 있다.

[0272] 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물로 치료될 수 있는 암은 MLL을 발현하는 임의의 종양 (예를 들어, 세포 표면 상에 MLL 포스포웨타이드/MHC 복합체를 나타내는 임의의 종양)일 수 있다. MLL을 발현하는 종양 (예를 들어, 세포 표면 상에 MLL 포스포웨타이드/MHC 복합체를 나타내는 종양)의 예는, 예를 들어, Cobbold et al., Sci Transl Med. 2013 Sep 18;5(203):203ra125; Rao et al., Nat Rev Cancer. 2015 Jun;15(6):334-46; Li et al., Exp Hematol. 2014 Dec;42(12):995-1012; 및 Kriktsov et al., Nat Rev Cancer. 2007 Nov;7(11):823-33에 개시되어 있고, 이를 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0273]

어떤 구현예에서, 상기 암은 백혈병 (예를 들어, 혼합 계통 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 또는 만성 골수성 백혈병), 폐포 횡문근육종, 골암, 뇌암 (예를 들어, 교모세포 종), 유방암, 항문, 항문관, 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암 (예를 들어, 간내 담관세포 암), 관절의 암, 목, 담낭, 또는 흉막의 암, 코, 비강, 또는 중이의 암, 구강 암, 외음부 암, 골수종 (예를 들어, 만성 골수성 암), 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암종. 호지킨 림프종, 하인두 암, 신장암, 후두 암, 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암), 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두 암, 비-호지킨 림프종, 난소암, 췌장 암, 복막, 망, 및 장간막 암, 인두 암, 전립선암, 직장암, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC)), 위암, 소장 암, 연조직 암, 위암, 암종, 육종 (예를 들어, 활막 육종, 횡문근육종), 고환암, 갑상선암, 두경부 암, 요관 암, 및 비뇨기 방광암이다. 어떤 구현예에서, 상기 암은 흑색종, 유방암, 폐암, 전립선암, 갑상선암, 난소암, 또는 활막 육종이다. 일 구현예에서, 상기 암은 활막 육종 또는 지방육종 (예를 들어, 점액성/원형 세포 지방육종)이다.

[0274]

어떤 구현예에서, 이를 방법은 대상체에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제, 방사선요법, 또는 체크포인트 표적 치료제이다. 어떤 구현예에서, 화학치료제는 저메틸화제 (예를 들어, 아자시티딘)이다. 어떤 구현예에서, 체크포인트 표적 치료제는 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 VISTA 항체, 길항제 CD96 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 효능제 항-GITR 항체, 및 효능제 항-OX40 항체로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0275]

어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체가 본 명세서에 개시된 방법에 사용된다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된, BMS-936558 또는 MDX1106으로도 알려져 있는, 니볼루맙이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Merck & Co에 의해 개발된, 람브롤리주맙 또는 MK-3475로도 알려져 있는, 웨브롤리주맙이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 CureTech에 의해 개발된, CT-011로도 알려져 있는, 피딜리주맙이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Medimmune에 의해 개발된, AMP-514로도 알려져 있는 MEDI0680이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Novartis Pharmaceuticals에 의해 개발된, PDR001이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Regeneron Pharmaceuticals에 의해 개발된, REGN2810이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Pfizer에 의해 개발된, PF-06801591이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BeiGene에 의해 개발된, BGB-A317이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 AnaptysBio 및 Tesaro에 의해 개발된, TSR-042이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-1 항체는 Hengrui에 의해 개발된, SHR-1210이다.

[0276]

본 명세서에 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-PD-1 항체의 추가의 비-제한적인 예는, 그것의 전체로 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 편입된, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 6,808,710; 미국 특허 번호 7,332,582; 미국 특허 번호 7,488,802; 미국 특허 번호 8,008,449; 미국 특허 번호 8,114,845; 미국 특허 번호 8,168,757; 미국 특허 번호 8,354,509; 미국 특허 번호 8,686,119; 미국 특허 번호 8,735,553; 미국 특허 번호 8,747,847; 미국 특허 번호 8,779,105; 미국 특허 번호 8,927,697; 미국 특허 번호 8,993,731; 미국 특허 번호 9,102,727; 미국 특허 번호 9,205,148; 미국 공개 번호 US 2013/0202623 A1; 미국 공개 번호 US 2013/0291136 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0044738 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0356363 A1; 미국 공개 번호 US 2016/0075783 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2013/033091 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/036394 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/179664 A2; PCT 공개 번호 WO 2014/209804 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/206107 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/058573 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/085847 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/200119 A1; PCT 공개 번호 WO 2016/015685 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2016/020856 A1.

[0277]

어떤 구현예에서, 항-PD-L1 항체가 본 명세서에 개시된 방법에 사용된다. 어떤 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Genentech에 의해 개발된, 아테졸리주맙이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 AstraZeneca, Celgene 및 Medimmune에 의해 개발된, 더발루맙이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Merck Serono 및 Pfizer에 의해 개발된, MSB0010718C로도 알려져 있는, 아벨루맙이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된, MDX-1105이다. 어떤 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 Amplimmune 및 GSK에 의해 개발된, AMP-224이다.

[0278]

본 명세서에 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체의 비-제한적인 예는, 그것의 전체로 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 편입된, 하기 특허 및 특허 출원에서 개시되어 있다: 미국 특허 번호 7,943,743; 미국 특허 번호 8,168,179; 미국 특허 번호 8,217,149; 미국 특허 번호 8,552,154; 미국 특허 번호 8,779,108; 미국 특허 번호 8,981,063; 미국 특허 번호 9,175,082; 미국 공개 번호 US 2010/0203056 A1; 미국 공개 번호 US 2003/0232323 A1; 미국 공개 번호 US 2013/0323249 A1; 미국 공개 번호 US 2014/0341917 A1; 미국 공개 번

호 US 2014/0044738 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0203580 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0225483 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0346208 A1; 미국 공개 번호 US 2015/0355184 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2014/100079 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/022758 A1; PCT 공개 번호 WO 2014/055897 A2; PCT 공개 번호 WO 2015/061668 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/109124 A1; PCT 공개 번호 WO 2015/195163 A1; PCT 공개 번호 WO 2016/000619 A1; 및 PCT 공개 번호 WO 2016/030350 A1.

[0279] 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물은 면역조절 효소(들) 예컨대IDO(인돌아민-(2,3)-디옥시게나제) 및/또는 TDO(트립토판 2,3-디옥시게나제)를 표적화하는 화합물과 조합하여 대상체에게 투여된다. 어떤 구현예에서, 이러한 화합물은 에파카도스타트(Incyte Corp; 예를 들어, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, PCT 공개 번호 WO 2010/005958 참고), F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics), 및 NLG919(NewLink Genetics)로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 화합물은 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 F001287이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 인독시모드이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 NLG919이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물은 암을 치료하기 위해 IDO 억제제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 암을 치료는데 사용하기 위한 본 명세서에서 기재된 바와 같은 IDO 억제제는 약제학적 조성물의 고형 투약 형태 예컨대 정제, 알약 또는 캡슐에 존재하고, 여기서 상기 약제학적 조성물은 IDO 억제제 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 이와 같이, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 IDO 억제제는 별개 투약 형태로 별도로, 순차적으로, 또는 동반하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 세포, 또는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고, IDO 억제제는 경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트(Incyte Corporation), F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics), 및 NLG919(NewLink Genetics)로 구성된 군으로부터 선택된다. 에파카도스타트는, 전체적으로 모든 목적을 위해 참고로 본 명세서에 편입된, PCT 공개 번호 WO 2010/005958에 기재되어 있다. 일 구현예에서, 억제제는 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 F001287이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 인독시모드이다. 또 다른 구현예에서, 억제제는 NLG919이다.

[0280] 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물은 백신과 조합 대상체에게 투여된다. 백신은, 예를 들어, 웨타이드 백신, DNA 백신, 또는 RNA 백신일 수 있다. 어떤 구현예에서, 백신은 열충격 단백질 기반 종양 백신 또는 열충격 단백질 기반 병원체 백신이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물은 열충격 단백질 기반 종양-백신과 조합하여 대상체에게 투여된다. 열충격 단백질(HSP)은 모든 종에 걸쳐 도처에서 발견되는 고도로 보존된 단백질의 계열이다. 그것의 발현은 독소에 노출, 산화적 스트레스, 또는 글루코스 박탈을 포함하는, 열충격 또는 다른 형태의 스트레스의 결과로 훨씬 높은 수준으로 강력하게 유도될 수 있다. 5가지 계열이 분자량에 따라 분류되었다: HSP-110, -90, -70, -60 및 -28. HSP는 T 세포 활성화로 이어지는, 항원 제시 세포(APC) 예컨대 대식세포 및 수지상 세포(DC)에서 교차-제시 경로를 통해 면역원성 웨타이드를 전달한다. HSP는 종양 특이적 면역을 유도할 수 있는 복합체를 형성하는 종양-연관된 항원성 웨타이드의 차폐론 캐리어로 기능한다. 죽어가는 종양 세포로부터 방출 시, HSP-항원 복합체는 항원-제시 세포(APC)에 의해 흡수되고, 여기서 항원은 항종양 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 활성화로 이어지는 MHC 부류 I 및 부류 II 분자에 결합하는 웨타이드로 가공된다. 종양 제제로부터 유래된 HSP 복합체에 의해 유발된 면역은 구체적으로 각각의 대상체의 암에 의해 발현되는 독특한 항원성 웨타이드 래퍼토리에 대해 지향된다.

[0281] 열충격 단백질 웨타이드 복합체(HSPPC)는 항원성 웨타이드와 비-공유적으로 복합체화된 열충격 단백질로 구성되는 단백질 웨타이드 복합체이다. HSPPC는 선천적 및 적응성 면역 반응 둘 모두를 유도한다. 특정 구현예에서, 항원성 웨타이드(들)는 치료되어 지는 암에 대해 항원성을 나타낸다. HSPPC는 막 수용체(주로 CD91)를 통한 APC에 의해 또는 톤-유사 수용체에 결합함에 의해 효과적으로 포착된다. HSPPC 내재화는 천연 살해 세포(NK), 단핵구, 및 Th1 및 Th-2-매개된 면역 반응의 활성화로 이어지는, 케모카인 및 사이토카인 생산으로 APC의 기능성 성숙을 초래한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 방법에서 사용된 HSPPC는 항원성 웨타이드로 복합체화된 스트레스 단백질의 hsp60, hsp70, 또는 hsp90 계열로부터 하나 이상의 열충격 단백질을 포함한다. 어떤 구현예에서, HSPPC는 hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, gp96, 칼레티콜린, 또는 이들의 2종 이상의 조합을 포함한다.

[0282] 특정 구현예에서, 열충격 단백질 웨타이드 복합체(HSPPC)는 재조합 열충격 단백질(예를 들어, hsp70 또는 hsc70) 또는 재조합 항원성 웨타이드와 복합체화된 이들의 웨타이드-결합 도메인을 포함한다. 재조합 열충격 단백질은, 예를 들어, 그 각각이 본 명세서에 전체적으로 참고로 편입된, Dworoniczak and Mirault, Nucleic Acids Res. 15:5181-5197 (1987) 및 유전자은행 기탁 번호 P11142 및/또는 Y00371에서 기재된 바와 같은 인간

hsc70 서열을 사용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 어떤 구현예에서, Hsp70 서열은 그 각각이 본 명세서에 전체적으로 참고로 편입된, Hunt and Morimoto Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82 (19), 6455-6459 (1985) 및 유전자은행 기탁 번호 PODMV8 및/또는 M11717에 기재된 바와 같다. 항원성 펩타이드는 또한 당해 분야에서 알려진 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0283] 어떤 구현예에서, 항원성 펩타이드는 변형된 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 변형된 아미노산은 번역후 변형을 포함한다. 어떤 구현예에서, 변형된 아미노산은 번역후 변형의 모방체를 포함한다. 어떤 구현예에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민 상에 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys, 또는 His이다. 어떤 구현예에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민 상에 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys, 또는 His 아미노산의 모방체이다.

[0284] 특정 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물은 암을 치료하기 위해 열충격 단백질 펩타이드 복합체 (HSPPC), 예를 들어, 열충격 단백질 펩타이드 복합체-96 (HSPPC-96)과 조합하여 대상체에게 투여된다. HSPPC-96은 항원성 펩타이드에 대해 복합체화된, 96 kDa 열충격 단백질 (Hsp), gp96을 포함한다. HSPPC-96은 대상체의 종양으로부터 제조된 암 면역요법이고 암의 항원성 "지문"을 함유한다. 어떤 구현예에서, 이 지문은 특정 대상체의 특정 암 세포 및 백신의 주사가 특정 암 지문을 갖는 임의의 세포를 인식하고 공격하도록 대상체의 면역계를 자극하도록 의도된다는 점에서만 존재하는 독특한 항원을 함유한다.

[0285] 어떤 구현예에서, HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96은 대상체의 종양 조직으로부터 생산된다. 특정 구현예에서, HSPPC (예를 들어, HSPPC-96)는 치료되어 지는 유형의 암 또는 이들의 전이의 종양으로부터 생산된다. 또 다른 특정 구현예에서, HSPPC (예를 들어, HSPPC-96)는 치료되고 있는 대상체에 자가이다. 어떤 구현예에서, 종양 조직은 비-괴저성 종양 조직이다. 어떤 구현예에서, 적어도 1 그램 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 또는 적어도 10 그램)의 비-괴저성 종양 조직이 백신 레지멘을 생성하기 위해 사용된다. 어떤 구현예에서, 외과적 절제 후, 비-괴저성 종양 조직은 백신 제조에 사용하기 전에 냉동된다. 일부 구현예에서, HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96는 정제 기술에 의해 종양 조직으로부터 단리되고, 여과되고 주입가능한 백신으로 제조된다. 어떤 구현예에서, 6-12 용량의 HSPPC, 예를 들어, HSPCC-96이 대상체에 투여된다. 그와 같은 구현예에서, HSPPC, 예를 들어, HSPPC-96 용량은 처음 4 용량에 대해 매주 투여되고 그 다음 2-8 추가의 용량에 대해 격주로 투여될 수 있다.

[0286] 본 명세서에서 기재된 방법에 따라 사용될 수 있는 HSPPC의 추가의 예는, 그것의 전체로 본 명세서에 참고로 편입된, 하기 특히 및 특히 출원에서 개시되어 있다: 미국 특히 번호 6,391,306, 6,383,492, 6,403,095, 6,410,026, 6,436,404, 6,447,780, 6,447,781 및 6,610,659.

[0287] 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포, 또는 약제학적 조성물은 아쥬반트와 조합하여 대상체에게 투여된다. 다양한 아쥬반트가 치료 관점에 의존하여 사용될 수 있다. 적절한 아쥬반트의 비-제한적인 예는, 비제한적으로, 완전한 프로인트 아쥬반트 (CFA), 불완전한 프로인트 아쥬반트 (IFA), 몬타나이드 ISA (불완전한 세찌 아쥬반트), 리비 아쥬반트 시스템 (RAS), 타이터 맥스, 뮤라밀 펩타이드, 신텍스 아쥬반트 제형 (SAF), 명반 (알루미늄 하이드록사이드 및/또는 알루미늄 포스페이트), 알루미늄 염 아쥬반트, Gerbu[®] 아쥬반트, 니트로셀룰로스 흡수된 항원, 캡슐화된 또는 포획된 항원, 3 De-0-아실화된 모노포스포릴 지질 A (3 D-MPL), 면역자극성 올리고뉴클레오타이드, 톨-유사 수용체 (TLR) 리간드, 만난-결합 렉틴 (MBL) 리간드, STING 효능체, 면역-자극 복합체 예컨대 사포닌, Quil A, QS-21, QS-7, ISCO매트릭스, 및 기타를 포함한다. 다른 아쥬반트는 CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이중가닥 RNA 분자, 예컨대 폴리(A) 및 폴리(U)를 포함한다. 상기 아쥬반트의 조합이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 이를 모두가 그것의 전체로 참고로 본 명세서에 편입된, 미국 특히 번호 6,645,495; 7,029,678; 및 7,858,589 참고. 일 구현예에서, 본 명세서에서 사용된 아쥬반트는 QS-21 STIMULON이다.

[0288] 어떤 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 종양 미세환경 (TME)-컨디셔닝제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 어떤 구현예에서, TME-컨디셔닝제는 사이토카인 (예를 들어, 인터류킨-2, 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- γ , 종양 괴사 인자 슈퍼페밀리 일원 14 (TNFSF14))이다. 어떤 구현예에서, 사이토카인은 케모카인 (예를 들어, (C-C 모티프) 리간드 21 (CCL21) 및 C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10))이다. 어떤 구현예에서, TME-컨디셔닝제는 폐턴 인식 수용체 (PRR)의 효능체이다. 어떤 구현예에서, 효능체는 TLR9 (예를 들어, CpG)의 합성 효능체이다. 어떤 구현예에서, 효능체는 STING (예를 들어, cGAMP))의 합성 효능체이다.

[0289] TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물 및 추가의 치료제 (예를 들어,

화학치료제, 방사선요법, 체크포인트 표적 치료제,IDO 억제제, 백신, 아쥬반트, 및/또는 TME-컨디셔닝제)는 별개 투약 형태로 별도로, 순차적으로 또는 동반하여 투여될 수 있다. 일 구현예에서, TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고,IDO 억제제는 경구로 투여된다.

[0290] 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 다양한 경로에 의해 대상체에게 전달될 수 있다. 이들은, 비체한적으로, 비경구, 비강내, 기관내, 경구, 진피내, 국소, 근육내, 복강내, 경피, 정맥내, 종양내, 결막, 척추강내, 및 피하 경로를 포함한다. 예를 들어, 흡입기 또는 분무기, 및 분무로 사용하기 위한 에어로졸화제를 갖는 제형의 사용에 의해 이용될 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 정맥내로 전달된다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 피하로 전달된다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 종양내로 전달된다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 종양 배출 림프절 안으로 전달된다.

[0291] 증상의 치료 및/또는 예방에 효과적인 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물의 양은 질환의 특성에 의존할 것이고, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0292] 조성물에 이용되는 정확한 용량 또한 투여 경로, 및 이에 의해 야기된 감염 또는 질환의 중증도에 의존할 것이고, 종사자의 판단과 각각의 대상체의 상황에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 효과적인 용량은 또한 투여 수단, 표적 부위, 생리적 환자의 상태 (연령, 체중, 및 건강을 포함함), 환자가 인간인지 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약물, 또는 치료가 예방적인지 또는 치료적인지 여부에 따라 다양할 수 있다. 일반적으로, 환자는 인간이지만 형질전환 포유동물을 포함한 비-인간 포유동물이 또한 치료될 수 있다. 치료 투약량은 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 최적으로 적정된다.

[0293] 본 명세서에 기재된 TCR은 또한 면역검정, 예컨대 효소 연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 면역침강, 또는 웨스턴 블랏팅을 포함하여, 당해 분야의 숙련가에게 알려진 고전적 면역조직학적 방법을 사용하여, 생물학적 샘플에서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체의 수준 및/또는 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 나타내는 세포의 수를 검정하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 TCR 검정 라벨은 당해 기술에 공지되어 있고 효소 라벨, 예컨대, 글루코스 옥시다제; 방사성 동위원소, 예컨대 요오드 (¹²⁵I, ¹²¹I), 탄소 (¹⁴C), 황 (³⁵S), 삼중수소 (³H), 인듐 (¹¹¹In), 및 테크네튬 (⁹⁹Tc); 발광성 라벨, 예컨대 류미놀; 및 형광 라벨, 예컨대 플루오레세인 및 로다민, 및 바이오틴을 포함한다. 이와 같은 라벨은 본 명세서에 기재된 TCR을 표지하기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 기재된 TCR을 인식하는 분자가 표지될 수 있고 생물학적 샘플에서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체 및/또는 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 나타내는 세포의 수를 검출하기 위해 본 명세서에 기재된 TCR과 조합하여 사용될 수 있다.

[0294] MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체의 수준을 분석하는 것은 직접적으로 (예를 들어, 절대적인 단백질 수준을 결정 또는 추정함에 의해) 또는 상대적으로 (예를 들어, 제2 생물학적 샘플에서의 질환 연관된 단백질 수준과 비교함에 의해) 제1 생물학적 샘플에서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)을 포함하는 웨타이드-MHC 복합체의 수준을 정성적으로 또는 정량적으로 측정 또는 추정하는 것을 포함하는 것으로 의도된다. 제1 생물학적 샘플에서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)을 포함하는 웨타이드-MHC 복합체의 수준이 측정 또는 추정되고 표준 수준에 비교될 수 있으며, 상기 표준은 질환을 갖지 않는 개체로부터 수득된 제2 생물학적 샘플로부터 취해지거나 또는 질환을 갖지 않는 개체의 모집단으로부터의 수준을 평균화함에 의해 결정된다. 당업계에서 인정되는 바와 같이, 일단 "표준" 수준이 알려지면, 이것은 비교를 위한 표준으로 반복적으로 사용될 수 있다.

[0295] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 샘플"은 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 잠재적으로 나타내는 세포의 대상체, 세포주, 조직, 또는 다른 원천으로부터 수득된 임의의 생물학적 샘플을

지칭한다. 동물 (예를 들어, 인간)로부터 조직 생검 및 체액을 수득하는 방법은 당업계에서 잘 알려져 있다. 생물학적 샘플은 말초 단핵 혈구를 포함한다.

[0296] 본 명세서에 기재된 TCR은 숙련가에게 잘 알려지고 표준이고 본 설명에 기초한, 시험관내 및 생체내 적용을 포함한, 예후, 진단, 모니터링 및 스크리닝 적용에 사용될 수 있다. 시험관내 평가 및 면역계 상태 및/또는 면역 반응의 평가를 위한 예후, 진단, 모니터링 및 선별 검정 및 키트를 사용하여 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 나타내는 세포와 연관된 장애가 있는 것으로 알려진 또는 있을 것으로 의심되는 이들을 포함하여 환자 샘플을 평가, 진단 및 모니터링할 수 있다. 생체내 적용은 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 나타내는 세포, 조직, 또는 장기의 지향된 세포 요법 및 면역계 조절 및 방사 이미지형성을 포함한다.

[0297] 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 생검 샘플의 면역조직화학에서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체 및/또는 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 나타내는 세포의 수를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR은 검출가능하거나 또는 기능성의 표지를 담지할 수 있다. 형광 라벨이 사용될 때, 현재 이용가능한 현미경검사 및 형광-활성화된 세포 정렬기 분석 (FACS) 또는 당해 분야에서 알려진 양 방법의 조합이 특이적 결합 구성원을 동정하고 정량화하기 위해 이용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR은 형광 표지를 담지할 수 있다. 예시적인 형광 라벨은, 예를 들어, 반응적인 및 접합된 프로브, 예를 들어, 아미노쿠마린, 플루오레세인 및 텍사스 레드, 알렉사 플루오르 염료, Cy 염료, 및 DyLight 염료를 포함한다. 본 명세서에 기재된 TCR은 방사성 표지, 예컨대 동위원소 ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{51}Cr , ^{58}Co , ^{59}Fe , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{117}Lu , ^{121}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{198}Au , ^{211}At , ^{213}Bi , ^{225}Ac 및 ^{186}Re 를 담지할 수 있다. 방사성 라벨이 사용될 때, MLL 폴리웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 TCR의 특이적 결합을 동정하고 정량화하기 위해 당업계에서 알려진 현재 이용가능한 계수 절차가 이용될 수 있다. 표지가 효소인 사례에서, 검출은 당해 분야에서 알려진 바와 같은 현재 이용된 비색계, 분광광도법적, 플루오로분광광도법적, 전류측정, 또는 가스측정 기술 중 어느 하나에 의해 달성될 수 있다. 이것은 TCR과 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체 사이에 복합체의 형성을 허용하는 조건하에서 샘플 또는 대조군 샘플을 본 명세서에 기재된 TCR과 접촉시킴에 의해 달성될 수 있다. TCR과 웨타이드-MHC 복합체 사이에 형성된 임의의 복합체가 검출되고 샘플 및 대조군에서 비교된다. MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 대한 본 명세서에 기재된 TCR의 특이적 결합의 관점에서, TCR은 MLL 폴리웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체를 나타내는 세포를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR은 또한 면역친화성 정제를 통해 이러한 복합체 또는 세포를 정제하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체, 또는 웨타이드-MHC 복합체를 포함하는 복합체의 존재의 정도의 반-정량적 또는 정량적 분석을 위한 테스트 키트의 형태로 제조될 수 있는 검정 시스템이 또한 본 명세서에 포함된다. 본 시스템 또는 테스트 키트는 표지된 성분, 예를 들어, 표지된 TCR, 및 하나 이상의 추가의 면역화학적 시약을 포함할 수 있다.

