República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020019313-5 A2

(22) Data do Depósito: 03/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 05/01/2021

(54) Título: RECEPTORES DE CÉLULAS T E CÉLULAS MODIFICADAS QUE EXPRESSAM OS MESMOS

(51) Int. Cl.: A61P 31/20; C07K 14/025; C07K 14/725; C07K 16/28.

(30) Prioridade Unionista: 05/04/2018 US 62/653,516; 28/09/2018 US 62/739,145.

(71) Depositante(es): JUNO THERAPEUTICS INC.

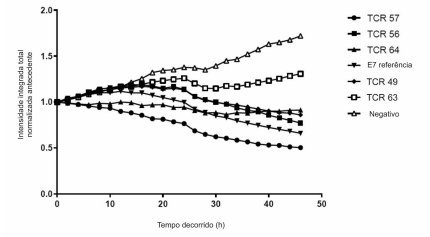
(72) Inventor(es): STEPHEN JACOB GOLDFLESS; BRIAN BELMONT; CAMERON BRANDT; ALEXANDRA CROFT; DAVID JEFFREY HUSS.

(86) Pedido PCT: PCT US2019025676 de 03/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/195486 de 10/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 24/09/2020

(57) Resumo: São fornecidas aqui moléculas de ligação, como aquelas que reconhecem ou se ligam a um epítopo de peptídeo de um antígeno de câncer, tal como expresso em uma célula cancerosa, incluindo células infectadas com vírus do papiloma humano (HPV) ou que contêm sequências de DNA de HPV e/ou aquelas que reconhecem ou ligam um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7, no contexto de uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Entre as moléculas de ligação fornecidas estão os receptores de células T (TCRs) ou anticorpos, incluindo seus fragmentos de ligação ao antígeno, que se ligam ou reconhecem tais epítopos de peptídeo. A presente descrição refere-se ainda a células modificadas compreendendo tais moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou anticorpos (e receptores de antígenos quiméricos contendo os anticorpos) e seus usos na terapia de células adotivas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“RECEPTORES DE CÉLULAS T E CÉLULAS MODIFICADAS QUE EXPRESSAM OS MESMOS”.**

Referência Cruzada para Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica a prioridade do pedido provisório Norte-americano nº 62/653.516, depositado em 5 de abril de 2018, intitulado "T CELL RECEPTORS AND ENGINEERED CELLS EXPRESSING SAME" e do pedido provisório Norte-americano nº 62/739,145, depositado em 28 de setembro de 2018, intitulado "T CELL RECEPTORS AND ENGINEERED CELLS EXPRESSING SAME”, cujos conteúdos são incorporados por referência em sua totalidade.

Incorporação por Referência de Listagem de Sequência

[002] O presente pedido está sendo protocolado junto com a Listagem de Sequências em formato eletrônico. A Listagem de Sequência é fornecida como um arquivo intitulado 735042015140SeqList.txt, criado em 3 de abril de 2019, com 664 kilobytes de tamanho. As informações no formato eletrônico da Listagem de Sequência são incorporadas por referência em sua totalidade.

Campo

[003] A presente descrição se refere em alguns aspectos a moléculas de ligação, tais como aquelas que reconhecem ou se ligam ao epítopo de peptídeo de um antígeno de câncer, tal como expresso em uma célula de câncer, incluindo células infectadas com vírus do papiloma humano (HPV) ou que contêm sequências de DNA de HPV e/ou aqueles que reconhecem ou se ligam a um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7, no contexto de uma molécula de complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Em particular, a presente descrição se refere a receptores de células T (TCRs) ou anticorpos, incluindo fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, que se ligam ou reconhecem tais epítopos peptídicos. A presente descrição se refere ainda

a células projetadas compreendendo tais moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou anticorpos (e receptores de antígenos quiméricos contendo os anticorpos) e seus usos na terapia de células adotivas.

Antecedentes

[004] O vírus do papiloma humano (HPV) é um vírus comum entre os seres humanos que, em alguns casos, pode ser transmitido por contato pele a pele e é um vírus comum transmitido sexualmente. Certos subtipos de HPV, como o HPV 16, podem causar certos tipos de câncer, como cervical e outros. Em alguns casos, o câncer pode estar associado à expressão das oncoproteínas E6 e/ou E7 do HPV. Por exemplo, o HPV E6 e/ou E7 pode contribuir para a progressão do câncer ao direcionar as vias de sinalização de supressores de tumor que estão envolvidas no controle do crescimento celular. Certos agentes terapêuticos direcionados a células de expressão de HPV 16 ou cânceres estão disponíveis, mas são necessários agentes melhorados contra HPV 16. São fornecidas modalidades que atendem a essas necessidades.