5.5 TCR을 생산하는 폴리뉴클레오타이드, 벡터 및 방법

[0299] 다른 양태에서, MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포웨타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)에 결합하는 본 명세서에 기재된 TCR (예를 들어, α 사슬, β 사슬, $\text{V}\alpha$ 도메인, 및/또는 $\text{V}\beta$ 도메인)을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 벡터, 예를 들어, 숙주세포 (예를 들어, *E. coli* 및 포유동물 세포)에서 제조함 발현을 위한 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 제공된 임의의 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 뿐만 아니라 그와 같은 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터, 예를 들어, 숙주세포, 예를 들어, 포유동물 세포에서 그것의 효율적인 발현을 위한 발현 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0300]

어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자가 단리 또는 정제된다. 일반적으로, 단리된 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원 (예를 들어, 마우스 또는 인간에서의 것)에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 것이다. 추가로 또는 대안적으로, 단리된 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자 (예를 들어, cDNA 분자)는 재조합 기술에 의해 생산될 때 다른 세포 물질, 또는 배양 배지가 실질적으로 없거나, 또는 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없다. 예를 들어, 언어 "실질적으로 없는"은 다른 물질, 예를 들어, 세포 물질, 배양 배지, 다른 핵산 분자, 화학적 전구체, 및/ 또는 다른 화학물질의 약 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만 (특히 약 10% 미만)을 갖는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자의 제조를 포함한다.

[0301]

특정한 양태에서, 상기에 기재된 TCR과 같이 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 웨타이드의 동일한 에피토프에 결합하는 TCR를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 어떤 구현예에서, 웨타이드는 상기에 기재된 바와 같은 MHC와 복합체로 된다 (예를 들어, HLA-B*0702). 어떤 구현예에서, 상기 TCR은 생체내 동물 또는 포유동물 (예를 들어, 인간)의 TCR 생식계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않는 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 생체내 동물 또는 포유동물 (예를 들어, 인간)의 TCR-인코딩 DNA 생식계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않는 서열을 포함한다.

[0302]

특정 양태에서, 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 FR 및 CDR을 포함하는 α 사슬을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, 표 1 참고) 또는 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 FR 및 CDR을 포함하는 β 사슬을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (예를 들어, 표 1 참고)을 포함할 수 있다.

[0303]

어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 α 사슬, 2A 절단 부위, 및 TCR의 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 β 사슬, 2A 절단 부위, 및 TCR의 α 사슬을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 α 사슬, 퓨린 절단 부위, 2A 절단 부위, 및 TCR의 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 N-말단으로부터 C-말단으로: TCR의 β 사슬, 퓨린 절단 부위, 2A 절단 부위, 및 TCR의 α 사슬을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 퓨린 절단 부위는 일반적으로 RX_1X_2R 의 공통 서열을 가지고, 여기서 X_1 은 임의의 아미노산일 수 있고, X_2 는 K 또는 R (서열번호: 96)이다. 어떤 구현예에서, X_1 은 K 또는 R이다. 어떤 구현예에서, 퓨린 절단 부위는 RAKR (서열번호: 97)의 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 퓨린 절단 부위는 제2 아르기닌 잔기 후에 절단된다. 2A 절단 부위는 일반적으로 $X_1X_2EX_3NPGP$ 의 공통 서열을 포함하고, 여기서 X_1 은 D 또는 G이고, X_2 는 V 또는 I이고, 그리고 X_3 은 임의의 아미노산 (서열번호: 99)이다. 어떤 구현예에서, 2A 절단 부위는 C-말단 프롤린 잔기와 이전의 글리신 잔기 사이에 절단된다. 어떤 구현예에서, 2A 절단 부위는 서열번호: 100-105 및 239-246 (표 7)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 2A 절단 부위는 서열번호: 100으로 제시된 아미노산 서열을 갖는 돼지 테스코바이러스-1 2A (P2A) 절단 부위이다. 어떤 구현예에서, 2A 절단 부위는 서열번호: 239로 제시된 아미노산 서열을 갖는 돼지 테스코바이러스-1 2A (P2A) 절단 부위이다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 90을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호: 238을 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다.

표 7. 예시적인 2A 절단 부위.

서열 번호:	설명	아미노산 서열
100	돼지 테스코바이러스-1 2A (P2A) 변이체 1	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
239	돼지 테스코바이러스-1 2A (P2A) 변이체 2	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
101	토시-아시그나 바이러스 2A 펩타이드 (T2A) 변이체 1	EGRGSLLTCGDVEENPGP
240	토시-아시그나 바이러스 2A 펩타이드 (T2A) 변이체 2	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
102	말 비염 A 바이러스 2A 펩타이드 (E2A) 변이체 1	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
241	말 비염 A 바이러스 2A 펩타이드 (E2A) 변이체 2	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
103	구제역 바이러스 2A 펩타이드 (F2A) 변이체 1	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
242	구제역 바이러스 2A 펩타이드 (F2A) 변이체 2	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
104	세포질 다각체병 바이러스 2A 펩타이드 (BmCPV 2A) 변이체 1	DVFRSNYDLLKLCGDIENPGP
243	세포질 다각체병 바이러스 2A 펩타이드 (BmCPV 2A) 변이체 2	GSGDVFRSNYDLLKLCGDIENPGP
105	연화병 바이러스의 <i>B. mori</i> 2A 펩타이드 (BmIFV 2A) 변이체 1	TLTRAKIEDELIRAGIESNPGP
244	연화병 바이러스의 <i>B. mori</i> 2A 펩타이드 (BmIFV 2A) 변이체 2	GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP
245	이중 P2A-T2A 펩타이드 변이체 1	ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSLLT CGDVEENPGP
246	이중 P2A-T2A 펩타이드 변이체 2	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGS LLTCGDVEENPGP

[0304]

예를 들어, 코돈/RNA 최적화, 이종성 신호 서열로 대체, 및 mRNA 불안정 요소의 제거에 의해 최적화된 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 또한 본 명세서에 제공된다. mRNA에서 코돈 변화를 도입 및/또는 억제성 영역을 제거함에 의해 재조합 발현을 위한 TCR (예를 들어, α 사슬, β 사슬, $V\alpha$ 도메인, 및/또는 $V\beta$ 도메인)을 인코딩하는 최적화된 핵산을 생산하는 방법이 따라서, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,965,726; 6,174,666; 6,291,664; 6,414,132; 및 6,794,498에 기재된 최적화 방법을 적용시킴에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, RNA 내의 잠재적 스플라이스 부위 및 불안정 요소 (예를 들어, A/T 또는 A/U 리치 요소)는 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산을 변경하지 않고 돌연변이시켜 재조합 발현을 위한 RNA의 안정성을 증가시킬 수 있다. 변경은, 예를 들어, 동일한 아미노산에 대한 대안적인 코돈을 사용하여 유전자 암호의 축퇴를 이용한다. 일부 구현예에서, 보존적 돌연변이, 예를 들어, 원래의 아미노산과 유사한 화학 구조 및 특성 및/또는 기능을 갖는 유사한 아미노산을 인코딩하도록 하나 이상의 코돈을 변경하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 방법은 최적화되지 않은 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩된 TCR의 발현에 비하여 적어도 1 배, 2 배, 3 배, 4 배, 5 배, 10 배, 20 배, 30 배, 40 배, 50 배, 60 배, 70 배, 80 배, 90 배, 또는 100 배 또는 그 초과로 TCR의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0306]

어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR (예를 들어, α 사슬, β 사슬, $V\alpha$ 도메인 및/또는 $V\beta$ 도메인)을 인코딩하는 최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기재된 TCR (예를 들어, α 사슬, β 사슬, $V\alpha$ 도메인, 및/또는 $V\beta$ 도메인)을 인코딩하는 최적화되지 않은 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 (예를 들어, 상보성) 폴리뉴클레오타이드에 혼성화할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 최적화되지 않은 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 대해 고 염격성 조건 하에서 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 인코

당하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 최적화되지 않은 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 대해 고 염격성 조건, 중간 또는 낮은 염격성 혼성화 조건 하에서 혼성화한다. 혼성화 조건에 관한 정보는 참고로, 예를 들어, 본 명세서에 참고로 편입된 미국 특허 출원 공개 번호 US 2005/0048549 (예를 들어, 단락 72-73)에 기재되어져 있다.

[0307] 폴리뉴클레오타이드는 당해 분야에 알려진 임의의 방법에 의해 수득될 수 있고, 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열이 결정될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR, 예를 들어, 표 1-4에 기재된 TCR, 및 이들 TCR의 변형된 버전을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 당업계에서 잘 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있고, 즉, 특정 아미노산을 인코딩하는 것으로 알려진 뉴클레오타이드 코돈이 TCR을 인코딩하는 핵산을 생성하는 그와 같은 방식으로 조립된다. TCR을 인코딩하는 그와 같은 폴리뉴클레오타이드는 (예를 들어, Kutmeier G et al., (1994), BioTechniques 17: 242-6에 기재된 바와 같이) 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오타이드로부터 조립될 수 있고, 이것은, 간단히, TCR을 인코딩하는 서열의 위치를 함유하는 중첩 올리고뉴클레오타이드의 합성, 이들 올리고뉴클레오타이드의 어닐링 및 결찰, 및 그 다음 PCR에 의한 결찰된 올리고뉴클레오타이드의 증폭을 포함한다.

[0308] 대안적으로, 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 당업계에서 잘 알려진 방법 (예를 들어, PCR 및 다른 분자 클로닝 방법)을 사용하여 적합한 원천 (예를 들어, T 림프구)으로부터 핵산으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 알려진 서열의 3' 및 5' 단부에 혼성화가능한 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭은 관심 있는 TCR을 발현하는 T 세포로부터 수득된 게놈 DNA를 사용하여 수행될 수 있다. 이와 같은 PCR 증폭 방법은 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 얻기 위해 사용될 수 있다. 이와 같은 PCR 증폭 방법은 TCR의 $V\alpha$ 도메인 및/또는 $V\beta$ 도메인을 인코딩하는 서열을 포함하는 핵산을 얻기 위해 사용될 수 있다. 증폭된 핵산은 숙주세포에서 발현 및 추가의 클로닝을 위해, 예를 들어, 키메라 및 인간화된 TCR을 생성하기 위해 벡터 안으로 클로닝될 수 있다.

[0309] 특정 TCR을 인코딩하는 핵산을 함유하는 클론이 이용불가능하지만, TCR 분자의 서열이 알려진 경우, TCR을 인코딩하는 핵산은, 예를 들어, TCR을 인코딩하는 cDNA 라이브러리로부터 cDNA 클론을 확인하기 위해 특정한 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 클로닝함에 의해 또는 서열의 3' 및 5' 단부에 혼성화가능한 합성 프라이머를 사용하여 PCR 증폭에 의해 화학적으로 합성될 수 있거나 또는 적합한 원천 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하도록 선택된 T 림프구와 같은, TCR을 발현하는 임의의 조직 또는 세포로부터 생성된 TCR cDNA 라이브러리 또는 cDNA 라이브러리, 또는 이로부터 단리된 핵산, 예를 들어, 폴리 A⁺ RNA)으로부터 수득될 수 있다. PCR에 의하여 생성된 증폭된 핵산은 그 다음 당업계에서 잘 알려진 임의의 방법을 사용하여 복제가능 클로닝 벡터 안으로 클로닝될 수 있다.

[0310] 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 DNA는, 예를 들어, TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 인코딩하는 유전자에 구체적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함에 의해 종래의 절차를 사용하여 쉽게 단리되고 서열분석될 수 있다. T 림프구는 이러한 DNA의 원천으로 작용할 수 있다. 일단 단리되면, DNA는 발현 벡터 안으로 배치될 수 있으며, 그 다음 달리는 TCR 단백질을 생성하지 않는 숙주세포 예컨대 *E. coli* 세포, 유인원 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 (예를 들어, CHO GS System™ (Lonza)으로부터의 CHO 세포), 또는 골수종 세포 안으로 형질감염되어 재조합 숙주세포에서 TCR의 합성을 획득한다.

[0311] 전체의 TCR을 생성하기 위해, $V\alpha$ 또는 $V\beta$ 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위, 및 제한 부위를 보호하는 측첩 서열을 포함하는 PCR 프라이머가 사용되어 $V\alpha$ 또는 $V\beta$ 서열을 클론, 예를 들어, 개별 $V\alpha$ 또는 $V\beta$ 뉴클레오타이드 서열의 클론, 또는 가요성 링커에 의해 부착된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일-사슬 TCR의 클론 안으로 증폭될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 알려진 클로닝 기술을 사용하여, PCR 증폭된 $V\alpha$ 도메인은 α 사슬 불변 영역을 발현하는 벡터 안으로 클로닝될 수 있고 PCR 증폭된 $V\beta$ 도메인은 β 사슬 불변 영역을 발현하는 벡터 안으로 클로닝될 수 있다. 어떤 구현예에서, $V\alpha$ 또는 $V\beta$ 도메인을 발현하는 벡터는 EF-1 α 프로모터, 분비신호, 가변 영역에 대한 클로닝 부위, 불변 도메인, 및 선택 마커 예컨대 네오마이신을 포함한다. α 사슬 및 β 사슬 벡터는 동시에 또는 순차적으로 세포주 안으로 공-형질감염되어 당해 분야의 숙련가에게 알려진 기술을 사용하여 전체의 TCR을 발현하는 안정한 또는 일시적 세포주를 생성한다. $V\alpha$ 또는 $V\beta$ 도메인은 또한 필요한 불변 영역을 발현하는 벡터 안으로 클로닝될 수 있다. 벡터는 그 다음 세포주 안으로 형질감염되어 당해 분야의 숙련가에게 알려진 기술을 사용하여 전체의 TCR을 발현하는 안정한 또는 일시적 세포주를 생성한다.

[0312] DNA는 또한, 예를 들어, 췌과 서열 대신에 인간 α 사슬 및 β 사슬 불변 도메인에 대한 코딩 서열을 치환함에 의해, 또는 비-TCR 폴리펩타이드에 대한 코딩 서열의 모두 또는 일부를 TCR 코딩 서열에 공유적으로 연결함에 의해 변형될 수 있다.

- [0313] 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 대해 높은, 중간, 또는 낮은 염격성 혼성화 조건하에서 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드가 또한 제공된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 제공된 $V\alpha$ 도메인 및/또는 $V\beta$ 도메인을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 대해 높은, 중간, 또는 낮은 염격성 혼성화 조건하에서 혼성화한다.
- [0314] 혼성화 조건은 당업계에서 기재되어 있고 당해 분야의 숙련가에게 알려져 있다. 예를 들어, 염격한 조건 하에서 혼성화는 약 45°C에서 6x 염화나트륨/나트륨 시트레이트 (SSC)에서 필터-결합된 DNA에 혼성화와 이어서 약 50-65°C에서 0.2xSSC/0.1% SDS에서 하나 이상의 세정을 포함할 수 있고; 고도로 염격한 조건 하에서 혼성화는 약 45°C에서 6xSSC에서 필터-결합된 핵산에 혼성화와 이어서 약 68°C에서 0.1xSSC/0.2% SDS에서 하나 이상의 세정을 포함할 수 있다. 다른 염격한 혼성화 조건 하에서 혼성화는 당해 분야의 숙련가에게 알려져 있고, 예를 들어, 참고로 Ausubel FM et al., eds., (1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc., New York의 6.3.1-6.3.6 및 2.10.3 페이지에 기재되어 있다.
- [0315] 특정 양태에서, MLL 폴리펩타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드), 및 관련된 폴리뉴클레오타이드 및 발현 벡터에 결합하는 본 명세서에 기재된 TCR을 (예를 들어, 재조합으로) 발현하는 세포 (예를 들어, 숙주세포)가 본 명세서에 제공된다. 숙주세포, 예를 들어, 포유동물 세포에서 재조합 발현을 위한 이와 같은 TCR을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터 (예를 들어, 발현 벡터)가 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기재된 TCR (예를 들어, 인간 또는 인간화된 TCR)을 재조합으로 발현하기 위한 이와 같은 벡터를 포함하는 숙주세포가 또한 본 명세서에 제공된다. 특정한 양태에서, 숙주세포로부터 이와 같은 TCR을 발현하는 것을 포함하는, 본 명세서에 기재된 TCR을 생산하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0316] 다른 양태에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조작된 세포 (예를 들어, 이종성 및/또는 재조합 핵산을 포함하는 세포)를 생산하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 어떤 구현예에서, 상기 방법은 세포 안으로 벡터의 도입을 허용하는 조건 하에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 벡터와 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 조건은 (예를 들어, 리포좀 또는 전기천공에 의해) 벡터로 세포의 형질감염을 허용한다. 일 구현예에서, 본 조건은 전기천공에 의해 mRNA 벡터로 세포의 형질감염을 허용한다. 어떤 구현예에서, 벡터는 바이러스 벡터이고, 본 조건은 바이러스 벡터로 세포의 형질감염을 허용한다. 어떤 구현예에서, 벡터는 시험관내 또는 생체외에서 세포로 도입된다. 어떤 구현예에서, 벡터는 생체내에서 세포로 도입된다.
- [0317] MLL 폴리펩타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드)에 결합하는 본 명세서에 기재된 TCR (예를 들어, 본 명세서에 기재된 전장 TCR, TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬, 또는 단일-사슬 TCR)의 재조합 발현은 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 발현 벡터의 구축을 포함한다. 일단 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 수득되면, TCR 분자의 생산을 위한 벡터가 당업계에서 잘 알려진 기술을 사용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 따라서, 뉴클레오타이드 서열을 인코딩하는 TCR을 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 발현함에 의해 단백질을 제조하는 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. TCR 인코딩 서열 및 적절한 전사 및 번역 대조군 신호를 함유하는 발현 벡터를 구축하기 위해 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법이 사용될 수 있다. 이를 방법은, 예를 들어, 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술, 및 생체내 유전적 재조합을 포함한다. 프로모터에 작동가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 TCR 분자 (예를 들어, 전장 TCR, TCR의 α 사슬 또는 β 사슬, TCR의 $V\alpha$ 또는 $V\beta$, 또는 α 또는 β 사슬 CDR)를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 복제가능 벡터가 또한 제공된다.
- [0318] 벡터는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 합성되거나 또는 천연 공급원으로부터 부분적으로 수득될 수 있고, 그리고 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있는 임의의 유형의 뉴클레오타이드 (비 제한적으로 DNA 및 RNA를 포함함)를 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 자연 발생 또는 비-자연 발생 뉴클레오타이드간 연결기, 또는 두 유형의 연결기를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 비-자연 발생 또는 변경된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드간 연결기는 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다. 발현 벡터는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스 벡터, 또는 바콜로바이러스 벡터)일 수 있다. 어떤 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 (예를 들어, HIV-1 게놈의 유전 인자를 포함하는 벡터) 또는 말 감염성 빈혈 바이러스 벡터이다. 어떤 구현예에서, 벡터는 하나 이상의 바이러스 캡시드 단백질로 포장되어 바이러스 입자를 생산한다.
- [0319] 발현 벡터는 종래의 기술에 의해 세포 (예를 들어, 숙주세포)로 이전될 수 있고 얻어진 세포는 그 다음 종래의

기술에 의해 배양되어 본 명세서에 기재된 TCR을 생산할 수 있다. 따라서, 숙주세포에서 이와 같은 서열의 발현을 위한 프로모터에 작동가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 TCR 분자 (예를 들어, 전장 TCR, TCR의 α 사슬 또는 β 사슬, TCR의 $V\alpha$ 또는 $V\beta$, 또는 α 또는 β 사슬 CDR)를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주세포가 본 명세서에 제공된다. 어떤 구현예에서, 이중-사슬된 TCR의 발현의 경우, 개별적으로 α 및 β 사슬 둘 모두를 인코딩하는 벡터는 아래에 상세히 한 바와 같이 전체 TCR 분자의 발현을 위한 숙주세포에서 공-발현될 수 있다. 어떤 구현예에서, 숙주세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 및 β 사슬 둘 모두를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 함유한다. 특정 구현예에서, 숙주세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터 및 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터인, 2개의 상이한 벡터를 함유한다. 다른 구현예에서, 제1 숙주세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 특정 구현예에서, 제1 세포에 의해 발현된 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역은 제2 세포에 의해 발현된 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역과 연관되어 본 명세서에 기재된 TCR을 형성한다. 어떤 구현예에서, 이러한 제1 숙주세포 및 이러한 제2 숙주세포를 포함하는 숙주세포의 모집단이 본 명세서에 제공된다.

[0320] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터 및 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 모집단이 본 명세서에 제공된다.

[0321] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템이 이용되어 본 명세서에 기재된 TCR 분자를 발현할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,807,715 참고). 이러한 숙주-발현 시스템은 관심 있는 코딩 서열이 생산되고 후속으로 정제될 수 있는 비히클을 제시할 뿐만 아니라 적절한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환 또는 형질감염될 때, 그 자체로 본 명세서에 기재된 TCR 분자를 발현할 수 있는 세포를 제시한다. 이들은 비제한적으로 TCR 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파아지 DNA, 플라스미드 DNA, 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 미생물 예컨대 박테리아 (예를 들어, *E. coli* 및 *B. subtilis*); TCR 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 미생물 예컨대 박테리아 (예를 들어, *Saccharomyces cerevisiae*); TCR 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 배클로바이러스)로 형질 감염된 곤충 세포 시스템; TCR 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 형질감염되거나 또는 재조합 플라스미드 발현 벡터 (예를 들어, *Ti* 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템 (예를 들어, 녹조류 예컨대 클라마이도모나스 레인하르티아); 또는 포유동물 세포의 계놈 (예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스 (예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 작제물을 장착하는 포유동물 세포 시스템 (예를 들어, COS (예를 들어, COS1 또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, Hs78Bst, HeLa, 및 NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20 및 BMT10 세포)을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하기 위한 세포는 CHO 세포, 예를 들어 CHO GS SystemTM (Lonza)으로부터 CHO 세포이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하기 위한 세포는 인간 세포, 예를 들어, 인간 세포주이다. 특정 구현예에서, 포유동물 발현 벡터는 pOptiVECTM 또는 pcDNA3.3이다. 특정 구현예에서, 특히 전체의 재조합 TCR 분자의 발현을 위해, 박테리아 세포 예컨대 에스케리치아 콜라이, 또는 진핵 세포 (예를 들어, 포유동물 세포)가 재조합 TCR 분자의 발현을 위해 사용된다. 예를 들어, 포유동물 세포 예컨대 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포는, 벡터 예컨대 인간 사이토메갈로바이러스로부터 주요 중급 초기 유전자 프로모터 요소와 공조하여, TCR에 대한 효과적인 발현 시스템이다 (Foecking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-5; and Cockett MI et al., (1990) Biotechnology 8(7): 662-7). 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 CHO 세포 또는 NS0 세포에 의해 생산된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 발현은 항시성 프로모터, 유도성 프로모터, 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0322] 어떤 구현예에서, 포유동물 숙주세포는 림프구 (예를 들어, 인간 림프구), 예컨대 T 세포 또는 자연 살해 (NK) 세포이다. 어떤 구현예에서, 림프구는 T 세포이다. 임의의 발달 단계에 있는 임의의 T 세포가 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, T 세포는 CD8⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 헬퍼 T 세포 (예를 들어, Th1 또는 Th2 세포), CD4/CD8 이중 양성 T 세포, 종양 침윤하는 T 세포, 흉선세포, 메모리 T 세포, 미접촉 T 세포, 및 자연 살해 T 세포 (예를 들어, 불변 자연 살해 T 세포)로 구성된 군으로부터 선택된다. 세포 면역계의 전구체 세포 (예를 들어, T 림프구의 전구체)가 본 명세서에 개시

된 TCR을 제시하는데 또한 유용한데 이는 이들 세포가 효과기 세포로 분화하거나, 발달하거나, 또는 성숙할 수 있기 때문이다. 따라서, 어떤 구현예에서, 포유동물 숙주세포는 만능 줄기 세포 (예를 들어, 배아 줄기 세포, 유도 만능 줄기 세포), 림프구 선조 세포, 또는 조혈 줄기 세포 (예를 들어, 골수, 텃줄 혈액, 또는 말초 혈액으로부터 단리되고 및/또는 풍부한 것)이다.

[0323] 세포는, 비제한적으로, 종양, 혈액, 골수, 림프절, 가슴샘, 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 분리반출법 생성물을 비롯한, 수많은 공급원으로부터 수득될 수 있다. 어떤 구현예에서, 세포는 기능성 T 세포를 대상체에 남기는 치료에 이어 직접적으로 환자로부터 수득된다. 이와 관련하여, 특정 암 치료, 특히 면역계를 손상시키는 약물로 치료한 후, 환자가 치료로부터 정상적으로 회복되는 기간 동안 치료 직후, 수득된 T 세포의 품질이 최적일 수 있거나 생체외 팽창을 위한 그것의 능력을 개선될 수 있음이 관측되었다. 마찬가지로, 본 명세서에서 기재된 방법을 사용한 생체외 조직이 이어서, 이들 세포는 향상된 생착 및 생체내 팽창에 바람직한 상태일 수 있다. 따라서, 어떤 구현예에서, 세포는 이 회복 단계 동안, 혈액, 골수, 림프절, 가슴샘, 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 분리반출법 생성물로부터 수집된다.

[0324] 어떤 구현예에서, 포유동물 숙주세포는 세포 표면 상에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 세포의 모집단이다. 세포의 모집단은 이종이거나 또는 균질할 수 있다. 어떤 구현예에서, 모집단의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5%, 또는 99.9%)는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포이다. 어떤 구현예에서, 모집단은 모집단의 적어도 50% (예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5%, 또는 99.9%)가 균질한 경우 실질적으로 순수하다. 어떤 구현예에서, 모집단은 이종이고 혼합된 세포의 모집단을 포함한다 (예를 들어, 세포는 상이한 세포 유형, 발달 단계, 기원을 가지고, 상이한 방법에 의해 단리, 정제, 또는 풍부화되고, 상이한 제제로 자극되고, 및/또는 상이한 방법에 의해 조작된다). 어떤 구현예에서, 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) (예를 들어, 인간 PBMC)의 모집단이다.

[0325] 박테리아 시스템에서, 수많은 발현 벡터는 유익하게는 발현되어 지는 TCR 분자에 대해 의도된 사용에 의존하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 큰 양의 이와 같은 TCR이 생산되어 질 때, TCR 분자의 약제학적 조성물의 생성을 위해, 쉽게 정제되는 융합 단백질 생성물의 높은 수준의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이와 같은 벡터는, 비제한적으로, TCR 코딩 서열이 Z 코딩 영역을 갖는 벡터 인프레임 안으로 개별적으로 결찰될 수 있어 융합 단백질이 생산되는, *E. coli* 발현 벡터 pUR278 (Ruether U & Mueller-Hill B (1983) EMBO J 2: 1791-1794); pIN 벡터 (Inouye S & Inouye M (1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109; Van Heeke G & Schuster SM (1989) J Biol Chem 24: 5503-5509); 등을 포함한다. 예를 들어, 글루타티온 5-전달효소 (GST)를 갖는 융합 단백질과 같은 외래 폴리펩타이드를 발현하기 위해 pGEX 벡터가 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 이와 같은 융합 단백질은 가용성이고 매트릭스 글루타티온 아가로스 비드에 흡착 및 결합과 이어서 유리 글루타티온의 존재에서 용출에 의해 용해된 세포로부터 쉽게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어 클로닝된 표적 유전자 산물이 GST 모이어티로부터 방출될 수 있다.

[0326] 곤충 시스템에서, 예를 들어, 오토그라파 칼리포르니카 핵 다각체병 바이러스 (AcNPV)가 벡터로서 사용되어 외부 유전자를 발현할 수 있다. 바이러스는 스포도프테라 프루지페르다 세포에서 성장한다. TCR 코딩 서열은 바이러스의 비-필수적인 영역 (예를 들어 폴리헤드린 유전자) 안으로 개별적으로 클로닝될 수 있고 AcNPV 프로모터 (예를 들어 폴리헤드린 프로모터)의 제어하에서 배치된다.

[0327] 포유동물 숙주세포에서, 수많은 바이러스-기반 발현 시스템이 이용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 사례에서, 관심 있는 TCR 인코딩 서열이 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어, 후기 프로모터 및 3분체 선도 서열에 결찰될 수 있다. 이 키메라 유전자는 그 다음 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 게놈의 비-필수적인 영역 (예를 들어, 영역 E1 또는 E3)에 삽입은 생존가능하고 감염된 숙주에 TCR 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스를 초래할 것이다 (예를 들어, Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81(12): 3655-9 참고). 특이적 개시 신호가 또한 삽입된 TCR 코딩 서열의 효율적인 번역을 위해 필요할 수 있다. 이를 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접한 서열을 포함한다. 게다가, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 원하는 코딩 서열의 해독틀을 갖는 페이스에 있어야 한다. 이를 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 모두인 다양한 기원의 것일 수 있다. 발현의 효율은 적절한 전사 향상제 요소, 전사 종결자, 등의 봉입에 의해 향상될 수 있다 (예를 들어, Bitter G et al., (1987) Methods Enzymol. 153: 516-544 참고).

[0328] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 또는 원하는 특이적 방식으로 유전자 산물을 변형하고 가공하는 숙주 세포주가 선택될 수 있다. 단백질 생성물의 이와 같은 변형 (예를 들어, 당화) 및 가공 (예를 들어, 절단) 단백

질의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주세포는 단백질 및 유전자 산물의 번역후 가공 및 변형에 대해 특징적이고 특이적인 기전을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 바른 변형 및 가공을 보장하기 위해 적절한 세포주 또는 숙주 시스템이 선택될 수 있다. 이를 위해, 일차 전사체의 적절한 가공, 유전자 산물의 당화, 및 인산화를 위한 세포 기구를 가지는 진핵생물 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이와 같은 포유동물 숙주세포는 비제한적으로 CHO, VERO, BHK, HeLa, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, WI38, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0 (내인성으로 임의의 면역글로불린 사슬을 생산하지 않는 젖과 골수종 세포주), CRL7030, COS (예를 들어, COS1 또는 COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 및 HsS78Bst 세포를 포함한다. 어떤 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR 분자는 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생산된다.

[0329] 재조합 TCR의 장기간 발현을 위한, 안정한 발현 세포가 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR을 안정적으로 발현하는 세포주가 조작될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 세포는 본 명세서에 기재된 TCR을 형성하도록 조합하는 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역 및 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 안정적으로 발현한다.

[0330] 특정 양태에서, 숙주세포는 적절한 발현 조절 요소 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위, 등), 및 선별 마커에 의해 제어된 DNA로 형질전환될 수 있다. 외래 DNA/폴리뉴클레오타이드의 도입에 이어서, 조작된 세포는 풍부한 배지에서 1-2 일 동안 성장되도록 할 수 있고 그 다음 선택적 배지로 교체된다. 재조합 플라스미드에서의 선별 마커는 선별에 대한 내성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그것의 염색체 안으로 안정적으로 통합하고 성장하여 병소를 형성하여 세포주 안으로 클로닝되고 팽창될 수 있게 한다. 이 방법은 유익하게는 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하는 세포주를 조작하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 조작된 세포주는 TCR 분자와 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에 특히 유용할 수 있다.

[0331] 비제한적으로, tk-, hgppt- 또는 aprt-세포 내에서 각각 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 (Wigler M *et al.*, (1977) Cell 11(1): 223-32), 하이포잔틴구아닌 포스포리보실전달효소 (Szybalska EH & Szybalski W (1962) PNAS 48(12): 2026-2034), 및 아데닌 포스포리보실전달효소 (Lowy I *et al.*, (1980) Cell 22(3): 817-23) 유전자를 포함한, 수많은 선택 시스템이 사용될 수 있고, 이들 각각은 본 명세서에 전체적으로 참고로 편입된다. 또한, 하기 유전자에 대한 선별의 기준으로 항대사물질 내성이 사용될 수 있다: 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여하는, dhfr (Wigler M *et al.*, (1980) PNAS 77(6): 3567-70; O'Hare K *et al.*, (1981) PNAS 78: 1527-31); 마이코페놀산에 대한 내성을 부여하는, gpt (Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6); 아미노글리코시드 G-418에 대한 내성을 부여하는, neo (Wu GY & Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596; Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932; and Morgan RA & Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217; Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5); 및 하이그로마이신에 대한 내성을 부여하는, hygro (Santerre RF *et al.*, (1984) Gene 30(1-3): 147-56), 이들 각각은 본 명세서에 전체적으로 참고로 편입된다. 재조합 DNA 기술의 분야에서 통상적으로 알려진 방법이 원하는 재조합 클론을 선별하기 위해 일상적으로 적용될 수 있고, 이러한 방법은, 예를 들어, 그것의 전체로 본 명세서에 참고로 편입된, Ausubel FM *et al.*, (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler M, *Gene Transfer and Expression*, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 및 Chapters 12 and 13, Dracopoli NC *et al.*, (eds.), *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY (1994); Colbère-Garapin F *et al.*, (1981) J Mol Biol 150: 1-14에 기재되어 있다.

[0332] TCR 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다 (검토를 위해, 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, Bebbington CR & Hentschel CCG, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987) 참고). TCR을 발현하는 벡터 시스템에서 마커가 증폭될 수 있는 경우, 숙주세포의 배양에 존재하는 억제제 수준에서의 증가는 마커 유전자의 카피의 증가된 수로 숙주세포의 선별을 초래할 것이다. 증폭된 영역은 TCR 유전자와 연관되어 있기 때문에, TCR의 생성도 또한 증가할 것이다 (전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, Crouse GF *et al.*, (1983) Mol Cell Biol 3: 257-66).

[0333] 다른 양태에서, 숙주세포는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 TCR을 인코딩하는 서열을 포함하는 바이러스 벡터 (예를 들어, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관된 바이러스 벡터, 또는 바큘로바이러스 벡터)로 형질도입될 수 있다. 어떤 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 (예를 들어, HIV-1

게놈의 유전 인자를 포함하는 벡터) 또는 말 감염성 빈혈 바이러스 벡터이다. 어떤 구현예에서, 벡터는 하나 이상의 바이러스 캡시드 단백질로 포장되어 바이러스 입자를 생산한다.

[0334] 어떤 구현예에서, 벡터는 본 명세서에서 기재된 바와 같이 TCR을 인코딩하는 서열에 작동가능하게 연결된 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)을 추가로 포함한다. 대안적으로, TCR을 인코딩하는 서열은 전사 및/또는 번역 조절 서열 (예를 들어, 프로모터, 향상제, 및/또는 코작 서열)에 작동가능하게 연결되지 않을 수 있지만, 숙주세포 게놈의 유전자좌에 측접하는 서열에 상동성이 서열에 의해 측접되며, 여기서 TCR-코딩 서열의 통합은 유전자 좌위에서 또는 근처에서 전사 및/또는 번역 조절 서열로부터 인코딩된 TCR의 발현을 가능하게 한다.

[0335] 숙주세포는 본 명세서에 기재된 2 또는 그 초과 발현 벡터로 공동-이전 (예를 들어, 공동-형질감염 또는 공동-형질도입)될 수 있고, 제1 벡터는 α 사슬 유래된 폴리펩타이드를 인코딩하고 제2 벡터는 β 사슬 유래된 폴리펩타이드를 인코딩한다. 2개 벡터는 α 사슬 및 β 사슬 폴리펩타이드의 동등한 발현이 가능한 동일한 선별 마커를 함유할 수 있다. 숙주세포는 2 또는 그 초과 발현 벡터의 상이한 양으로 공동-이전될 수 있다. 예를 들어, 숙주세포는 제1 발현 벡터와 제2 발현 벡터의 하기 비 중 임의의 하나로 공동-이전될 수 있다: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 또는 1:50. 일부 구현예에서, α 및 β 사슬에 대한 코딩 서열은 DNA이다. 일부 구현예에서, α 및 β 사슬에 대한 코딩 서열은 RNA이다.

[0336] 대안적으로, α 및 β 사슬 폴리펩타이드 둘 모두를 인코딩하고 발현할 수 있는 단일 벡터가 사용될 수 있다. α 및 β 사슬에 대한 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 단일시트론성 또는 멀티시스트론성일 수 있다. 멀티시스트론성 핵산 작제물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 이상, 또는 2-5, 5-10 또는 10-20의 범위인 유전자/뉴클레오타이드 서열을 인코딩할 수 있다. 예를 들어, 바이시스트론성 핵산 작제물은 하기 순서로 프로모터, 제1 유전자 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬), 및 제2 유전자 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬)를 포함할 수 있다. 이와 같은 발현 벡터에서, 양 유전자의 전사는 프로모터에 의해 유도될 수 있고, 반면에 제1 유전자로부터의 mRNA의 번역은 캡-의존적 스캐닝 기전에 의해 개시될 수 있고 제2 유전자로부터의 mRNA의 번역은, 예를 들어, IRES에 의해 캡-독립적인 기전에 의할 수 있다. 대안적으로, 2개 유전자는 자기-절단 펩타이드 (예를 들어, 2A 펩타이드) 또는 세포내 또는 세포외 프로테아제에 의해 인식된 펩타이드 서열에 의해 작동가능하게 연결될 수 있다.

[0337] 일단 본 명세서에 기재된 TCR 분자가 재조합 발현에 의해 생산되었으면, 이것은 면역글로불린 분자의 정제에 대해 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환, 친화도, 및 사이징 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 차별적인 용해도에 의해, 또는 단백질의 정제에 대한 임의의 다른 표준 기술에 의해 정제될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 TCR은 정제를 용이하게 하기 위해 본 명세서에 기재되거나 또는 달리 당업계에서 알려진 이종성 폴리펩타이드 서열에 융합될 수 있다.

[0338] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 단리되거나 또는 정제된다. 일반적으로, 단리된 TCR은 단리된 TCR과 상이한 항원성 특이성을 갖는 다른 TCR이 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR의 제제는 세포 물질 및/또는 화학적 전구체가 실질적으로 없다. 언어 "세포 물질이 실질적으로 없는"은 TCR이 단리되거나 또는 재조합으로 생산된 세포의 세포 성분으로부터 이것이 분리된 TCR의 제제를 포함한다. 따라서, 세포 물질이 실질적으로 없는 TCR은 이종성 단백질 (또한 본 명세서에서 일명 "오염 단백질") 및/또는 TCR의 변이체, 예를 들어, TCR의 상이한 번역후 변형된 형태 또는 TCR의 다른 상이한 버전 (예를 들어, 이들의 단편)의 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만 (건조 중량에 의함)을 갖는 TCR의 제제를 포함한다. TCR이 재조합으로 생산될 때, 이것은 또한 일반적으로 배양 배지가 실질적으로 없고, 즉, 배양 배지는 단백질 제제의 용적 중 약 20%, 10%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만을 나타낸다. TCR이 화학적 합성에 의해 생산될 때, 이것은 일반적으로 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없고, 즉, 이것은 TCR의 합성에 관여된 화학적 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된다. 따라서, 이러한 TCR의 제제는 관심 있는 TCR 이외의 화학적 전구체 또는 화합물의 약 30%, 20%, 10%, 또는 5% 미만 (건조 중량에 의함)을 가진다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 단리되거나 또는 정제된다.

[0339] MLL 폴리펩타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 펩타이드)에 결합하는 TCR은 TCR의 합성에 대해 당해 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 화학적 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 생산될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 방법은, 달리 나타내지 않는 한, 분자 생물학, 미생물학, 유전적 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 변형, 핵산

흔성화, 및 당해 기술 내에서의 관련된 분야에서 통상적인 기술을 이용한다. 이들 기술은, 예를 들어, 본 명세서에 인용된 문헌에 기재되어 있고 문헌에 완전하게 설명되어 있다. 예를 들어, Maniatis T et al., (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J et al., (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J et al., (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren B et al., (eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press를 참고하고, 이들 각각은 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0340] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR은, 예를 들어, DNA 서열의 합성, 유전공학을 통한 창출을 포함하는 임의의 수단에 의해 제조, 발현, 창작, 또는 단리된 TCR (예를 들어, 재조합 TCR)이다. 어떤 구현예에서, 이러한 TCR은 생체내 동물 또는 포유동물 (예를 들어, 인간)의 TCR 생식계열 레퍼토리 내에서 자연적으로 존재하지 않는 서열 (예를 들어, DNA 서열, RNA 서열, 또는 아미노산 서열)을 포함한다.

[0341] 일 양태에서, MLL 폴리펩타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)에 결합하는 TCR을 제조하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 세포 또는 숙주세포를 배양하는 것을 포함한다. 특정 양태에서, MLL 폴리펩타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)에 결합하는 TCR을 제조하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 세포 또는 숙주세포 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포 또는 숙주세포)를 사용하여 TCR을 발현하는 (예를 들어, 재조합으로 발현하는) 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포는 단리된 세포이다. 특정 구현예에서, 외인성 폴리뉴클레오타이드가 세포 안으로 도입되었다. 특정 구현예에서, 본 방법은 세포 또는 숙주세포로부터 수득된 TCR을 정제하는 단계를 추가로 포함한다.

[0342] 본 명세서에 기재된 TCR은 당해 분야에서 알려진 다양한 파아지 디스플레이 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 파아지 디스플레이 방법에서, 기능성 TCR 도메인은 이들을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 수반하는 파아지 입자의 표면 상에 표시된다. 특히, V α 및 V β 도메인을 인코딩하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리 (예를 들어, 감염된 조직의 인간 또는 쥐과 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. V α 및 V β 도메인을 인코딩하는 DNA는 PCR에 의해 웨타이드 링커로 연결되고 파아지미드 벡터 안으로 클로닝된다. 벡터는 *E. coli*에서 전기천공되고 *E. coli*는 헬퍼 파아지로 형질감염된다. 이들 방법에서 사용된 파아지는 전형적으로 fd 및 M13을 포함하는 섬유상 파아지이고, V α 및 V β 도메인은 일반적으로 파아지 유전자 III 또는 유전자 VIII 중 어느 하나에 재조합으로 융합된다. 특정 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파아지는, 예를 들어, 세포의 표면 상에 표시되거나 또는 단단한 표면 또는 비드에 포착된 그와 같은 복합체를 사용하여, 웨타이드 또는 웨타이드-MHC 복합체로 선택되거나 또는 확인될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR을 제조하기 위해 사용될 수 있는 파아지 디스플레이 방법의 예는 전체적으로 참고로 본 명세서에 편입된, Zhao Y et al., (2007) *J Immunol* 179: 5845-54에 개시된 것들을 포함한다.

[0343] 상기 문헌에 기재된 바와 같이, 파아지 선택 후, 파아지로부터의 TCR 코딩 영역이 단리되고 사용되어 인간 TCR을 포함한 전체의 TCR을 생성하고, 예를 들어, 아래에 기재된 바와 같이, 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모, 및 박테리아를 포함한, 임의의 원하는 숙주에서 발현될 수 있다.

[0344] 어떤 구현예에서, 전체의 TCR을 생성하기 위해, V α 또는 V β 뉴클레오타이드 서열을 포함한 PCR 프라이머, 제한 부위, 및 제한 부위를 보호하기 위한 측집 서열이 사용되어 템플레이트로부터 V α 또는 V β 서열, 예를 들어, 웨타이드 링커에 의해 연결된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일-사슬 TCR의 클론을 증폭할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 알려진 클로닝 기술을 이용하여, PCR 증폭된 V α 도메인은 V α 불변 영역을 발현하는 벡터 안으로 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 V β 도메인은 V β 불변 영역을 발현하는 벡터 안으로 클로닝될 수 있다. α 사슬 및 β 사슬 벡터는 그 다음 동시에 또는 순차적으로 세포주 안으로 공동-형질감염되어 당해 분야의 숙련가에게 알려진 기술을 사용하여 전체의 TCR을 발현하는 안정한 또는 일시적 세포주를 생성한다. V α 또는 V β 도메인은 또한 필요한 불변 영역을 발현하는 일 벡터 안으로 클로닝될 수 있다. 본 벡터는 그 다음 세포주 안으로 형질감염되어 당해 분야의 숙련가에게 알려진 기술을 사용하여 전체의 TCR을 발현하는 안정한 또는 일시적

세포주를 생성한다.

[0345] 어떤 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드로부터, 또는 이들을 포함하는 벡터로부터 전체의 TCR을 생성하기 위해, TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드는 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터로부터 발현된다. 폴리펩타이드는 선택적으로 단리 및/또는 정제된다. 폴리펩타이드는 퓨린 효소와 접촉된다. 어떤 구현예에서, 퓨린 절단 부위는 RX₁X₂R의 아미노산 서열을 가지고, 여기서 X₁은 K 또는 R이고, X₂는 K 또는 R이고 (서열번호: 98), 폴리펩타이드는 동시에 또는 후속으로 카복시펩티다아제와 추가로 접촉되고, 여기서 상기 카복시펩티다아제는 폴리펩타이드의 C-말단으로부터 염기성 아미노산, K 또는 R을 제거한다.

[0346] 키메라 TCR은 TCR의 상이한 부분이 상이한 TCR 분자, 예를 들어, 상이한 종으로부터의 TCR로부터 유래된 분자이다.

[0347] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TCR과 같이 서열번호: 45 또는 47로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 웨타이드의 동일한 에피토프에 결합하는, 본 명세서에 기재된 TCR은 인간 TCR이다. 인간 TCR은 당해 분야에 알려진 임의의 방법을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 기능성 내인성 TCR을 발현할 수 없지만, 인간 TCR 유전자를 발현할 수 있는 형질전환 마우스가 사용될 수 있다. 특히, 인간 α 및 β 사슬 TCR 유전자는 마우스 배아 줄기 세포 안으로 무작위로 또는 상동성 재조합에 의해 도입될 수 있다. 마우스 α 및 β 사슬 TCR 유전자는 상동성 재조합에 의해 인간 TCR 유전자좌의 도입과 별도로 또는 동시에 비-기능성이 부여될 수 있다. 특히, J_H 영역의 동종접합성 결실은 내인성 TCR 생산을 예방한다. 변형된 배아 줄기 세포는 팽창되고 배반포 안으로 미세주입되어 키메라 마우스를 생산한다. 키메라 마우스는 그런 다음 육성되어 인간 TCR을 발현하는 동형접합성 자손을 생산한다. 형질전환 마우스는 선택된 항원, 예를 들어, 항원의 모두 또는 일부 (예를 들어, MLL 웨타이드, 예를 들어, MLL 포스포펩타이드)로 정상적 방식으로 면역화된다. 항원에 대해 지향된 TCR을 포함하는 T 림프구는 면역화된, 형질전환 마우스로부터 수득될 수 있다. 형질전환 마우스에 의해 장착된 인간 TCR 이식유전자는 T 세포 분화 동안 재배열된다. 따라서, 이러한 기술을 사용하여, 생체내 면역화로부터 발생하는 치료적으로 유용한 TCR을 생성하는 것이 가능하다.