Sumário

[005] São fornecidas aqui moléculas de ligação, como receptores de células T (TCRs), como TCRs recombinantes, que se ligam a um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7 e/ou em células infectadas com vírus do papiloma humano (HPV) ou que contêm sequências de DNA de HPV, no contexto de uma molécula de complexo principal de histocompatibilidade (MHC), células modificadas, como células imunes modificadas, por exemplo, células T CD4+ e/ou CD4+ modificadas, expressando tais moléculas e métodos ou usos relacionados.

[006] São fornecidos aqui receptores de células T (TCRs) ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a

região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) e uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3), que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 78, 79 e 80, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 91, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 104, 105 e 106, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 115, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 129, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 138, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 150, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 158, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 170, 171 e 172, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreen-

dem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 181, 182 e 183, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente; ou a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente. Em modalidades particulares de qualquer um dos TCRs fornecidos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

[007] Também são fornecidos neste documento TCRs que contêm uma região Vα contendo uma CDR1, uma CDR2 e uma CDR3 como contido em uma região Vα que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221; e uma região Vβ contendo uma CDR1, uma CDR2 e uma CDR3 conforme contido em uma região Vβ que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232. Em modalidades particulares de qualquer um dos TCRs fornecidos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11-19) YMLDLQPET

(SEQ ID NO: 271).

[008] Em algumas de tais modalidades, a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID Nos: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID Nos: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232.

[009] É fornecido aqui um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende a sequência de aminoácido apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em modalidades particulares de qualquer um dos TCRs fornecidos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o epítopo de

peptídeo é ou compreende E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

[0010] Também é fornecido neste documento um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa (Vα) variável e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em modalidades particulares de qualquer um dos TCRs fornecidos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

[0011] Entre qualquer um de tais TCRs fornecidos estão aqueles que contêm CDRs conforme descrito neste documento. Em algumas modalidades, entre tais TCRs estão aqueles que contêm uma região Vα contendo uma CDR1, uma CDR2 e uma CDR3 contida em uma região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221; e a região Vβ contém uma CDR1, uma CDR2 e uma CDR3 conforme contido em uma região Vβ apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232.

[0012] Em modalidades particulares de qualquer um dos TCRs fornecidos neste documento, a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em outras modalidades particulares, a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 103, 126 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

[0013] Em certas modalidades de qualquer um dos TCRs aqui fornecidos, é fornecido aqui um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno deste aqui descrito, em que: a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 180 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em outras modalidades, a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 206, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90,5 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em outras modalidades, a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 114 ou 137, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em outras modalidades, a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 157, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 98,5 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em outras modalidades, a região Vβ compreende a sequência de aminoá-

cidos apresentada na SEQ ID NO: 88, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 99,5 % de identidade de sequência com a mesma.

[0014] Em modalidades particulares de qualquer um dos TCRs fornecidos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

[0015] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo. Em algumas modalidades, a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16. Em algumas modalidades, a célula cancerosa alvo é SCC152. Em certas modalidades, a célula cancerosa alvo expressa um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11-19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

[0016] Em modalidades particulares de qualquer um de tais TCRs fornecidos, a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221; e/ou a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em qual-

quer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232.

[0017] Em algumas de tais modalidades: a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 50, 80, 106, 129, 150, 172, 198 ou 224; e/ou a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 63, 91, 115, 138, 158, 183, 209 ou 235. Em certas modalidades de qualquer um de tais TCRs fornecidos, a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 48, 78, 104, 127, 170, 196, ou 222; e/ou uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 49, 79, 105, 128, 171, 197 ou 223. Em modalidades particulares, a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 61, 89, 181, 207 ou 233; e/ou uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 62, 90, 182, 208 ou 234.

[0018] Em algumas de tais modalidades: a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 78, 79 e 80, respectivamente, e a

região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 91, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 104, 105 e 106, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 115, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 129, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 138, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 150, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 158, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 170, 171 e 172, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 181, 182 e 183, respectivamente; a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente; ou a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1,

uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

[0019] Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99,5 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98,5 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180,

respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90,5 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

[0020] Em modalidades particulares: as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221

e 232, respectivamente.

[0021] Em algumas das modalidades, a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácido de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 47; e a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 60.

[0022] Em algumas de tais modalidades: a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63. Em algumas de tais modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem o aminoácido sequências de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

[0023] Em certas modalidades: a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente. Em algumas de tais modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente.

[0024] Em certas modalidades, a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a

região Vβ compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente. Em algumas de tais modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente.

[0025] Em algumas de tais modalidades, a cadeia alfa compreende ainda uma região constante alfa (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região constante beta (Cβ). Em certas modalidades, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo. Em modalidades particulares, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas. Em modalidades particulares, as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

[0026] Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com uma sequência apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou 282; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285. Em certas modalidades, a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0027] Em modalidades particulares: a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 44, 74, 100, 123, 146, 166, 192 ou 218, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 57, 85, 111, 134, 154, 177, 203 ou 229, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 44 e 57, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 74 e 85, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 100 e 111, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 123 e 134, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 146 e 154, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 166 e 177, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 192 e 202, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 218 e 229, respectivamente.