[0348] MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)에 결합하는 인간 TCR은 파아지 디스플레이 방법 또는 인간 TCR 서열로부터 유래된 TCR 라이브러리를 사용한 포유동물 디스플레이를 포함한 당해 분야에서 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

5.6 키트

[0349] 본 명세서에 기재된 하나 이상의 TCR, 이들의 약제학적 조성물 또는 콘주게이트, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 TCR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 (예를 들어, 발현 벡터), 또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 TCR을 발현하는 세포를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 성분 중 하나 이상, 예컨대 본 명세서에 제공된 하나 이상의 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 또는 세포로 채워진 하나 이상의 컨테이너를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 및 임의의 예방 또는 치료제, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것을 함유한다. 어떤 구현예에서, 키트는 T 세포 미토겐, 예컨대, 예를 들어, 파이토헤마글루터닌 (PHA) 및/또는 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 함유할 수 있다. 이러한 컨테이너(들)와 선택적으로 관련된 것은 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태인 통지일 수 있으며, 본 통지는 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 기관에 의한 승인을 반영한다.

[0351] 상기 방법에서 사용될 수 있는 키트가 또한 제공된다. 일 구현예에서, 키트는 하나 이상의 컨테이너에 본 명세서에 기재된 TCR, 예를 들어, 정제된 TCR을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키트는 대조군 항원으로서 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 실질적으로 단리된 웨타이드-MHC 복합체를 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키트는 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체와 반응하지 않는 대조군 TCR을 추가로 포함한다. 또 다른 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키트는 MLL 웨타이드 (예를 들어, MLL 포스포펩타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웨타이드)를 포함하는 웨타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합을 검출하기 위한 하나 이상의 요소를 함유한다 (예를 들어, TCR은 TCR이 검출가능한 기질에 접합

될 수 있는 것을 인식하는 검출가능한 기질 예컨대 형광 화합물, 효소적 기질, 방사선활성 화합물 또는 발광성 화합물, 또는 결합 분자에 접합될 수 있다). 특정 구현예에서, 본 명세서에 제공된 키트는 MLL 웹타이드 (예를 들어, MLL 포스포웹타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드)를 포함하는 재조합으로 생산되거나 또는 화학적으로 합성된 웹타이드-MHC 복합체를 포함할 수 있다. 키트에 제공된 MLL 웹타이드 (예를 들어, MLL 포스포웹타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드)를 포함하는 웹타이드-MHC 복합체는 고형 지지체 (예를 들어, 단단한 표면 또는 비드)에 부착될 수 있거나 또는 지질 막 (예를 들어, 리포좀, 또는 고정된 세포) 안으로 통합될 수 있다. 더 특정 구현예에서, 상기에 기재된 키트의 검출 수단은 MLL 웹타이드 (예를 들어, MLL 포스포웹타이드, 예를 들어, 서열번호: 45 또는 47의 아미노산 서열로 구성되는 웹타이드)를 포함하는 웹타이드-MHC 복합체가 부착되는 고형 지지체를 포함한다. 이러한 키트는 또한 TCR을 인지하는 비-부착된 리포터-표지된 결합 분자를 포함할 수 있다. 이 구현예에서, 웹타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합은 상기 리포터-표지된 결합 분자의 결합에 의해 검출될 수 있다.

[0352] 6. 실시예

[0353] 이 섹션 (즉, 섹션 6)의 실시예는 예시로서 제공되고, 제한으로써 제공되지 않는다.

[0354] 6.1 실시예 1: 신규한 MLL TCR의 발견

[0355] MLL 포스포웹타이드에 결합하는 신규한 TCR은 2개의 전매 플랫폼을 사용하여 확인되었다. 제1 플랫폼은 기능성 스크리닝 및 NGS-기반 서열분석에 의해 포스포웹타이드-특이적 동족 TCR α β 쌍이 확인된 일차 T 세포 팽창 플랫폼이다. 제2 플랫폼은 α 및 β 사슬 라이브러리가 선택적으로 이전의 표적-특이적 자극 없이 공여체 PBMC로부터 생성되고 표적-특이적 포스포웹타이드 결합을 위한 TCR 강화의 라운드가 이어진 TCR 디스플레이 플랫폼이다.

[0356] 6.1.1 세포의 준비

[0357] 인간 수지상 세포 (DC) 및 CD8+ T 세포가 건강한 공여체 HLA-B*0702+ PBMC (Cellular Technologies Ltd., 오하이오주 세이커하이츠 소재)로부터 단리되었다.

[0358] 간단히, CD14+ 단핵구는 제조자의 지침 (Miltenyi Biotech, 독일 베르기쉬 글라드바흐 소재, Cat. No.: 130-050-201)에 따라 항-CD14 마이크로비드를 사용하여 자기 분리를 통해 양성 선별에 의해 PBMC로부터 단리되고 5% 인간 혈청 (Sigma, Cat. No.: H3667-100mL), 1% 페니실린/스트렙토마이신 (Amimed Direct, 영국 런던 소재, Cat. No.: 4-01F00-H), 800 U/mL의 GM-CSF (Miltenyi Biotech, Cat. No.: 130-095-372), 및 10 ng/mL의 IL-4 (Miltenyi Biotech, Cat. No.: 130-093-917)가 보충된 CellGro[®] DC-배지 (Cell Genix, Cat. No.: 20801-05500)로 구성된 성장 배지에서 3일 동안 배양되어 DC로 분화를 유도하였다. 10 ng/mL의 에스케리치아 콜라이 LPS (Sigma-Aldrich, 미주리주 세이트루이스 소재, #L4391-1MG), 100 U/mL의 IFN γ (Peprotech, 뉴저지주 록키 힐 소재, Cat. No.: 300-02), 및 20 μ g/mL의 MLL-pM 웹타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45) 또는 FLU 및 CMV 대조 웹타이드가 보충된 성장 배지에서 추가의 16-시간 인큐베이션 후 전체 분화에 이어, DC는 수지상 세포 증식을 억제하기 위해 60분 동안 50 μ g/mL의 미토마이신 (Sigma, Cat. No.: M05053-2MG)의 존재에서 인큐베이션 되었다. 항원 웹타이드의 부재에서 인큐베이션된 DC가 대조군 샘플로 제조되었다.

[0359] CD8+ T 세포는 제조자의 지침 (Miltenyi Biotech, Cat. No.: 130-096-495)에 따라 자기 비드 인간 CD8+ T 세포 단리 키트를 사용하여 음성 선별을 통하여 CD14+ 단핵구 감손된 PBMC로부터 단리되었다. CD8+ T 세포는 FACS Aria III (Becton Dickinson, 뉴저지주 프랭클린레이크 소재) 세포 정렬기를 사용하여 항-CD8-PerCP (eBioscience, Thermo Fisher, 매사추세츠주 월샘 소재, Cat. No.: 9043-0087-120), 항-CD45RA-PE-Cy7 (eBiosciences, Cat. No.: 25-0458-42), 항-CD45RO-FITC (eBioscience, Cat. No.: 11-0457-42), 항-CD57-PE (Biologics, 캘리포니아주 샌디에고 소재, Cat. No.: 322312), 항-CCR7-BV421 (BD horizon, Cat. No.: 562555), 및 항-CD62L-APC (eBioscience, Cat. No.: 17-0629-42) 시약의 각테일로 표면 염색 후 CD45RO+/CD57-메모리 T 세포 및 CD45RA+/CCR7+/CD62L+ 미접촉 T 세포 모집단 안으로 분리되었다.

[0360] 6.1.2 인간 CD8+ T 세포의 포스포웹타이드-특이적 자극 및 염색

[0361] 16 시간 동안 5 μ g/mL의 IL-7 (Miltenyi Biotech, Cat. No.: 130-093-937)로 처리된 메모리 및 미접촉 CD8+ T 세포 서브셋 (1.0×10^6 세포/mL)이 30 ng/mL의 IL-21 (Peprotech, Cat. No.: 200-21)이 보충된 성장 배지에서 4:1의 T 세포:DC 비에서 10 일 동안 웹타이드-펄스화된 또는 비-펄스화된 DC (2.5×10^5 세포/mL)로 공동-인큐베이션되었다. 3, 6, 8, 및 10일차 후, 5 ng/mL (10일차에서는 10 ng/mL)의 IL-15 (BioLegend, Cat. No.:

570302) 및 IL-7이 보충된 신선한 성장 배지가 공-배양물에 첨가되었다.

[0362] 공-배양물로부터 1.0×10^6 세포가 $1 \mu\text{M}$ 의 다사티닙 (Cell Signaling Technology, Cat. No.: 9052S)으로 처리되고 그 다음 MLL-pM 웨타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45), 플루 대조 웨타이드 QPEWFRNVL (서열번호: 84), 또는 CMV 대조 웨타이드 TPRVTGGGAM (서열번호: 85)이 장입된 $10 \mu\text{L}$ 의 HLA-B*0702 오량체가 첨가되었다. 항-CD8-Per-CP 시약의 첨가에 이어, CD8+ T 세포의 오량체-결합은 FACSCantoII 세포계산기를 사용하여 유세포측정에 의해 평가되었다. 후속으로, MLL-pM 웨타이드에 결합하는 메모리 또는 미접촉 CD8+ T 세포를 함유하는 공-배양물의 최대 1.0×10^6 세포가 모넨신 (1:1000) (eBioscience, Cat. No.: 00-4505-51) 및 브레펜딘 A (1:1000) (eBioscience, Cat. No.: 004506-61)으로 처리되고 상기에 기재된 바와 같은 pMHC 오량체로 염색되었다. 항-CD8-FITC, 항-KLGR1-PerCP-eFluor710 (eBioscience, Cat. No.: 46-9488-49), 항-4-1BB-BV421, 항-CD69-PE-Cy7 (eBioscience, Cat. No.: 25-069942), 항-IFN γ -APC (eBioscience, Cat. No.: 17-7319-82) 또는 항-IFN γ -PE (eBioscience, Cat. No.: 12-7319-82), 및 항-TNF α -BV510 (BioLegend, Cat. No.: 502950)을 포함하는 칵테일을 사용하여 T 세포 활성화 마커의 표면 및 세포내 발현을 검출하였다. 세포는 제조자의 지침에 따라 Cytofix/Cytoperm (BD, Cat. No.: 51-2090KZ) 및 Perm세정 완충액 (BD, Cat. No.: 51-2091KZ)을 사용하여 투과되었다. 웨타이드 오량체-결합은 FACSCantoII 세포계산기를 사용하여 재-평가되었고 MLL-pM 웨타이드에 결합하고 및/또는 MLL-pM 자극에 반응하는 메모리 및 미접촉 CD8+ T 세포 서브셋이 그 다음 FACSariaII 세포계산기를 사용하여 획득되었다.

6.1.3 스크리닝 과정으로부터 예시적인 데이터

[0364] 제1 연구에서, 17 HLA-B*0702 건강한 공여체로부터의 PBMC는 MLL-pM 웨타이드 (EPR[pS]PSHSM; 서열번호: 45) 또는 MLL-pP 웨타이드 (RVR[pS]PTRSP; 서열번호: 47)로 7일 동안 자극되고, IFN γ 및 TNF α 에 대한 세포내 사이토카인 염색 (ICS)이 이어졌다. 바이러스 T 세포 애피토프로부터 선택된 32개 웨타이드의 풀이 양성 대조군으로 사용되었다. 무 웨타이드 음성 대조군에 대하여 증가된 TNF α 생산을 갖는 3개 공여체로부터의 대표적인 데이터가 도 1에 도시되어 있다.

[0365] 제2 연구에서, 메모리 CD8+ T 세포 서브셋이 10 일 동안 웨타이드-펄스화된 또는 비-펄스화된 DC로 공배양되었다. 공-배양물로부터의 세포는 MLL-pM 웨타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 및 항-CD8 항체가 장입된 HLA-B*0702 오량체로 염색되고, 이어서 유세포측정에 의해 결합 평가되었다. 도 2에서 나타낸 바와 같이, 세포의 CD8+ 오량체+ 모집단은 MLL-pM 웨타이드로 펄스화된 DC로 공배양 후 검출되었다.

6.1.4 TCR 서브라이브리 생성 및 레트로바이러스 형질도입

[0367] 별도 라이브리가 TCR α 및 β 사슬에 대해 생성되었다. RNA는 RNeasy[®] Midi 키트 (Qiagen, Cat. No.: 75142) 또는 AllPrep[™] DNA/RNA 마이크로 키트 (Qiagen, Cat. No.: 80204)를 사용하여 MLL-pM-펄스화된 DC로 자극에 의해 풍부화된 건강한 공여체 HLA-B*0702+ PBMC-유래된 CD8+ T 세포 또는 CD8+ T 세포로부터 단리되었다. 단리된 RNA는 제조자의 지침에 따라 2100 바이오분석기 (Agilent, Cat. No.: DE13701147)를 사용하여 RNA6000 Pico 검정 (Agilent, Cat. No.: 5067-1513)에서 분석되었다. RNA는 SMARTer[®]RACE 5'/3' 키트 (Clontech Laboratories, Cat. No.: 634860)를 사용하여 cDNA 안으로 전사되었고 가변성 TCR α (TRAV 및 TRAJ 유전자) 및 β 사슬 (TRBV 및 TRBJ 유전자)는 다중 PCR에 의해 별도로 증폭되었다.

[0368] 얻어진 가변성 사슬 TCR α 및 TCR β 유전자 라이브리리는 젖과 CD3과 젖과 T 세포에서 신호 형질도입과 상호작용을 가능하게 하도록 막판통 및 세포내 도메인을 포함하는 젖과 비-가변성 α 또는 β 영역을 함유하는 레트로바이러스 발현 벡터 (MIGR1, Addgene으로부터 유래됨, Cat. No.: 27490) 안으로 별도로 클로닝되었다. α 및 β 사슬 발현 벡터는 또한 각각 발현 마커 CD6 및 CD7을 포함한다. 얻어진 플라스미드 라이브리의 다양성은 차세대 서열분석 (NGS)에 의해 평가되었다. 안정한 세포 TCR α β 라이브리를 얻기 위해, TCR α 및 TCR β 라이브리 플라스미드가 젖과 세포주 AK-D10R3에 연속적으로 도입되었다. AK-D10R3은 키메라 CD8 (상응하는 마우스 CD8 α 및 β 막판통에 융합된 인간 CD8 α 및 β 세포의 영역 및 세포내 영역) 및 최소 IL-2 프로모터를 포함하는 T 세포 활성화 리포터 작제물을 발현하는 젖과 흡선종-유래된 마우스 TCR-음성인, 마우스 CD8-음성 세포주이고, 이것은 EGFP에 작동가능하게 연결된 3개의 NFAT 결합 부위 ("IL-2-(NFAT)₃-EGFP" 리포터 작제물)를 포함한다.

α 및 β 사슬의 발현은 항-인간 CD6-bio (Antibodies Online, Cat. No.: ABIN609887) (1:1000) 및 항-마우스-TCR β -PE (BD Bioscience, Cat. No.: 553172) (1:1000) 시약으로 염색 후 유세포측정에 의해 확인되었고 최종 사슬 분포 및 다양성은 NGS를 통해 결정되었다.

6.2 실시예 2: 젖과 세포에서 신규한 MLL TCR의 특성규명

MLL 포스포펩타이드에 결합하는 5개 신규한 TCR이 전매 포유동물 세포 TCR 디스플레이 플랫폼을 사용하여 개발되었다. 이들 TCR 중 4개인, TCR0077, TCR0079, TCR0081, 및 TCR0083이 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)-HLA-B*0702에 결합한다. 이들 TCR 중 하나인, TCR0085는 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)-HLA-B*0702에 결합한다. 2개 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 및 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)는 각각 MLL-pM 및 MLL-pP 웨بت이드로 지정된다. 이들 5개 TCR의 α 사슬 가변 영역 (V α) 및 β 사슬 가변 영역 (V β) 서열은 표 4에 제공되어 있다. 이들 TCR은 상기에 기재된 젖과 세포주 AK-D10R3의 표면 상에, 젖과 불변 영역에 융합된 인간 가변 영역과 함께, 키메라 단백질로 발현되었다. 젖과 불변 영역은 젖과 CD3과 적절한 고착 및 상호작용 그리고 젖과 신호전달 경로의 적절한 촉발을 보장한다.

6.2.1 웨بت이드-MHC 오량체에 대한 TCR-발현 AK-D10R3 세포의 결합

AK-D10R3 세포가 형질도입되어 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, TCR0083, 또는 TCR0085를 발현하고 SF-IMDM 배지 (BioConcept, Cat. No.: 1-28S07-1)를 사용하여 37°C 및 10% CO₂에서 3일 동안 팽창되었다. TCR-음성 AK-D10R3 세포가 음성 대조군으로 포함되었다. 1.0 X 10⁵ AK-D10R3 세포가 96-웰 검정 플레이트의 웰당 분주되었고, 300 x g 및 4°C에서 5분 동안 원심분리되었고, 200 μ L 검정 완충액 (2% FCS가 보충된 1x PBS)을 사용하여 2회 세정되었고, 그리고 1.0 X 10⁵ 세포/100 μ L의 농도로 검정 완충액에서 재현탁되었다. 염색을 위해, MLL-pM 웨بت이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) (5 μ L/웰 또는 0.5 μ L/웰), MLL-pP 웨بت이드 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47) (5 μ L/웰), 또는 비-인산화된 대조 웨بت이드 MLL-M EPRSPSHSM (서열번호: 46) (5 μ L/웰)이 장입된 20 μ L 모액의 항-마우스 TCR β -사슬-APC 항체 (BD, Cat. No.: 553174, 클론 H57-597) (1:500) 및 PE-표지된 HLA-B*0702 오량체 (Proimmune)가 웰당 첨가되었다. 실온에서 30분 인큐베이션 후, 세포는 2회 세정되었고 BD FACSCanto II 세포계산기를 사용하여 유세포측정에 의해 분석되었다. 세포는 TCR 발현 (APC+) 대 pMHC-결합 (PE+)에 대해 분석되었다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여, 도트 플롯이 생성되었고 TCR+ pMHC+ 세포의 백분율 (%)이 결정되었다.

도 3에서 나타낸 바와 같이, 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, 및 TCR0083 모두는 MLL-pM/HLA-B*0702 오량체에 결합하였고 반면에 키메라 TCR TCR0085는 MLL-pP/HLA-B*0702 오량체에 결합하였다. 5개 TCR의 어느 것도 비-인산화된 대조 웨بت이드 MLL-M이 장입된 HLA-B*0702 오량체에 결합하지 않았다.

6.2.2 웨بت이드-펄스화된 HLA-B*0702 T2 세포에 의한 TCR-발현 AK-D10R3 세포의 활성화

IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물 및 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, TCR0083, 또는 TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 세포가 상기에 기재된 바와 같이 SF-IMDM 배지에서 배양되었다. 병렬적으로, HLA-B*0702 양성 T2 표적 세포 ("T2-B7 세포")는 MLL 웨بت이드로 펄스화되었다. 간단히, T2-B7 세포는 300 x g 및 4°C에서 5분 동안 원심분리되고, 1x PBS를 사용하여 세정되었고 그리고 1.0 X 10⁶ 세포/250 μ L의 최종 농도에서 50 μ g/mL 또는 5 μ g/mL의 MLL-pM 웨بت이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45), 50 μ g/mL의 MLL-pP 웨بت이드 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47), 또는 50 μ g/mL의 비-인산화된 대조 웨بت이드 MLL-M EPRSPSHSM (서열번호: 46)이 보충된 1x PBS에서 재현탁되었다. 세포는 3시간 동안 37°C에서 인큐베이션되고, 1x PBS를 사용하여 2회 세정되었고, 그리고 SF-IMDM 배지를 사용하여 5.0 X 10⁶ 세포/20 mL의 최종 농도에서 재현탁되었다. 200 μ L (5.0 X 10⁴ 세포)의 TCR-발현 AK-D10R3 세포가 96-웰 검정 플레이트의 웰당 첨가되고 300 x g에서 5분 동안 원심분리되었고 상청액을 폐기되었다. 다음으로, 100 μ L (2.5 X 10⁴ 세포)의 T2-B7 표적 세포 혼탁액이 각 웰에 첨가되고 16시간동안 37°C 및 10% CO₂에서 공동-인큐베이션되었다.

염색을 위해, 세포 혼탁액은 300 x g에서 10분 동안 원심분리되었고, 검정 완충액을 사용하여 2회 세정되었고, 20 μ L/염색 용액의 웰 (1:500 APC-표지된 항-마우스 TCR β -사슬 항체가 보충된 1x PBS)을 사용하여 재현탁되었고 실온에서 30분 동안 인큐베이션되었다. 후속으로, 세포는 검정 완충액을 사용하여 2회 세정되었고, 80 μ L 검정 완충액에서 재현탁되고 BD FACSCanto II 세포계산기를 사용하여 유세포측정에 의해 분석되었다. 세포는 TCR 발현 (APC+) 대 T 세포 활성화 (EGFP+)에 대해 게이팅되었다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여, 도트 플롯이 생성되었고 APC+ EGFP+ 세포의 백분율 (%)이 결정되었다. T2-B7 표적 세포의 부재에서 배양된 AK-D10R3 또는 비-펄스화된 T2-B7 세포와 TCR-발현 AK-D10R3 세포의 공배양물이 음성 대조군으로 작용했다.

키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, 또는 TCR0083을 발현하는 AK-D10R3 세포는 비-인산화된 대조 웨بت이드

MLL-M이 아닌, 포스포펩타이드 MLL-pM으로 필스화된 T2-B7 세포와 공배양되어 진 후 IL-2-NFAT 리포터 작제물의 활성화를 나타냈다 (도 4A). 키메라 TCR TCR0085는 포스포펩타이드 MLL-pP로 필스화된 T2-B7 세포와 공배양되어 진 후 IL-2-NFAT 리포터 작제물의 활성화를 매개했다 (도 4A). AK-D10R3 세포의 활성화는 MLL TCR과 그것의 동족 펩타이드-MHC 복합체 사이의 상호작용에 대해 의존적이었는데, 이는 이러한 활성화가 AK-D10R3 세포가 자체로 시험될 때, 또는 TCR-발현 AK-D10R3 세포가 임의의 펩타이드로 필스화되지 않은 T2-B7 세포로 인큐베이션되었을 때는 관측되지 않았기 때문이다 (도 4B).

[0378] 6.2.3 세포독성 검정

[0379] 다음으로, 유사한 공배양 연구에서, TCR-발현 AK-D10R3 세포는 펩타이드-필스화된 T2-B7 표적 세포에서 세포자멸사를 유도하는 그것의 잠재성에 대해 평가되었다. 간단히, T2-B7 표적 세포는 5 μ g/mL 또는 50 μ g/mL의 MLL-pM 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45), 50 μ g/mL의 MLL-pP 펩타이드 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47), 또는 50 μ g/mL의 비-인산화된 대조 펩타이드 MLL-M EPRSPSHSM (서열번호: 46)으로 필스화되었다. 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, TCR0083, 또는 TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 세포는 상기에 기재된 바와 같이 500 ng/mL 항-FAS 시약 (Biolegend #305702, 클론 EOS9.1) 및 10 μ M Campothecin (Sigma #C9911)이 보충된 SF-IMDM 배지 (Amimed #1-28507-I)에서 16시간 동안 37°C 및 10% CO₂에서 펩타이드-필스화된 T2-B7 표적 세포와 공배양되었다. 세포는 그 다음 항-마우스 TCR β -APC 및 항-카스파제3-PE (BD Biosciences #550821)로 염색되고 FACSCantoII 세포계산기를 사용하여 유세포측정에 의해 평가되었다. 비-필스화된 T2-B7 세포 또는 AK-D10R3 세포의 부재에서 T2-B7 세포를 함유하는 공배양물이 대조군으로 작용했다.

[0380] 도 5에서 나타낸 바와 같이, 키메라 TCR TCR0077, TCR0079, TCR0081, 또는 TCR0083을 발현하는 AK-D10R3 세포는 비-인산화된 대조 펩타이드 MLL-M으로 필스화된 T2-B7 세포가 아닌, MLL-pM 포스포펩타이드로 필스화된 T2-B7 표적 세포에서 카스파제 3 발현 수준을 증가시켰다. 키메라 TCR TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 세포는 MLL-pP 포스포펩타이드로 필스화된 T2-B7 세포에서 카스파제 3 발현 수준을 증가시켰다 (도 5). 카스파제 3 발현은 비-필스화된 T2-B7 세포 또는 TCR-발현 AK-D10R3 세포의 부재에서 T2-B7 세포를 함유하는 공배양물에서 최소였다 (도 5).

[0381] 6.2.4 알라닌 스캐닝을 사용한 TCR 특이성의 특성규명

[0382] MLL-pM 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)의 항원 인식을 평가하기 위해, IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물 및 키메라 TCR TCR0077 또는 TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 세포, 또는 TCR 음성 AK-D10R3 세포를 2:1의 표적: 효과기 비에서 16시간 동안 37°C 및 10% CO₂에서 MLL-pM 펩타이드 또는 그것의 알라닌 변형된 변이체: MLL-pM-A1 APR[pS]PSHSM (서열번호: 49), MLL-pM-A2 귀[pS]PSHSM (서열번호: 50), MLL-pM-A3 EPA[pS]PSHSM (서열번호: 51), MLL-pM-A4 EPRAPSHSM (서열번호: 52), MLL-pM-A5 EPR[pS]ASHSM (서열번호: 53), MLL-pM-A6 EPR[pS]PAHSM (서열번호: 54), MLL-pM-A7 EPR[pS]PSASM (서열번호: 55), MLL-pM-A8 EPR[pS]PSHAM (서열번호: 56), 또는 MLL-pM-A9 EPR[pS]PSHSA (서열번호: 57)로 필스화된 T2-B7 표적 세포와 공배양하였다. 항-마우스 TCR β -APC 항체로 염색 후, IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터의 발현은 유세포측정에 의해 평가되었다. 세포는 TCR 발현 대 T 세포 활성화 (EGFP+)에 대해 게이팅되었다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여, 도트 플롯이 생성되었고 APC+ EGFP+ 세포의 백분율 (%)이 결정되었다. 데이터는 그래프 생성을 위해 펩타이드로 필스화되지 않은 T2-B7 세포를 함유하는 공배양물에 대해 결정된 활성화 값의 감산에 의해 배경 보정을 위해 마이크로소프트 엑셀로 복사하였다.

[0383] 도 6A에서 나타낸 바와 같이, 키메라 TCR TCR0077을 발현하는 AK-D10R3 세포는 MLL-pM 펩타이드, MLL-pM-A3 펩타이드, 또는 MLL-pM-A8 펩타이드로 필스화된 T2-B7 세포로 공배양되어 진 후 IL-2-NFAT 리포터 작제물의 활성화를 나타냈다. 최소 활성화는 TCR0077-발현 AK-D10R3 세포가 MLL-pM의 다른 알라닌 변형된 변이체, MLL-M 대조 펩타이드, 또는 MLL-pP 대조 펩타이드로 필스화된 T2-B7 세포로 인큐베이션될 때 검출되었다 (도 6A). 대조군으로, 키메라 TCR TCR0085를 발현하는 AK-D10R3 세포가 동일한 조건 하에서 시험되었고 이들 세포는, MLL-M 펩타이드, MLL-pM 펩타이드, 또는 MLL-pP 펩타이드의 임의의 알라닌 변형된 변이체로 필스화된 T2-B7 세포가 아닌, MLL-pP-필스화된 T2-B7 세포의 존재에서만 증가된 EGFP 발현을 나타냈다 (도 6B).

[0384] 6.2.5 X-스캔을 사용한 TCR 특이성의 특성규명

[0385] TCR0077 및 TCR0081의 표적 특이성은 아래에 기재된 바와 같이 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)의 변이체의 라이브러리를 사용하여 "x-스캔" 검정에 의해 평가되었다.

[0386] 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)의 변이체의 세트가 제조되었고, 여기서 서열번호: 45의, 앵커 위치 P2

(P) 및 P9 (M)을 제외하고, 각각의 웨타이드에서 각각의 아미노산 위치는 각각의 19개 다른 가능한 자연 발생 아미노산으로 개별적으로 치환되었고, 위치 P4 ([pS])는 비-인산화된 세린으로 추가로 치환되었다. 얹어진 134개 변이체 웨타이드는 표 8에 열거되어 있다. TCR0077 및 TCR0081의 특이성 프로파일은 134개 변이체 웨타이드 또는 친계 웨타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 중 하나로 장입된 T2-B7 표적 세포로 공배양 후 TCR-발현 AK-D10R3 효과기 세포의 활성화를 측정함에 의해 평가되었다.

[0387] AK-D10R3 세포는 키메라 TCR TCR0077 또는 TCR0081, 키메라 마우스/인간 CD8, 및 3개 NFAT-결합 부위 (3xNFA T)를 포함하는 최소 IL-2 프로모터에 연결된 EGFP- 리포터 작제물로 안정적으로 형질도입되었다. 세포는 37°C 및 10% CO₂에서 3% 소태아 혈청 (FCS; Amimed Direct), 1% 페니실린/ 스트렙토마이신 (SIGMA-ALDRICH, 미조리주 세인트루이스 소재), 및 50 μM β-미캡토에탄올 (Gibco, Fisher Scientific, UK)이 보충된 SF-IMDM (Amimed Direct, 영국 런던 소재)에서 배양되었다. ATCC (CRL-1992TM)로부터 항원 제시 Tap-결핍된 T2 (174 x CEM.T2) 세포는 37°C 및 5% CO₂에서 10% FCS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 (SIGMA-ALDRICH)에서 유지되었다.

[0388] 웨타이드 (독일의 Peptides and Elephants로부터 구매되거나, 또는 인하우스 생산됨)는 DMSO에 혼탁되었고 농도는 4 mg/ml로 조정되었다.

[0389] T2-B7 세포는 PBS (Gibco)에서 세정되었고 3시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 1x10⁶ 세포당 각각 20 μg의 134개 변경된 웨타이드로 인큐베이션되었다. 인큐베이션 후, T2-B7 세포는 PBS/2% FCS에서 세정되었고 그 다음 SF-IMDM 배지에 재현탁되었다. 관심 있는 TCR을 발현하는 효과기 세포는 16시간 동안 SF-IMDM 배지에서 37°C 및 10% CO₂에서 1:2 비 (총 150,000 세포/96-웰 플레이트의 웰)에서 웨타이드-필스화된 T2-B7 세포로 공배양되었다. 세포는 2% FCS/PBS로 2회 세정되었고 30분 동안 실온에서 1:500 희석에서 항-마우스 TCR-β 사슬 항체 (클론 H57-597; BD Pharmingen, 캘리포니아주 산호세 소재)로 염색되었다. 세포는 2회 세정되었고, BD FACSCantoTM II 흐름 세포측정기 (Becton Dickinson)를 사용하여 FACS-분석이 이어졌다.

[0390] 데이터 분석은 FlowJo V10 소프트웨어를 사용하여 수행되었다. TCR 활성화는 AK-D10R3 모집단에서 EGFP-발현 세포의 비율로 계산되었다 (AK-D10R3 세포는 TCR 발현에 기초하여 확인되었다). 배경 활성화 (검정에서 T2-B7 세포가 웨타이드로 장입되지 않은 경우)는 모든 웨타이드-장입된 샘플 (변경 및 천연 서열)로부터 공제되었다. 배경-공제된 값의 평균 및 평균의 표준 오차 (SEM)는 모든 반복 (각각의 TCR에 대해 적어도 3회 반복)으로부터 계산되었고, 값은 표시 목적으로 최소 0.0 (히트 맵 단독) 및 최대 1.0 (히트 맵 단독)으로 자른 정규화된 값으로, 웨타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)의 것에 대해 정규화되었다. 정규화된 값은 도 7A (TCR0077) 및 7B (TCR0081)에 히트 맵 형식으로 그리고 도 8A (TCR0077) 및 8B (TCR0081)에 막대형 쳐트 형식으로 도시되어 있다.

[0391] 히트 맵 및 막대형 쳐트는 시험된 각각의 TCR의 뚜렷한 특이성 프로파일을 나타낸다. 일반적으로, 백색의 더 큰 백분율 (낮은 정규화된 값)은 상기-기재된 검정의 맥락에서 MLL-pM 동족 웨타이드에서 돌연변이에 대한 보다 낮은 내성 및 MLL-pM 동족 웨타이드에 대한 더 높은 특이성의 정도를 나타낸다. 도 7A 및 7B에서 나타낸 바와 같이, TCR0077 및 TCR0081 둘 모두는 MLL-pM 동족 웨타이드의 각각의 잔기 위치에 대해 특이성의 가변성 정도를 나타냈다.

표 8. 카메라 TCR 의 특이성 프로파일을 생성하기 위해 사용된 변경된 펩타이드.

서열 번호	표적 펩타이드 서열	서열 번호	표적 펩타이드 서열	서열 번호	표적 펩타이드 서열
49	APR[pS]PSHSM	137	EPM[pS]PSHSM	53	EPR[pS]ASHSM
110	CPR[pS]PSHSM	138	EPN[pS]PSHSM	164	EPR[pS]CSHSM
111	DPR[pS]PSHSM	139	EPP[pS]PSHSM	165	EPR[pS]DSHSM
112	FPR[pS]PSHSM	140	EPQ[pS]PSHSM	166	EPR[pS]ESHSM
113	GPR[pS]PSHSM	141	EPS[pS]PSHSM	167	EPR[pS]FSHSM
114	HPR[pS]PSHSM	142	EPT[pS]PSHSM	168	EPR[pS]GSHSM
115	IPR[pS]PSHSM	143	EPV[pS]PSHSM	169	EPR[pS]HSHSM
116	KPR[pS]PSHSM	144	EPW[pS]PSHSM	170	EPR[pS]ISHSM
117	LPR[pS]PSHSM	145	EPY[pS]PSHSM	171	EPR[pS]KSHSM
118	MPR[pS]PSHSM	52	EPRAPSHSM	172	EPR[pS]LSHSM
119	NPR[pS]PSHSM	146	EPRCPSHSM	173	EPR[pS]MSHSM
120	PPR[pS]PSHSM	147	EPRDPSHSM	174	EPR[pS]NSHSM
121	QPR[pS]PSHSM	148	EPREPSHSM	175	EPR[pS]QSHSM
122	RPR[pS]PSHSM	149	EPRFPSHSM	176	EPR[pS]RSHSM
123	SPR[pS]PSHSM	150	EPRGPHSM	177	EPR[pS]SSHSM
124	TPR[pS]PSHSM	151	EPRHPSHSM	178	EPR[pS]TSHSM
125	VPR[pS]PSHSM	152	EPRIPSHSM	179	EPR[pS]VSHSM
126	WPR[pS]PSHSM	153	EPRKPSHSM	180	EPR[pS]JWSHSM
127	YPR[pS]PSHSM	154	EPRLPISHM	181	EPR[pS]YSHSM
51	EPA[pS]PSHSM	155	EPRMPISHM	54	EPR[pS]PAHSM
128	EPC[pS]PSHSM	156	EPRNPSHSM	182	EPR[pS]PCHSM
129	EPD[pS]PSHSM	157	EPRPPSHSM	183	EPR[pS]PDHSM
130	EPE[pS]PSHSM	158	EPRQPSHSM	184	EPR[pS]PEHSM
131	EPF[pS]PSHSM	159	EPRRPSHSM	185	EPR[pS]PFHSM
132	EPG[pS]PSHSM	46	EPRSPSHSM	186	EPR[pS]PGHSM
133	EPH[pS]PSHSM	160	EPRTPSHSM	187	EPR[pS]PHHSM
134	EPI[pS]PSHSM	161	EPRVPSHSM	188	EPR[pS]PIHSM
135	EPK[pS]PSHSM	162	EPRWPSHSM	189	EPR[pS]PKHSM
136	EPL[pS]PSHSM	163	EPRYPSHSM	190	EPR[pS]PLHSM

서열 번호	표적 웹타이드 서열	서열 번호	표적 웹타이드 서열
191	EPR[pS]PMHSM	219	EPR[pS]PSHDM
192	EPR[pS]PNHSM	220	EPR[pS]PSHEM
193	EPR[pS]PPHSM	221	EPR[pS]PSHFM
194	EPR[pS]PQHSM	222	EPR[pS]PSHGM
195	EPR[pS]PRHSM	223	EPR[pS]PSHHM
196	EPR[pS]PTHSM	224	EPR[pS]PSHIM
197	EPR[pS]PVHSM	225	EPR[pS]PSHKM
198	EPR[pS]PWHSM	226	EPR[pS]PSHLM
199	EPR[pS]PYHSM	227	EPR[pS]PSHMM
55	EPR[pS]PSASM	228	EPR[pS]PSHNM
200	EPR[pS]PSCSM	229	EPR[pS]PSHPM
201	EPR[pS]PSDSM	230	EPR[pS]PSHQM
202	EPR[pS]PSESM	231	EPR[pS]PSHRM
203	EPR[pS]PSFSM	232	EPR[pS]PSHTM
204	EPR[pS]PSGSM	233	EPR[pS]PSHVM
205	EPR[pS]PSISM	234	EPR[pS]PSHWM
206	EPR[pS]PSKSM	235	EPR[pS]PSHYM
207	EPR[pS]PSLSM	45	EPR[pS]PSHSM (MLL-pM 웹타이드)
208	EPR[pS]PSMSM		
209	EPR[pS]PSNSM		
210	EPR[pS]PSPSM		
211	EPR[pS]PSQSM		
212	EPR[pS]PSRSM		
213	EPR[pS]PSSSM		
214	EPR[pS]PSTSM		
215	EPR[pS]PSVSM		
216	EPR[pS]PSWSM		
217	EPR[pS]PSYSM		
56	EPR[pS]PSHAM		
218	EPR[pS]PSHCM		

[0393]

6.3 실시예 3: 원발성 인간 T 세포에서 신규한 MLL TCR의 특성규명

[0394] 이 실시예에서, 상기에 기재된 키메라 TCR TCR0077 및 TCR0085는 각각 완전 인간 TCR인, 지정된 TCR0078 및 TCR0086으로 발현되었다. TCR0078은 가변 영역의 프레임워크 4에서 작은 수의 돌연변이를 제외하고 TCR0077과 가변 영역 서열을 공유하고 인간 불변 영역을 함유한다. 구체적으로, TCR0078은 각각 서열번호: 58 및 59로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. TCR0086은 TCR0085과 가변 영역 서열을 공유하고 인간 불변 영역을 함유한다. TCR0086은 각각 서열번호: 70 및 71로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 이 실시예에서 기재된 바와 같은 TCR0078 또는 TCR0086에 대한 예시적인 발현 자체물은 순서대로 TCR β 사슬, P2A 자기-절단 부위, 및 TCR α 사슬을 인코딩하는 융합 단백질을 인코딩한다. 표 1에 열거된 바와 같이, 예시적인 미성숙한 TCR0078 또는 TCR0086 융합 단백질 (α 및 β 사슬 둘 모두에 대한 신호 웹타이드를 함유함)은 각각 서열번호: 83 또는 92로 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 발현 후, 융합 단백질은 P2A 부위에서 절단되어 TCR0078의 성숙한 α 및 β 사슬 (각각, 서열번호: 236 및 237) 또는 TCR0086을 생산한다. 서열번호: 236에서 나타낸 바와 같이, TCR0078의 예시적인 성숙한 α 사슬은 그것의 핵심 서열 (서열번호: 58)의 C-말단에 GS 아미노산 잔기 연장을 포함하여, 융합 단백질 상에 클로닝 반흔을 초래한다. 서열번호: 237에서 나타낸 바와 같이, TCR0078의 예시적인 성숙한 β 사슬은 그것의 핵심 서열 (서열번호: 59)의 C-말단에 짧은 웹타이드 연장 (GSGATNFSLLKQAGDVEENPG, 서열번호: 93)을 포함하여, 융합 단백질의 P2A 절단을 초래한다.

추가의 예시적인 미성숙한 TCR0078 융합 단백질 (α 및 β 사슬 둘 모두에 대한 신호 펩타이드를 함유함)은 표 1에서 나타낸 바와 같이, 서열번호: 266-271로 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

6.3.1 형질도입된 T 세포의 표면 상에 TCR0078의 발현

일차 T 세포는 1×10^6 세포/ml의 농도 및 1:1의 T 세포:비드 비에서 37°C에서 48시간 동안 CD3/CD28 Dynabeads[®] (Thermo Fisher, 매사추세츠주 월샘 소재)로 공동-인큐베이션함에 의해 자극되었다. T 세포는 그 다음 Lentigen (메릴랜드주 게이더스버그 소재)에 의해 제조된, TCR0078 (서열번호: 83)의 β 사슬, P2A 절단 부위, 및 α 사슬의 순서로 인코딩하는 렌티바이러스로 형질도입되었다. 형질도입을 위해, T 세포/비드는 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 폴리브렌 (EMD, Millipore)을 함유하는 신선한 T 세포 배지 내 1×10^6 세포/ml에서 재현탁되었다. 세포 혼탁액은 형질도입을 용이하게 하기 위해 렌티바이러스 (MOI 10:1)와 혼합되었고 그 다음 90분 동안 1200g, 32°C에서 원심분리되었다. 세포/비드 혼탁액은 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션되었고, 그 후 1 용적의 T 세포 배지가 첨가되고 세포/비드는 37°C에서 밤새 추가로 인큐베이션되었다. 다음 날, 세포는 세정되고 T 세포 배지에서 1×10^6 세포/ml에 재현탁되고, 이어서 37°C에서 추가로 인큐베이션되었다. 형질도입 후 3일차에서, DynaMag 자석 (Thermo Fisher)을 사용하여 세포 배양물로부터 비드가 제거되었다. 형질도입 후 5일차에서, 유세포측정에 의해 TCR0078 발현이 평가되었다. 구체적으로, 세포는 제조자의 지침에 따라 죽은 세포로부터 산 세포를 구별하기 위해 Zombie NIR[™] (Biolegend)로 먼저 염색되었다. 세포는 그 다음 세정되고, 그리고 광으로부터 보호된 실온에서 30분 동안 MLL-pM 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45; ProImmune, Inc, 영국 옥스포드 소재), 및 항-CD3-FITC, 항-CD4-PerCp/Cy5.5 및 항-CD8-PE/Cy7 항체 (Biolegend)를 포함하는 항체 칵테일이 장입된 PE-접합된 HLA-B*0702 오량체로 염색되었다. 형질도입되지 않은 T 세포는 음성 대조군으로 사용되었다. 염색된 T 세포는 세정되었고 BD FACSCanto[™] II 세포계산기를 사용하여 유세포측정에 의해 분석되었다.

TCR0078은 온전한, 살아 있는, 단일항 T 세포에서 효율적으로 발현되었다. 도 9A에서 나타낸 바와 같이, 대조군 세포에 대해, 검출된 세포 중 62.8%는 무손상이었다 (좌측 패널). 이들 무손상 세포 중, 99.2%는 살아 있는 세포였다 (중간 패널). 이들 살아 있는 세포 중, 81.3%는 단일항이었다 (우측 패널). 동일한 유세포측정 게이트가 TCR0078로 형질도입된 세포에 대해 사용되었고 유사한 데이터가 수득되었다 (데이터 도시되지 않음). 온전한, 살아 있는, 단일항 세포가 나머지 실험에서 사용하기 위해 선택되었다. 대조군 T 세포의 경우, 단지 1.11%만이 CD3 및 오량체 염색 둘 모두에 대해 양성이었다 (도 9B, 좌측 패널). TCR0078로 형질도입된 세포에서, 58.1%가 양 CD3 및 오량체 양성이었다 (도 9B, 우측 패널). TCR0078-형질도입된 세포에서 고수준의 오량체 염색은 자극된 T 세포에서의 TCR0078의 양성 발현을 나타냈다.

자극된 T 세포를 발현하는 대조군 및 TCR0078 둘 모두는 두 모집단인: CD8+/CD4- 세포 모집단 및 CD8-/CD4+ 세포 모집단 중 하나에서 우세하게 되었다. 대조군 T 세포는 44.6% CD8+/CD4- 및 49.1% CD8-/CD4+였다 (도 9C, 좌측 패널). 유사한 결과가 TCR0078-형질도입된 세포의 전체의 모집단에 대해 수득되었고 (도 9C, 중간 패널) 및 TCR0078 발현 세포는 오량체 염색에 의해 결정되었다 (도 9C, 우측 패널). CD8+ 또는 CD4+ 모집단 또한 오량체 염색의 수준을 나타내기 위해 제시된 유세포측정 데이터에서 확인가능하였다 (도 9D, 양 패널).

6.3.2 KG1a 표적 세포로 공배양된 MLL TCR을 발현하는 인간 T 세포의 특성규명

원발성 인간 T 세포는 TCR0078 또는 TCR0086을 인코딩하는 mRNA와 혼합되었고 0일째에 전기천공되었다. 2개 TCR은 TCR β 사슬, P2A 절단 부위, 및 TCR α 사슬 순서로 인코딩하는 벡터로부터 발현되었다. 1일차에서, 표적 TCR 발현은 MLL-pM 펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 또는 MLL-pP 펩타이드 RVR[pS]PTRSP (서열번호: 47)가 장입된 HLA-B*0702 오량체로 염색에 이어서 유세포측정에 의해 평가되었다. T 세포는 그 다음 Celltrace Violet 세포 증식 키트 (Life Technologies, Cat. No.: C34557)를 사용하여 표지되었다. 병렬적으로, KG1a 세포 (내인성으로 MLL을 발현하고 HLA-B*0702 ("KG1a-B7 세포") 또는 HLA-A*0201 ("KG1a-A2 세포")을 과발현하는 골수성 백혈병 세포주)는 카복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르 (CFSE) (Biolegend, Cat. No.: 423801)로 표지되었다. Celltrace Violet-표지된 T 세포는 4:1 내지 0.25:1의 범위인 효과기:표적 비에서 CFSE-표지된 KG1a-B2 세포 또는 KG1a-A2 세포로 공배양되었다. 항-CD3 및 항-CD28 항체로 인큐베이션된 T 세포는 양성 대조군으로 사용되었다. 2일차에서, 세포는 유세포측정을 사용하여 CD25 발현, CD107a 발현, T 세포 증식, 및 표적 세포의 특이적 사멸에 대해 평가되었다. 모의 mRNA (대조군 TCR을 인코딩하는 mRNA)로 전기천공된 원발성 인간 T 세포가 음성 대조군으로 사용되었다.

2:1의 효과기:표적 비로 대표적인 실험의 도 10에 도시되어 있다. MLL TCR TCR0078 또는 TCR0086을 발현하는 T

세포는 단지, CD25 발현, CD107a 발현, 및 T 세포 증식에 의해 측정될 때 HLA-A*0201을 발현하는 KG1a 세포가 아닌, HLA-B*0702를 발현하는 KG1a 세포에 의해 활성화되었다. 모의 mRNA로 전기천공된 T 세포가 동일한 조건 하에서 활성화되지 않았기 때문에, T 세포의 활성화는 MLL TCR의 발현에 의존적이었다 (도 10).

[0403] MLL TCR TCR0078 또는 TCR0086을 발현하는 T 세포는 낮은 효과기:표적 비에서도 KG1-B7 표적 세포를 구체적으로 사멸할 수 있는 반면 모의 mRNA로 전기천공된 T 세포는 표적 세포를 사멸하지 않았다 (도 11).

6.3.3 IL-2-NFAT 루시퍼라제 리포터-발현 T 세포주를 사용한 TCR0078의 특성규명

이 연구는 IL-2-NFAT 루시퍼라제 리포터 T 세포주를 사용하여 다양한 종양 세포주로 공배양 시 TCR0078을 발현하는 T 세포의 활성화의 특이성을 평가한다. 구체적으로, IL-2-NFAT 반응 인자 및 짧은 CMV 최소 프로모터의 제어하에서 루시퍼라제 리포터를 안정적으로 발현하는, 저켓 세포주 J.RT3-T3.5 (ATCC® Cat. No.: TIB-153™)가 섹션 6.3.1에서 기재된 바와 같은 동일한 렌티바이러스로 형질도입되었다. 간단히, 대조군 (형질도입되지 않음) 또는 TCR0078-형질도입된 저켓 세포가 다양한 저켓:종양 (효과기:표적) 세포 비 (0.1:1 내지 2:1의 범위)에서 24시간 동안 37°C에서 HLA-B*0702를 안정적으로 발현하는 KG1a 세포, HLA-B*0702를 안정적으로 발현하는 K562 세포 (MLL을 내인성으로 발현하는 골수성 백혈병 세포주), 로우시 세포 (MLL 및 HLA-B*0702를 내인성으로 발현하는 림프아구성 백혈병 세포주), 또는 나말와 세포 (MLL 및 HLA-B*0702를 내인성으로 발현하는 벼켓 림프종 세포주)로 공배양되었다. 세포는 그 다음 세정되고, 용해되고, 그리고 제조자의 지침에 따라 나노-Glo® 루시퍼라제 검정 시약 (Promega, 위스콘신주 메디슨 소재)과 혼합되었다. 저켓 세포 활성화의 정도를 나타내는 발현된 IL-2-NFAT-루시퍼라제 리포터로부터의 발광이 기록되었다. IL-2-NFAT 리포터의 활성화에 대한 양성 대조군으로, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 (PMA) 및 아이오노마이신 (Biolegend)이 사용되어 제조자의 지침에 따라 대조군 및 TCR0078-형질도입된 저켓 효과기 세포에서 최대 NFAT-루시퍼라제 발현을 유도했다.

[0406] 도 12A에서 나타낸 바와 같이, TCR0078을 발현하는 저켓 세포는 HLA-B*0702를 안정적으로 발현하는 KG1a 세포 또는 K562 세포로 다양한 비에서 공배양될 때, 상당히 활성화되었다. 나말와 세포는 시험된 모든 효과기:표적 비에서 TCR0078-발현 저켓 세포를 활성화하였다. 로우시 세포는 도 12B에 도시된 대조군 저켓 세포 활성화 수준에 비하여, 더 높은 효과기:표적 비에서 TCR0078-발현 저켓 세포를 활성화하였다. 기대된 대로, PMA/로노마이신은 저켓 세포에서 최대 리포터 활성화를 유도했다 (도 12C).

[0407] 전술한 리포터 활성화 검정은 또한 다른 종양 표적 세포로 수행되었다. H929 세포 및 U266B1 세포 (둘 모두 내인성으로 HLA-B*0702를 발현함)뿐만 아니라 HLA-B*0702를 과발현하는 THP-1 세포 (HLA-B*0702 음성) 모두 저켓 효과기 세포를 활성화하였다 (도 13A 및 13C). Raji 세포 (ATCC® CCL-86™, HLA-B*0702 음성 세포주) 및 LCL 721.221 세포 (MHC-I-음성 인간 세포주)는 둘 모두가 HLA-B*0702를 과발현할 때, KG1a-HLA-B*0702 세포보다 더 강하게 저켓 효과기 세포를 상당히 활성화하였다 (도 13B 및 13C). 반대로, YT-Indy 세포 (HLA-B*0702 음성), J.RT3-T3.5 세포 (HLA-B*0702 음성), Raji 세포, THP-1 세포, 및 LCL 721.221 세포는 저켓 효과기 세포를 활성화하지 않았다 (도 13A-13C).

6.3.4 T 세포 활성화 및 표적 세포 사멸에 대한 웨타이드 용량 적정의 영향

[0409] 다음으로, MLL-특이적 TCR의 감수성을 평가하는 연구가 수행되었다. 간단히, 0일째에, 원발성 인간 T 세포가 상기에 기재된 바와 같이 모의 mRNA (대조군 TCR을 인코딩하는 mRNA) 또는 TCR0078 mRNA로 전기천공되었다. 1일째에, HLA-B*0702를 발현하는 T2 세포 ("T2-B7 세포")는 Celltrace Violet 세포 증식 키트 (Life Technologies, Cat. No.: C34557)를 사용하여 표지되고 MLL-pM 웨타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 또는 비-인산화된 MLL-M 대조군 웨타이드 EPRSPSHSM (서열번호: 46)의 용량 적정으로 펄스화되었다. T2-B7 표적 세포는 그 다음 1:1의 효과기:표적 비에서 CFSE (Biolegend, Cat. No.: 423801)로 표지된 전기천공된 T 세포로 공배양되었다. 항-CD3 및 항-CD28 항체로 인큐베이션된 T 세포는 양성 대조군으로 사용되었다. 2일째에, 세포는 유세포측정을 사용하여 CD25 발현, CD107a 발현, 및 표적 세포의 특이적 사멸에 대해 평가되었다.

[0410] 도 14에서 나타낸 바와 같이, MLL TCR TCR0078을 발현하는 T 세포는 저용량의 웨타이드에서 조차도 포스포웨타이드 MLL-pM으로 펄스화된 T2-B7 표적 세포에 의해 활성화되었다. T 세포의 활성화는 비-인산화된 MLL-M 대조 웨타이드가 T 세포를 활성화하지 않았기 때문에 포스포세릴 모이어티의 존재에 의존적이었다 (도 14, 우상측 및 우하측 패널). 모의 mRNA로 전기천공된 T 세포는 표적 세포에 의해 활성화되지 않았다 (도 14).

[0411] T 세포 활성화의 관찰과 일치하여, MLL TCR TCR0078을 발현하는 T 세포는 효과적으로 MLL-pM 웨타이드로 펄스화된 T2-B7 표적 세포를 사멸하였지만, 비-인산화된 MLL-M 대조 웨타이드로 펄스화된 T2-B7 표적 세포는 그렇지

않았다 (도 15). 모의 mRNA로 전기천공된 T 세포는 표적 세포를 사멸하지 않았다 (도 15).

[0412] MLL 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)에 대한 TCR 감수성을 평가하는 유사한 연구가 TCR0078을 안정적으로 발현하는 일차 T 세포를 사용하여 수행되었다. 간단히, 일차 T 세포는 섹션 6.3.1에서 기재된 바와 같이, TCR0078 (서열번호: 83)을 인코딩하는 렌티바이러스로 형질도입되었다. 13일 후, 형질도입된 T 세포는 그 것의 활성화 및 MLL 포스포펩타이드의 존재에서 표적 세포에 대한 세포독성 활성에 대해 시험되었다. HLA-B*0702를 발현하는 T2 세포 ("T2-B7 세포")는 카복시플루오레세인 석신이미딜 에스테르 (CFSE) (Biologend, Cat. No.: 423801)로 표지되고 그 다음 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 포스포펩타이드 또는 EPRSPSHSM (서열번호: 46) 펩타이드 중 어느 하나의 용량 적정으로 2.5시간 동안 펄스화되었다. 펄스화된 T2-B7 세포 (표적)는 그 다음 1:1의 효과기:표적 비에서 20시간 동안 37°C에서 Cell Trace™ Violet 세포 증식 키트 (Life Technologies, 캘리포니아주 칼스배드 소재, Cat. No.: C34557)를 사용하여 이전에 표지된, TCR0078 (효과기)을 발현하는 일차 T 세포로 공배양되었다. 효과기 일차 T 세포의 세포독성 활성 (T2-B7 세포의 사멸에 의해 측정됨) 및 CD25 및 IFN-γ 발현은 유세포측정에 의해 다음 날 평가되었다. Cell Trace™ Violet 염색에 의해 검출된, 살아 있는 T2-B7 세포의 수가 카운트되었다. 죽은 T2-B7 세포의 백분율 (효과기 일차 T 세포로 공배양 없이 총 T2-B7 세포 수로부터 공배양 후 살아 있는 T2-B7 세포 수를 차감하고, 그 다음 공배양 없는 총 T2-B7 세포 수로 나눔에 의해 계산됨)은 효과기 일차 T 세포의 세포독성 활성을 나타낸다. CD25의 검출을 위해, 세포는 살아 있는 세포를 구별하기 위해 먼저 Zombie NIR™ (Biologend)로 염색되고 그 다음 제조자의 지침에 따라 항-CD25-PE/Cy7 항체 (Biologend)로 염색되었다. IFN-γ 발현의 검출을 위해, 세포는 염색 전에 5시간 동안 브레펜딘 A 및 모넨신 (Biologend)으로 인큐베이션되었다. 이전에 기재된 바와 같이, CD25-PE/Cy7, CD4-PerCP/Cy5.5, 및 CD8/PE에 대한 세포 생존력 염색 및 표면 염색에 이어, 세포는 제조자의 지침에 따라 고정되고 투과되고 (Biologned), 그 다음 항-IFN-γ-FITC 항체 (Biologend)로 염색되었다. 측정된 형광은 CD25 및 IFN-γ 발현 수준을 나타냈다.

[0413] 도 16A-16C에서 나타낸 바와 같이, 세포독성 활성, CD25 발현 및 IFN-γ 발현의 증가가 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45) 농도를 증가함에 따른 용량 의존 방식으로 효과기 일차 T 세포에서 관측되었다. 그에 반해서, 비변형된 MLL-M 펩타이드는 T 세포의 세포독성 활성, CD25 발현, 또는 IFN-γ 발현을 증가시키지 않았다 (도 16A-16C). 이들 결과는 TCR0078이 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)에 특이적이라는 것을 나타낸다.

[0414] HLA-B*0702 및 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)에 대한 TCR0078 특이성을 추가로 특성규명하기 위해, TCR0078이 형질도입된 일차 T 세포가 HLA-B*0702 또는 HLA-A*02.01 중 어느 하나를 발현하는 펩타이드-펄스화된 T2 세포로 공배양되었다. 세포는 그 다음 염색되고, 그리고 CD25 및 IFN-γ T 세포 발현이 상기에 기재된 동일한 방법을 사용하여 유세포측정에 의해 분석되었다.

[0415] 도 17A 및 17B에서 나타낸 바와 같이, 일차 T 세포는 포스포펩타이드 EPR[pS]PSHSM (서열번호: 45)로 펄스화된 T2-HLA-B*0702와 함께 공배양될 때 활성화되었다. 반대로, 일차 T 세포는 포스포펩타이드 또는 비변형된 펩타이드 중 어느 하나로 펄스화된 T2-HLA-A*02.02와 함께 공배양될 때 활성화되지 않았다.

6.4 실시예 4: 암 요법으로 TCR0078의 특성규명

6.4.1 표적 세포로 종양 세포를 사용한 TCR0078의 특성규명

[0416] 종양 세포주에 대한 TCR0078의 효능을 평가하기 위해, 형질도입되지 않은 또는 TCR0078이 형질도입된 일차 T 세포가, 실시예 3에서 기재된 바와 같이, 다양한 효과기:표적 비에서 KG1a 세포 (MLL을 내인성으로 발현하고 HLA-B*0702 또는 HLA-A*02.02를 과발현함)로 20시간 동안 공배양되었다. 세포는 (예를 들어, Zombie NIR™, 항-CD25 항체, 및 항-IFN-γ 항체로) 염색되었고, 효과기 일차 T 세포의 세포독성 활성 및 활성화는 실시예 3에서 기재된 바와 같이 유세포측정에 의해 분석되었다.

[0417] 다양한 효과기:표적 비에서, HLA-A*02.01을 발현하는 KG1a 세포가 아닌, HLA-B*0702를 안정적으로 발현하는 KG1a 세포에 의해 TCR0078-발현 일차 T 세포의 활성화가 효과기 일차 T 세포에서 표적 KG1a 세포의 증가된 사멸 (도 18A) 및 증가된 CD25 (도 18B) 및 IFN-γ (도 18C) 발현에 의해 확인되었다. 그에 반해서, 형질도입되지 않은 일차 T 세포 (음성 대조군)는 전술한 KG1a 세포주의 어느 것에 의해서도 활성화되지 않았다.

[0418] 유사한 검정이 다양한 효과기:표적 비에서 내인성 또는 재조합 HLA-B*0702를 발현하는 다양한 종양 세포 (KG1a 세포, K562 세포, SK-MEL-5 세포, U266B1 세포, 및 나말와 세포)로 공배양된 (TCR0078 형질도입이 있는 또는

없는) 일차 T 세포를 사용하여 수행되었다. 일차 T 세포의 활성화는 실시예 3에 기재된 것과 동일한 프로토콜 및 유세포측정 방법을 사용하여 표적 종양 세포의 사멸에 의해 측정되었다. 도 19에서 나타낸 바와 같이, TCR0078을 발현하지 않는 대조군 T 세포가 아닌, TCR0078-발현 일차 T 세포는 다양한 효과기:표적 비에서, 재조합 HLA-B*0702를 안정적으로 발현하는 표적 KG1a (도 19A) 및 K562 (도 19B) 세포뿐만 아니라 SK-MEL-5 세포 (도 19C) 및 U266B1 세포 (도 19D)의 사멸을 상당히 촉진시켰다. 효과기 일차 T 세포의 세포독성 활성은 덜 강력하였지만 나말와 세포에 대해 여전히 통계적으로 상당하였다 (도 19E).

[0421] **6.4.2 TCR0078의 생체내 항암 활성**

[0422] 생체내 TCR0078-발현 일차 T 세포의 효능을 평가하기 위해, KG1a-HLA-B*0702 종양을 담지하는 면역억제된 NOG 마우스 (Jackson Laboratory, 마인주 바하버 소재)에서 T 세포 입양 전달 실험이 수행되었다.

[0423] 입양 전달 전에, TCR0078-형질도입된 일차 T 세포가 시험관내 시험되어 그것의 활성화 및 KG1a-HLA-B*0702 종양 세포에 대한 세포독성 활성이 확인되었다. 이전에 기재된 바와 같이, 대조군 및 TCR0078-형질도입된 T 세포는 다양한 효과기:표적 비에서 종양 세포와 공배양되었다. 사멸 효율 및 T 세포 활성화는 실시예 3에서 기재된 바와 같이 유세포측정에 의해 분석되었다.

[0424] 도 20A에서 나타낸 바와 같이, 대조군 T 세포가 아닌, TCR0078을 발현하는 T 세포는 다양한 효과기:표적 비에서, HLA-B*0702를 발현하는 표적 KG1a 세포의 사멸을 상당히 촉진시켰다. TCR0078을 발현하는 일차 T 세포에서 CD25 발현 또한 대조군 T 세포에서 CD25 수준에 비교하여 상당히 증가시켰다 (도 20B). 따라서, TCR0078-발현 일차 T 세포는 시험관내 KG1a-HLA-B*0702 세포에 의해 활성화되었고 이들에 대해 세포독성 활성을 가졌다.

[0425] 입양 전달을 위해, 0일째에, 일백만의 KG1a-HLA-B*0702 종양 세포가 20마리의 마우스 각각에 피하로 주입되었다. 1일차에서, 15일 전에 TCR0078이 형질도입된 5×10^6 일차 T 세포는 10마리의 마우스 안으로 정맥내로 주입되었다. 다른 10마리 마우스는 대조군으로서 주사되지 않은 채로 유지되었다. 10마리의 주입된 마우스 중 2마리를 T 세포 주사 및 귀소를 확인하기 위해, 종양의 길이 및 폭을 측정하고 (측정된 길이 및 폭과 그 다음 0.52를 곱함에 의해) 종양의 용적을 계산한 후, 7일차에 희생시켰다. 다른 주입 및 대조군 마우스에서의 종양의 용적은 7일차에서, 그리고 42일차까지 3-5일마다 동일한 방법에 의해 계산되었다. 그 다음 모든 마우스는 종양 이식 후 42일차에 희생되었고, 그것의 비장이 수집, 가공되고 및 Zombie NIRTM 시약, 항-CD3 항체, 및 항-CD45 항체 (Biologend)로 염색되어 T 세포 및 종양 세포가 검출되었다.

[0426] 도 21A에서 나타낸 바와 같이, TCR0078-발현 T 세포가 주입된 마우스는 비-주입된 마우스에 비교하여 평균적으로 상당히 느린 종양 성장을 나타냈다. 전체 중에서 8마리 주입된 마우스가 42-일 기간 동안 생존하였고, 단지 2마리는 상당한 종양 성장을 보였고 (도 21B에서 백색 원, 도 21A에서 비-주입된 마우스에서의 종양 부피에 비교할만함), 반면 다른 6마리는 최소 종양 성장을 가져 (도 21B에서 흑색 원), 상당한 종양 억제를 나타낸다. 유세포측정에 의해 검출된 바와 같이, 도 21B에서 상당한 종양 성장을 갖는 1마리 마우스는 주입된 인간 T 세포 (CD45+/CD3+)로서 0.027%의 비장 세포 및 전이성 종양 세포 (CD45+/CD3-)로서 0.25%의 비장 세포를 가져졌다 (도 21C, 좌측 패널). 그에 반해서, 도 21B에서 최소 종양 성장을 갖는 1마리 마우스는 CD45+/CD3+ T 세포로 더 큰 백분율의 비장 세포 (72.5%) 및 전이성 CD45+/CD3- 종양 세포로 더 작은 백분율의 비장 세포 (0.037%)를 가져 (도 21C, 우측 패널), TCR0078-발현 T 세포의 주입이 전이뿐만 아니라 종양 부피를 억제하였다는 것을 나타낸다.

[0427] * * *

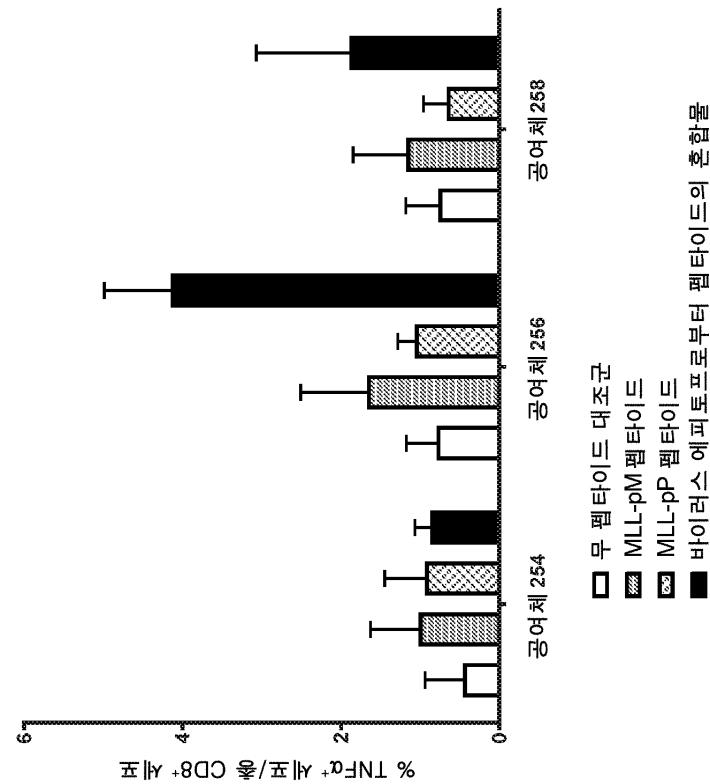
[0428] 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 구현예에 의해 범위가 제한되지 않아야한다. 사실상, 기재된 것들에 부가하여 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명 및 수반되는 도면으로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구항들의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

[0429] 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌 (예를 들어, 공개 또는 특허 또는 특허 출원)은 각각의 개별 참고문헌 (예를 들어, 공개 또는 특허 또는 특허 출원)이 모든 목적을 위해 전체적으로 참고로 편입되도록 구체적으로 그리고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 그것의 전체로 그리고 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 편입된다.

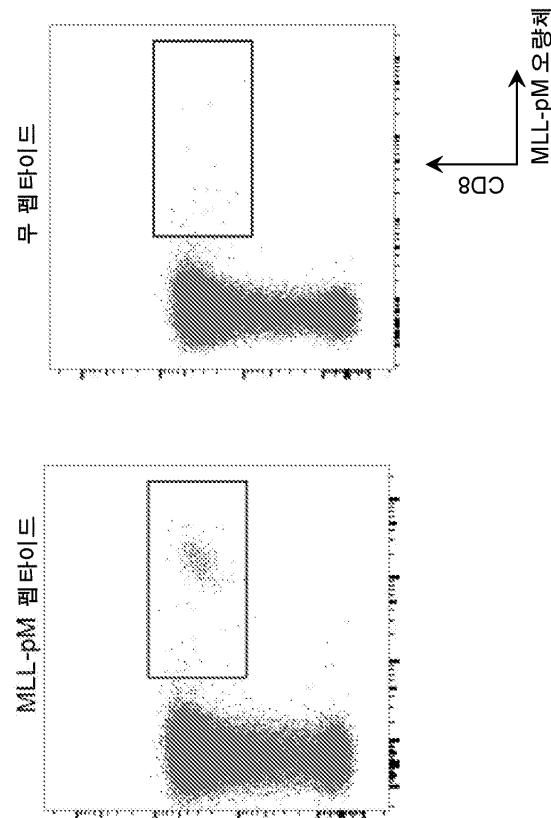
[0430] 다른 구현예는 하기 청구범위 내에 있다.

도면

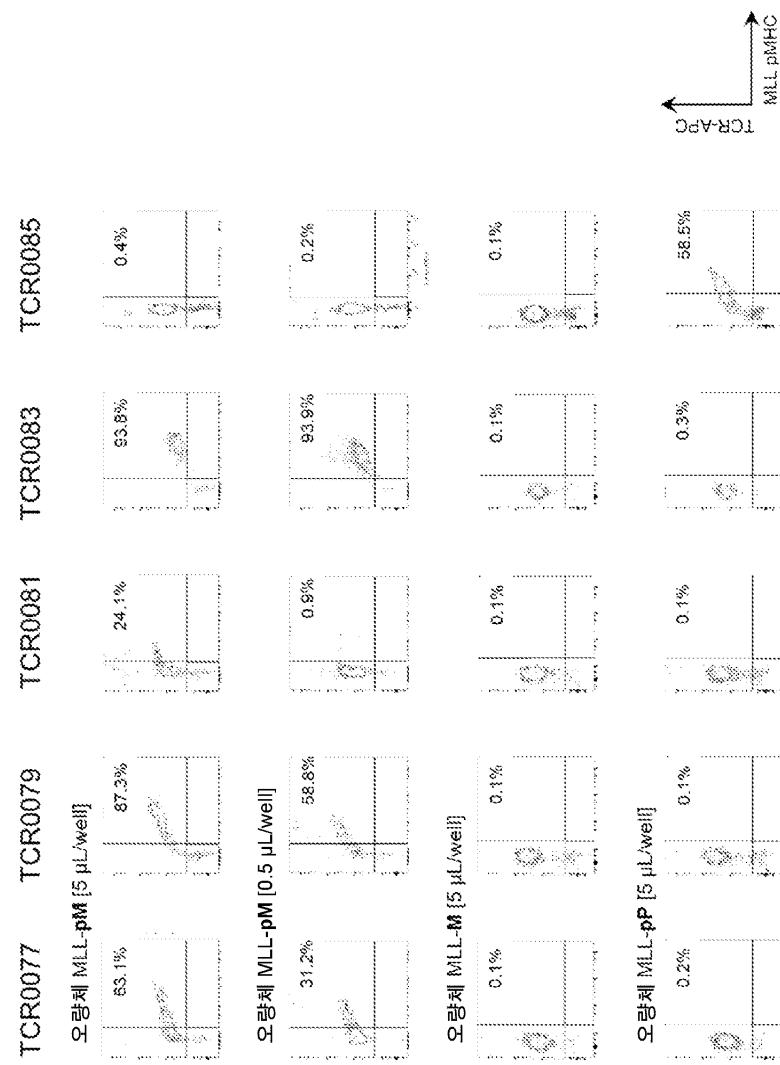
도면1



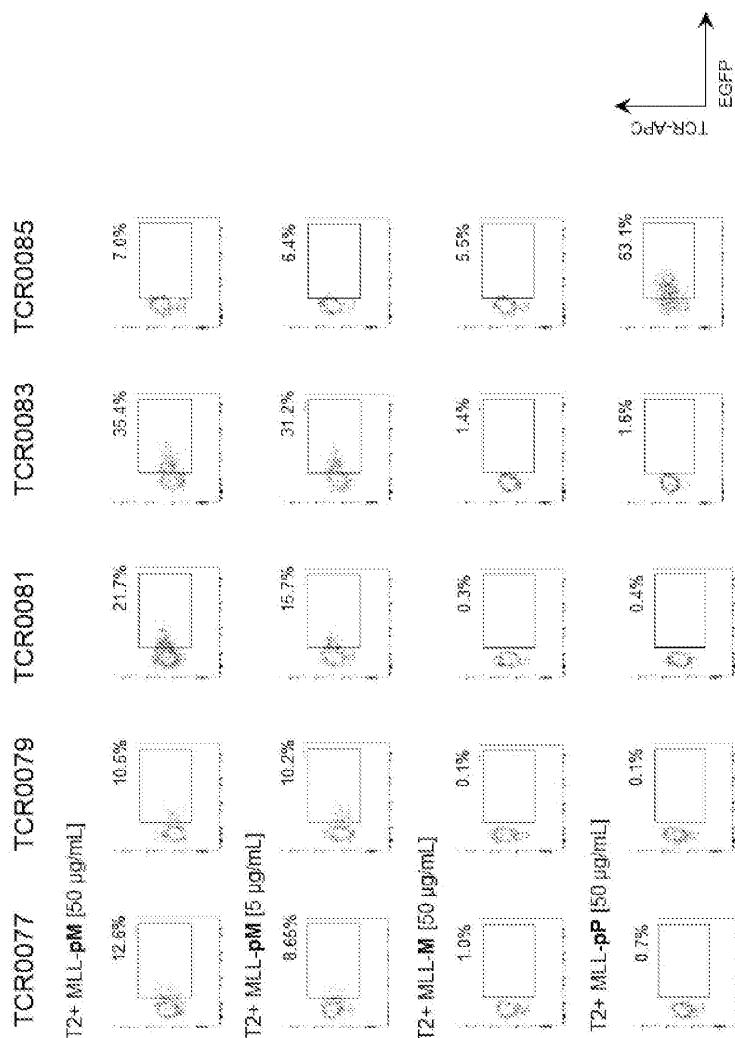
도면2



도면3



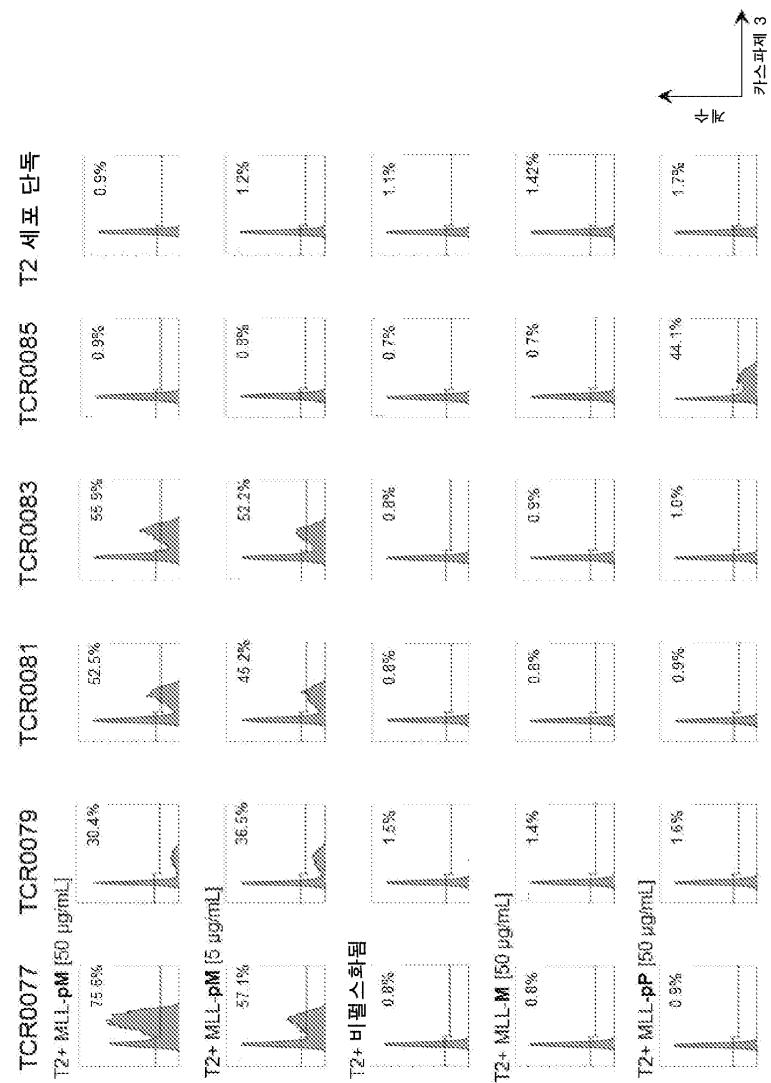
도면4a



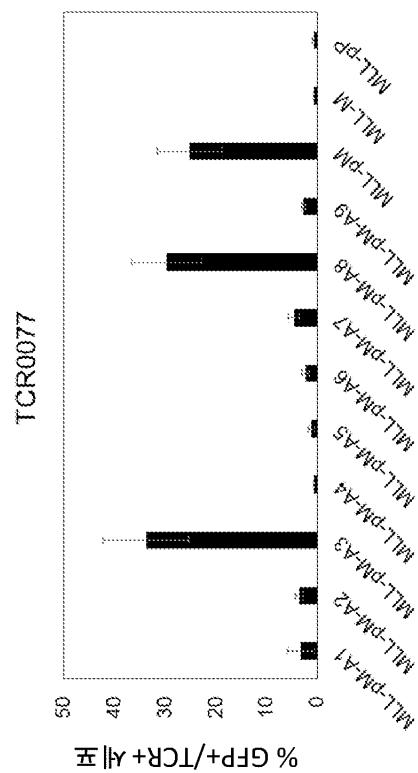
도면4b



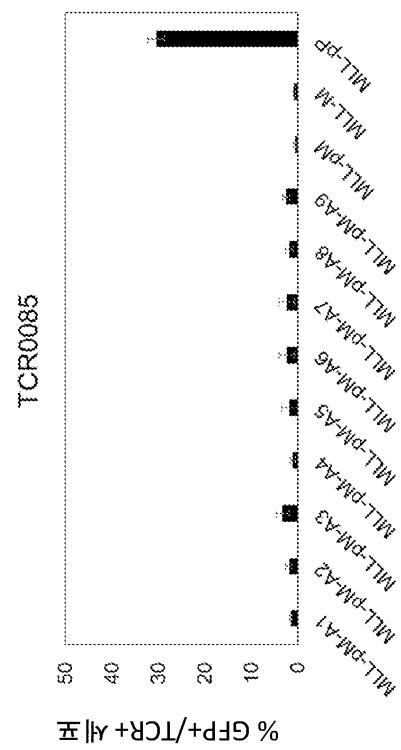
도면5



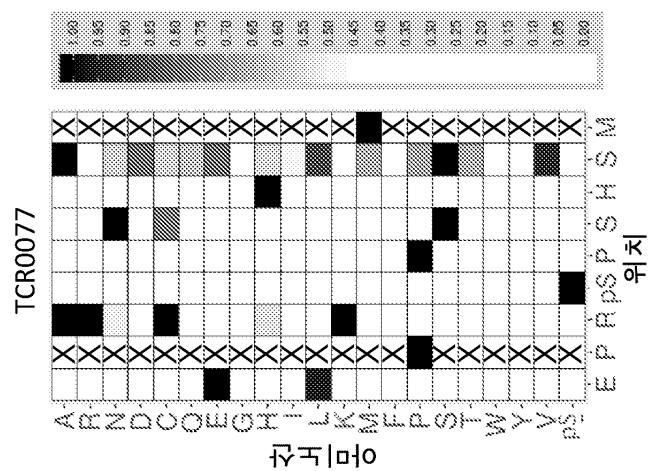
도면6a



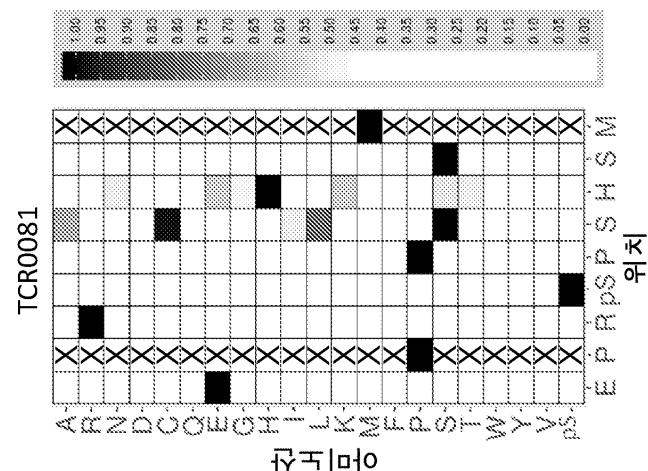
도면6b



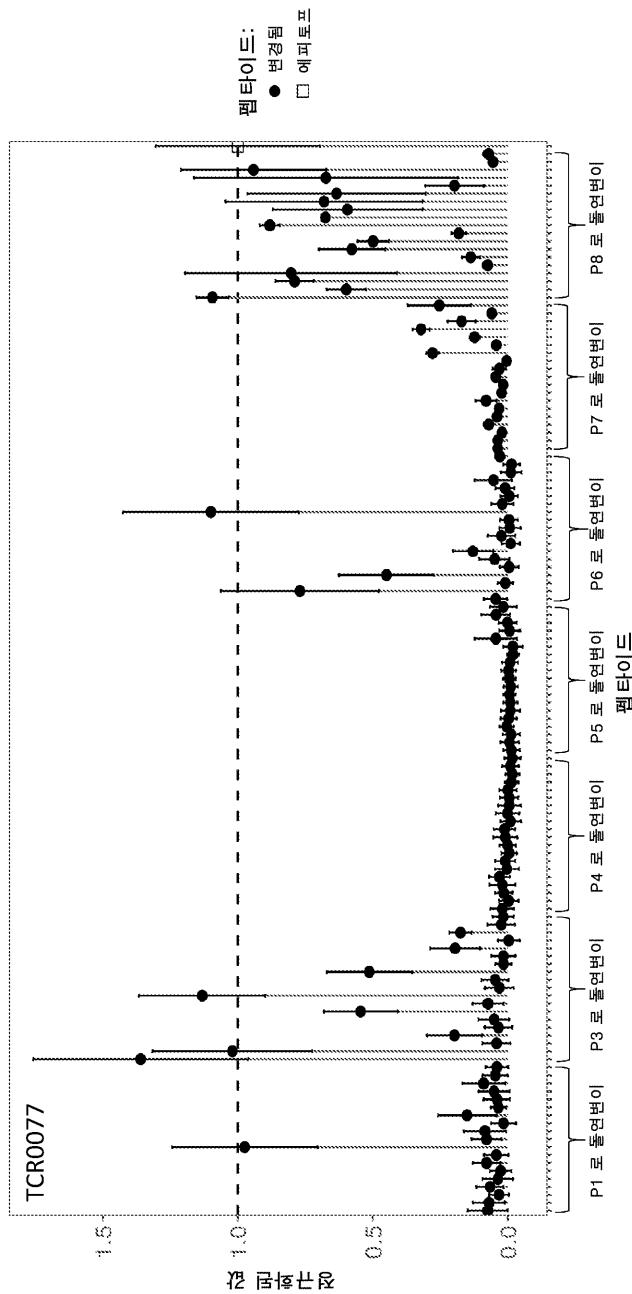
도면7a



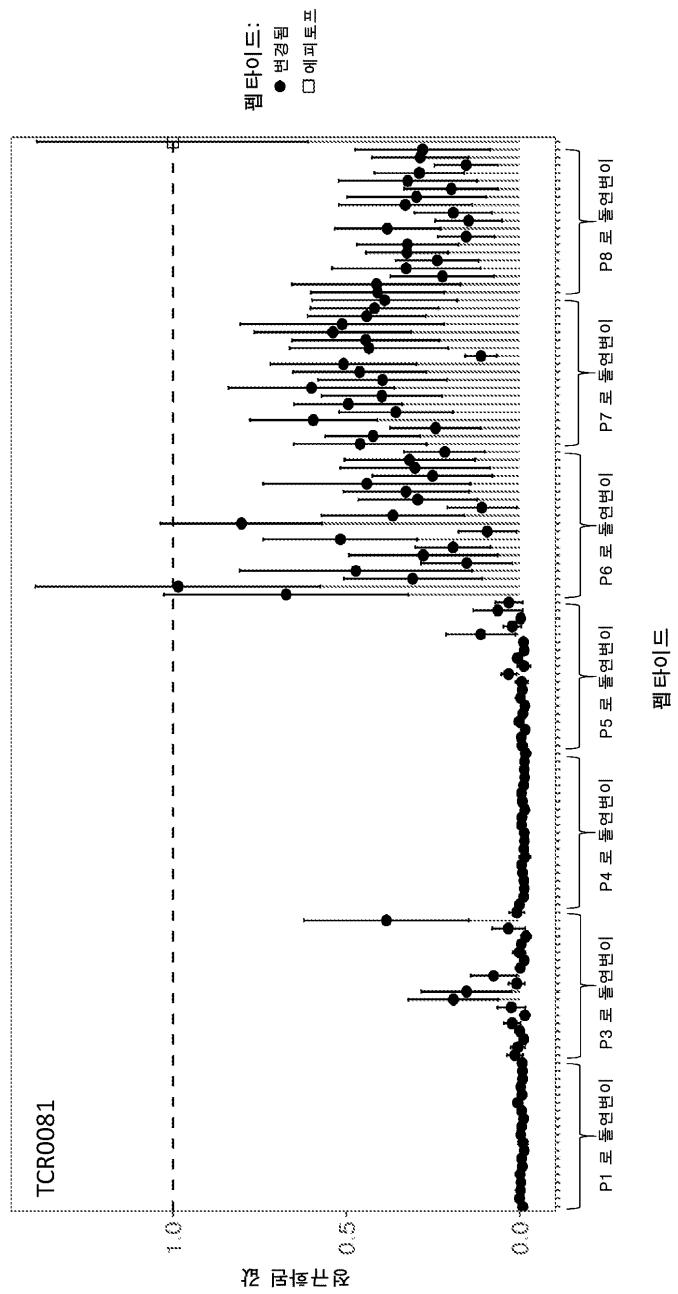
도면7b



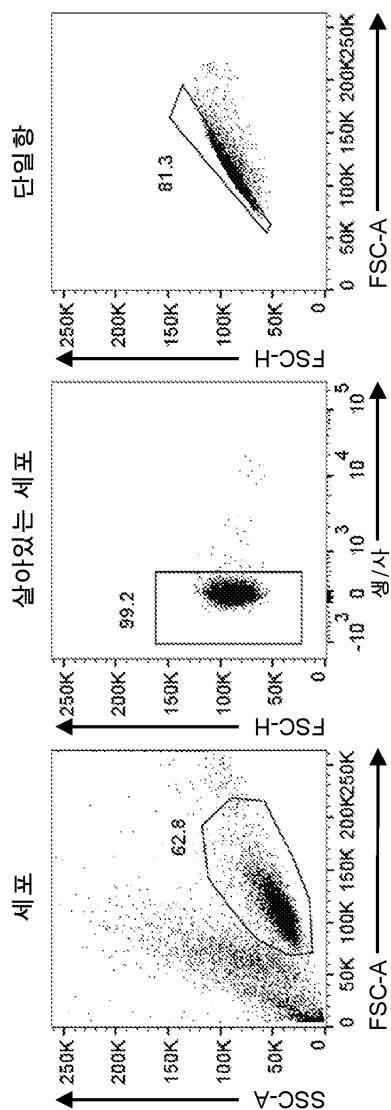
도면8a



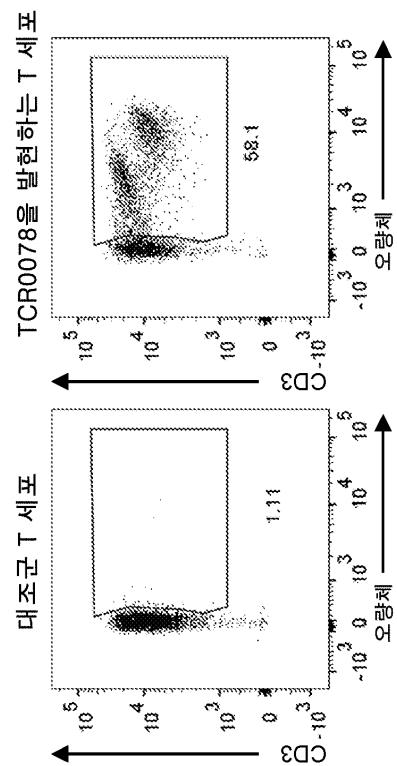
도면8b



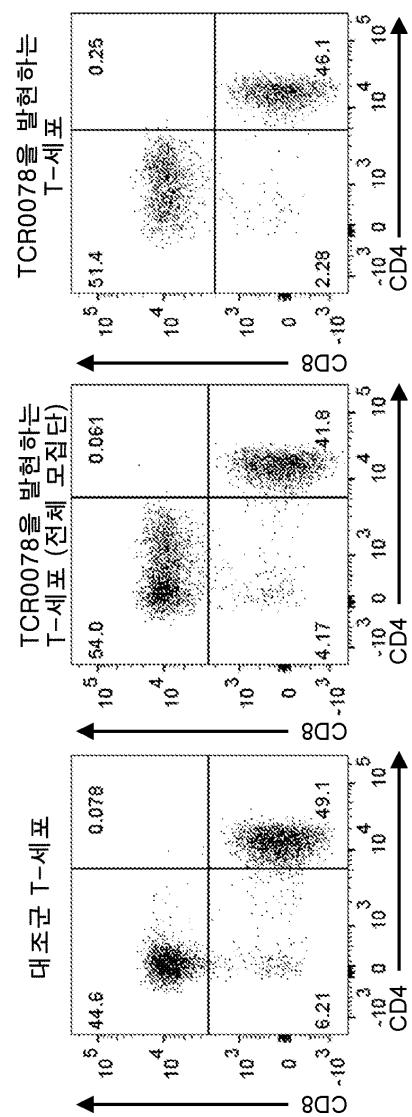
도면 9a



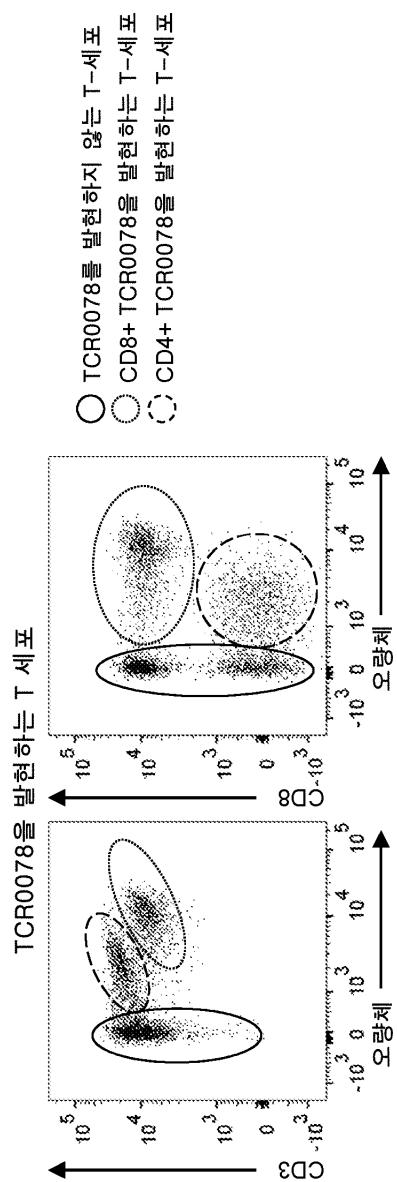
도면9b



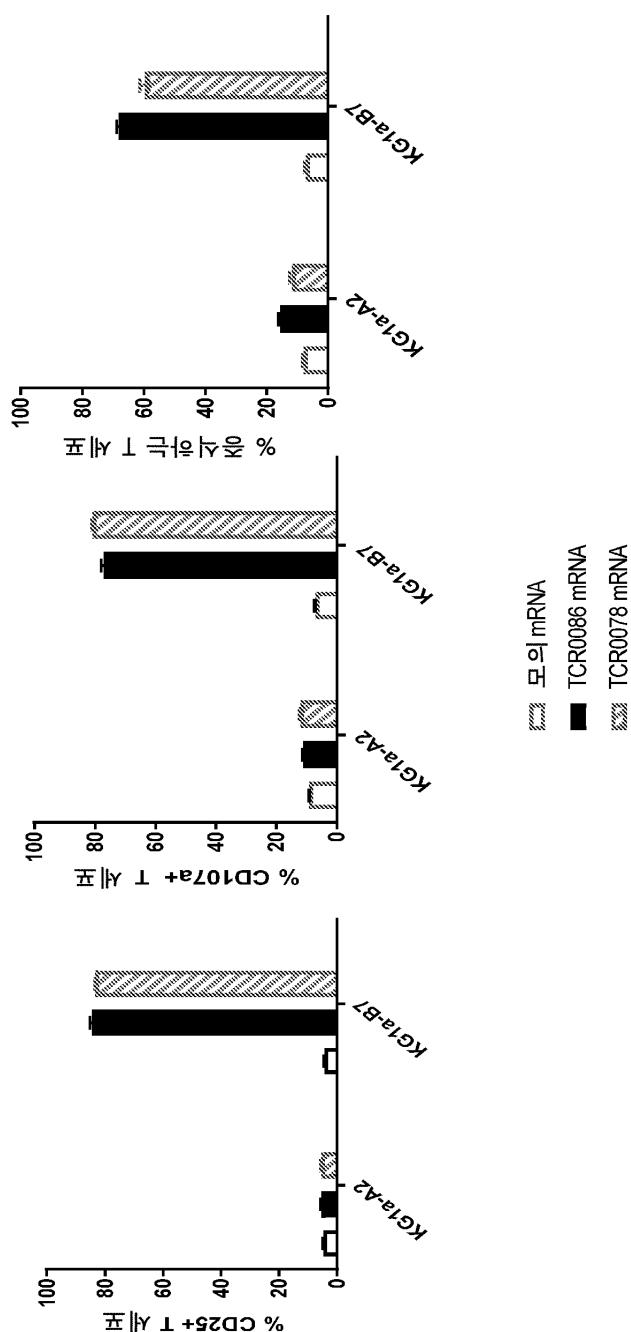
도면 9c



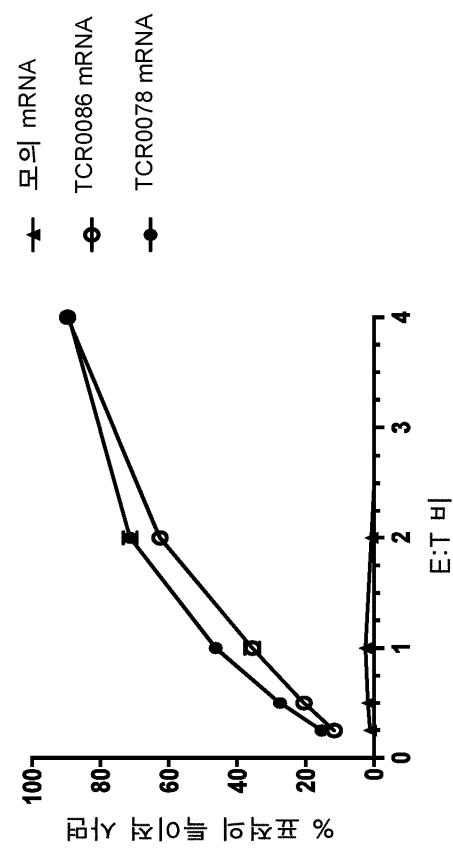
도면 9d



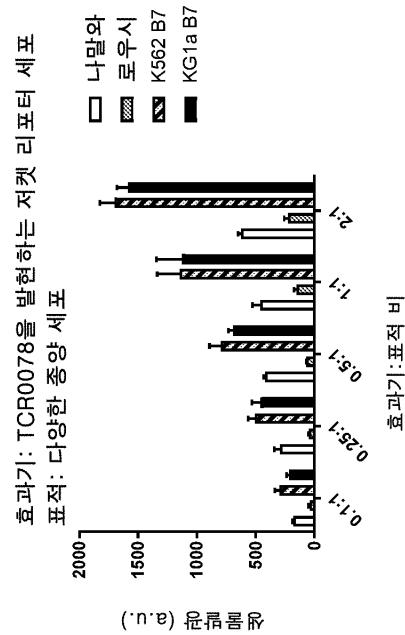
도면10



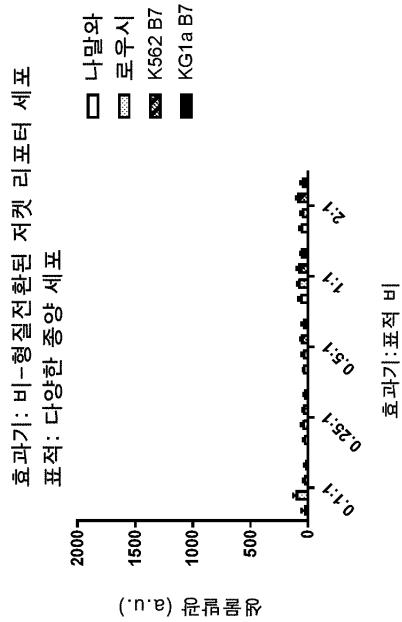
도면11



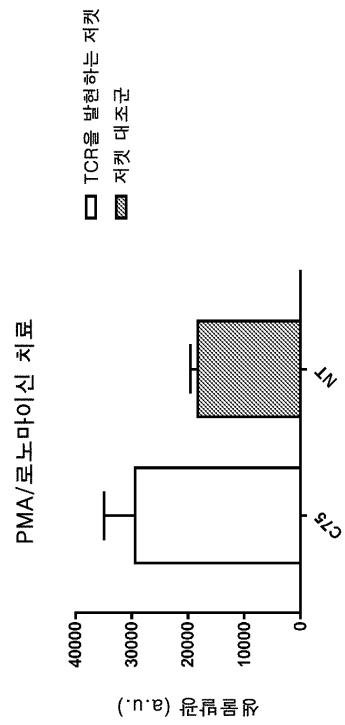
도면12a



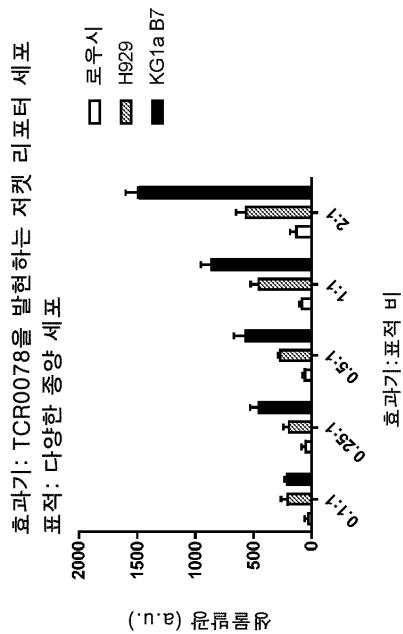
도면 12b



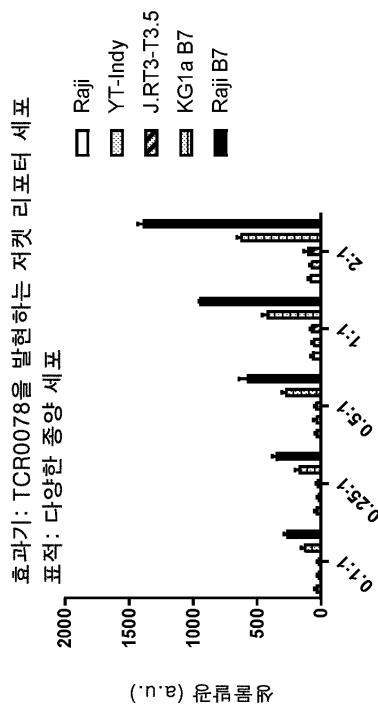
도면 12c



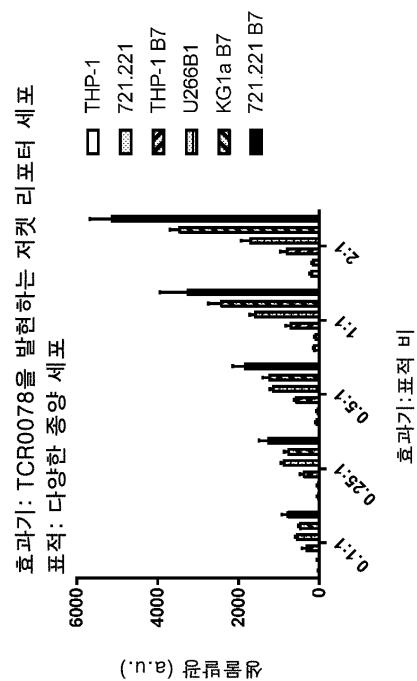
도면 13a



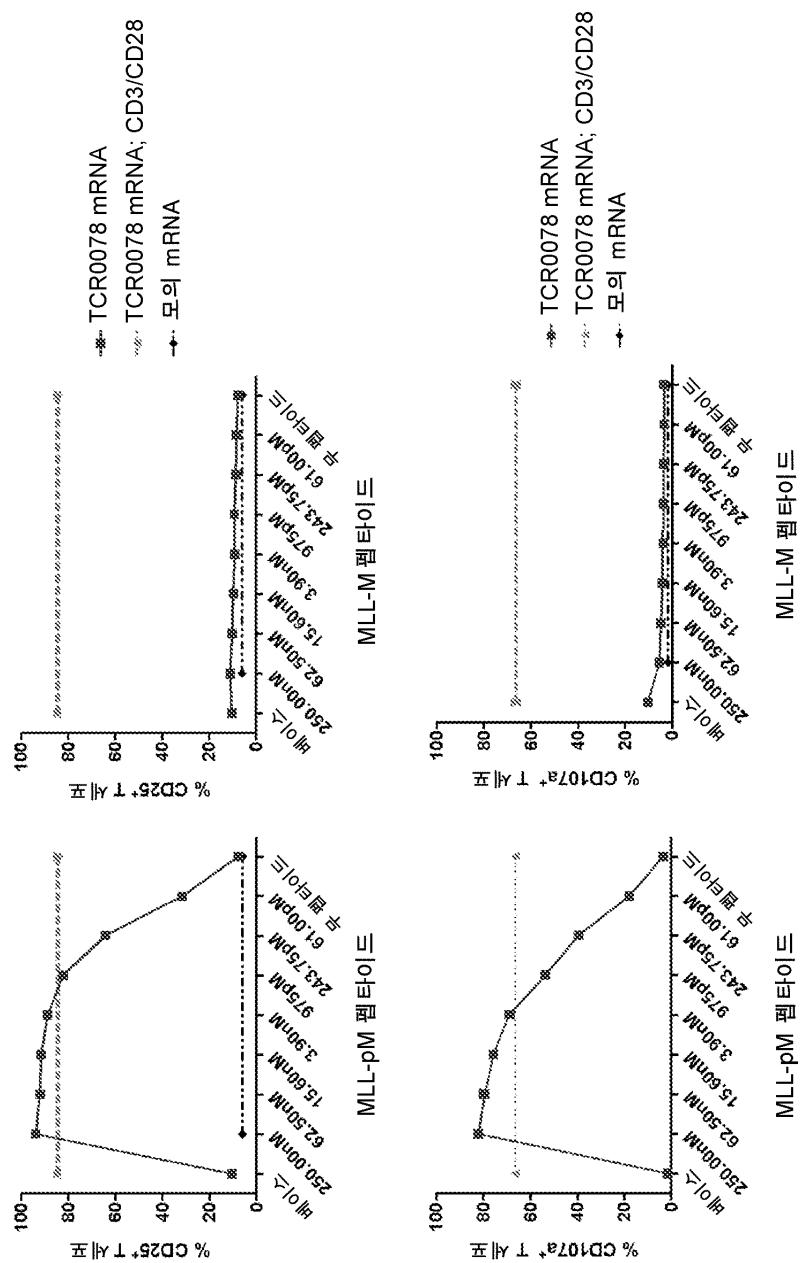
도면 13b



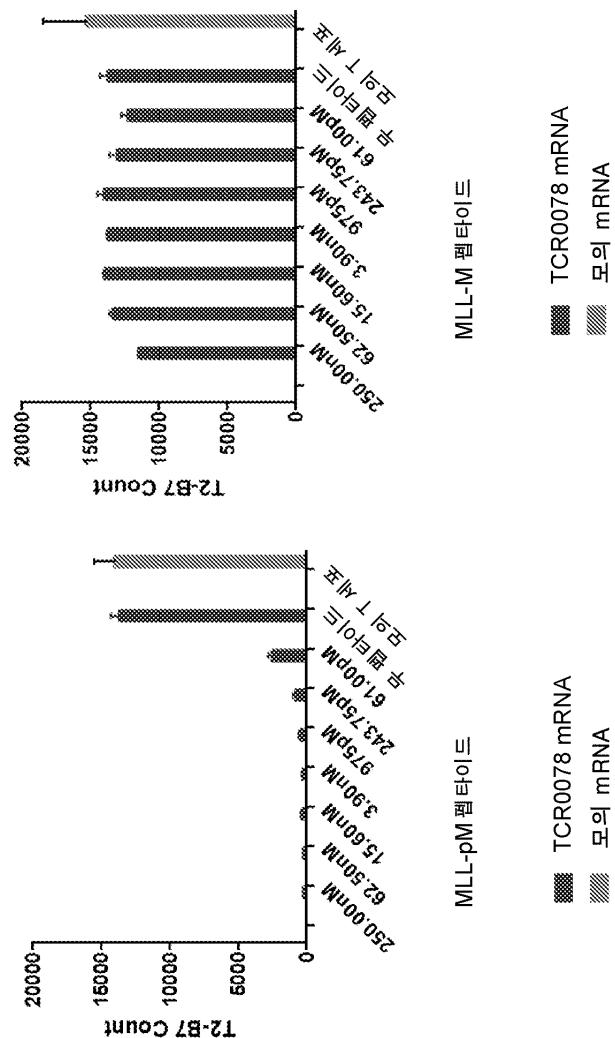
도면 13c



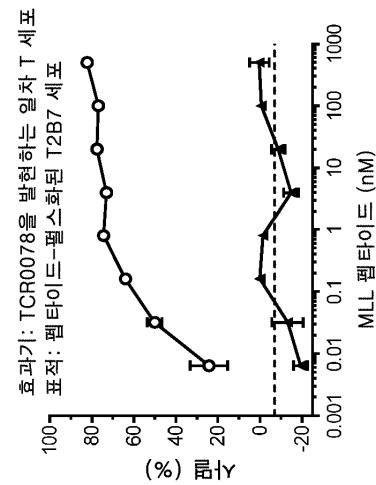
도면14



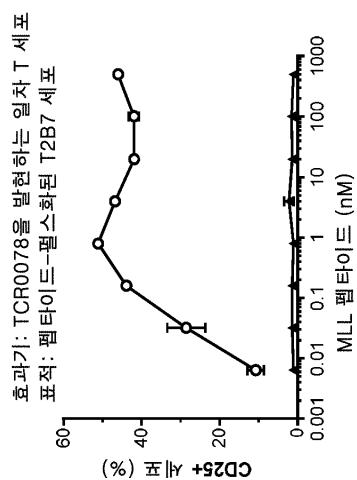
도면15



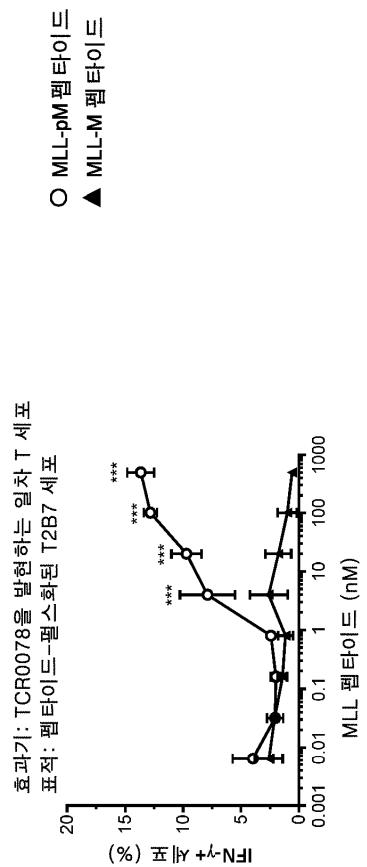
도면 16a



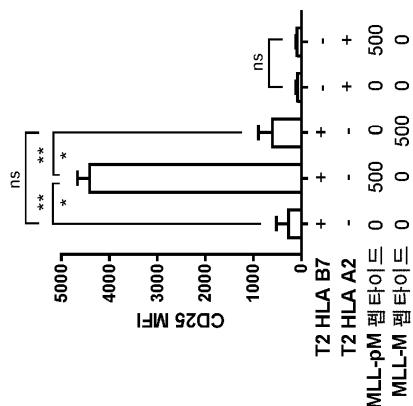
도면 16b



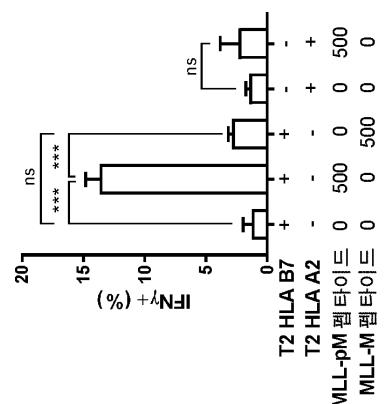
도면 16c



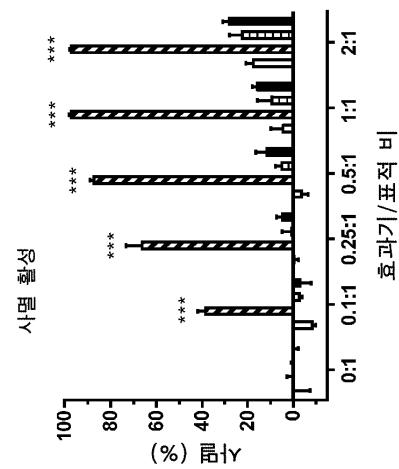
도면17a



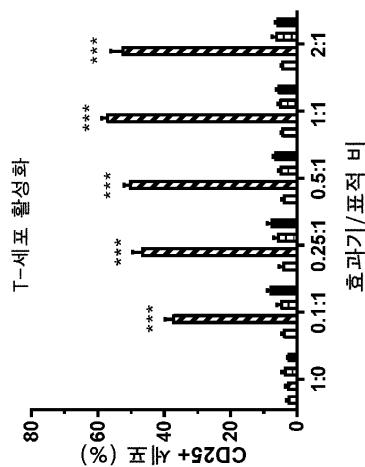
도면17b



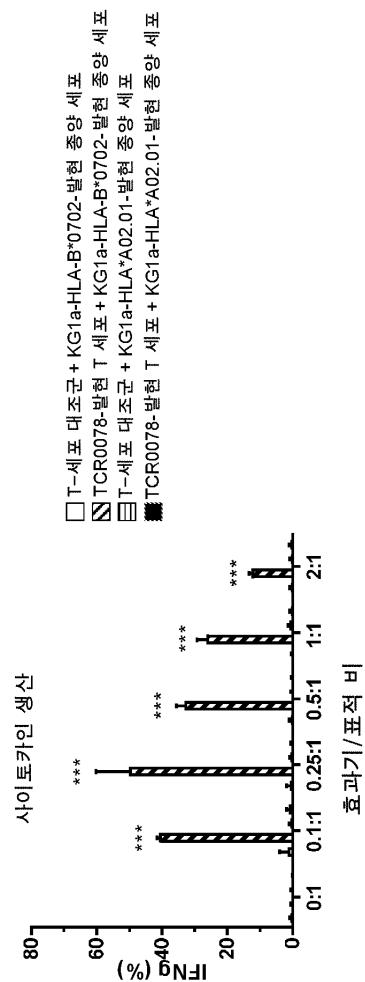
도면18a



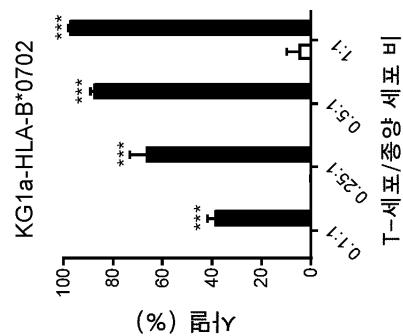
도면 18b



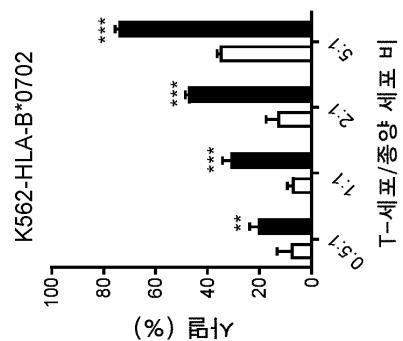
도면 18c



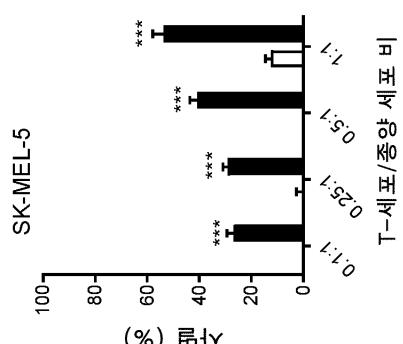
도면 19a



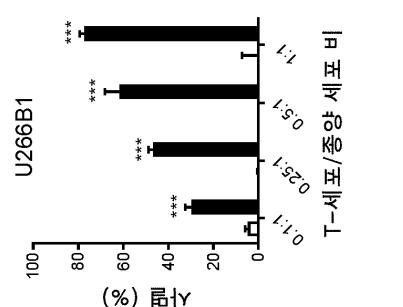
도면 19b



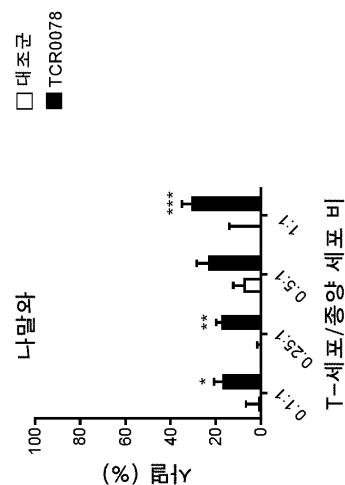
도면 19c



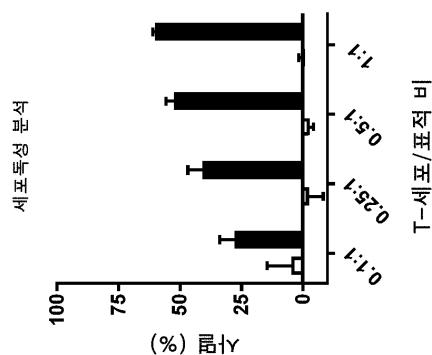
도면 19d



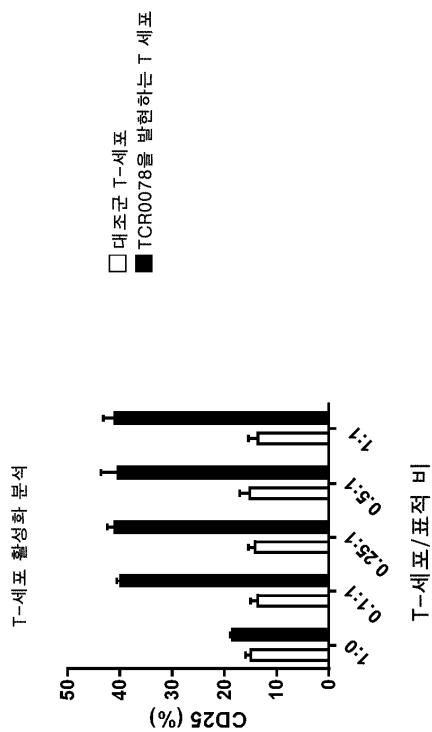
도면 19e



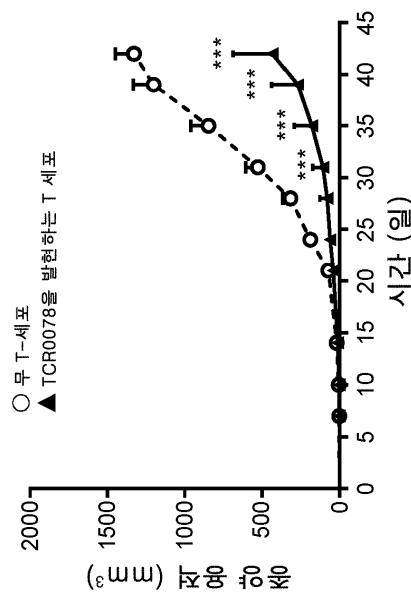
도면20a



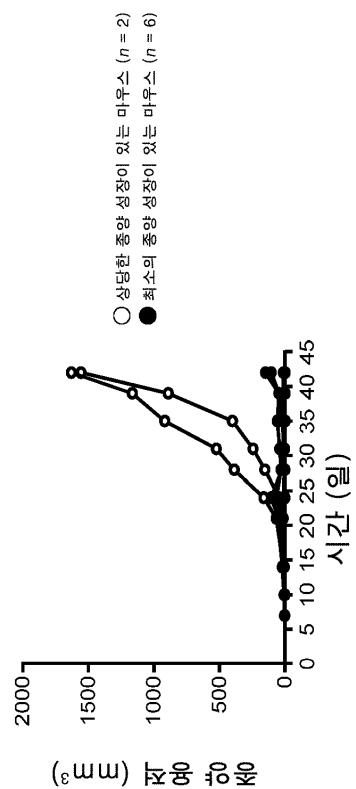
도면20b



도면21a



도면21b



도면21c