[0028] Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352

ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0029] Em algumas de tais modalidades, a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0030] Em algumas de tais modalidades, a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína. Em algumas de tais modalidades, o TCR fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma região Cα que compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição correspondente para a posição 49 com a numeração apresentada em SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou uma região Cβ que compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

[0031] Em certas modalidades: a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 43, 73, 99,

122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 56, 84, 110, 133, 153, 176, 202 ou 228, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 73 e 84, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 99 e 110, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 122 e 133, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 145 e 153, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 165 e 176, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 191 e 201, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 228, respectivamente.

[0032] Em algumas de tais modalidades, a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 359, 370, 371, 372, 373, 374, 375 ou 376, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e

beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 73 e 370, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 99 e 371, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 122 e 372, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 145 e 373, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 165 e 374, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 191 e 375, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente.

[0033] Em modalidades particulares, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende: (i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 44 e 57, respectivamente; (ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 43 e SEQ ID NO: 56, respectivamente; (iii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 43 e SEQ ID NO: 359, respectivamente; ou (iv) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, CDR-2 e CDR-3, que compreende o aminoácido sequências de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectiva-

mente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, CDR-2 e CDR-3, que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

[0034] Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente, em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem o sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente. Em algumas dessas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente.

[0035] Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente, em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoáci-

dos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente.

[0036] Em algumas dessas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende: (i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 192 e 203, respectivamente; (ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 202, respectivamente; (iii) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 375 ou (iv) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência para as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR- 1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 375.

[0037] Em certas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende: (i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 218 e 229, respectivamente; (ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 217 e SEQ ID NO: 228, respectivamente; ou (iii) as cadeias alfa e beta que compreendem as

sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente; (iv) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem o amino sequências de ácido de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente.

[0038] São fornecidos aqui receptores de células T (TCRs) ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249; e uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250; e a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260; e uma região de de-

terminação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261. Em algumas de tais modalidades, a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E6 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo de peptídeo é ou compreende E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268).

[0039] É fornecido aqui um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende a sequência de aminoácido apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E6 no contexto de uma molécula de MHC,

o epítopo de peptídeo é ou compreende E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268).

[0040] É fornecido aqui um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende a sequência de aminoácido apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E6 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo de peptídeo é ou compreende E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268).

[0041] Em modalidades particulares: a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E6 no contexto de

uma molécula de MHC, o epítopo de peptídeo é ou compreende E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268).

[0042] Em certas modalidades: a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e/ou a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258. Em modalidades particulares, a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e/ou uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247. Em algum de qualquer tais modalidades, a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 259 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 258; e/ou uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258.

[0043] Em certas modalidades: a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2)

que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250; e/ou a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259; uma região de determinação de complementaridade que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261.

[0044] Em modalidades particulares: a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 247; e/ou a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada na SEQ ID NO: 258. Em algumas de tais modalidades: a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente. Em certas modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de

identidade de sequência com a mesma. Em modalidades particulares: as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente.

[0045] Em algumas de tais modalidades, a cadeia alfa compreende ainda uma região constante alfa (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região constante beta (Cβ). Em certas modalidades, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo. Em modalidades particulares, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas. Em algumas de tais modalidades, as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

[0046] Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades: a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0047] Em modalidades particulares: a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 244, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência

de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 255, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 244 e 255, respectivamente.

[0048] Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0049] Em algumas de tais modalidades: a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de

sequência com a mesma.

[0050] Em algumas de tais modalidades, a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína. Em algumas de tais modalidades, a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ I indo para a posição 49 com a numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

[0051] Em certas modalidades: a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 243, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 254, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 243 e 254, respectivamente.

[0052] Em algumas de tais modalidades, a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 243, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92

%, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 377, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente. Em algumas modalidades, as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 243 e 377, respectivamente.

[0053] São fornecidos aqui receptores de células T (TCRs) ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 10; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12; e/ou a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 27. Em certas

modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo. Em algumas modalidades, a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16 e/ou opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

[0054] Em algumas de tais modalidades, a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

[0055] É fornecido aqui os receptores de células T (TCRs) ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende o aminoácido sequência apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo. Em algumas modalidades, a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV

16 e/ou opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

[0056] É fornecido aqui um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que: a região Vα compreende a sequência de aminoácido apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo. Em algumas modalidades, a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16 e/ou opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

[0057] Em algumas de tais modalidades: a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % identidade de sequência com a mesma. Em certas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo. Em algumas modalidades, a célula cancerosa alvo contém se-

quências de DNA de HPV ou expressa HPV 16 e/ou opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

[0058] Em modalidades particulares: a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9; e/ou a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 27, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24. Em algumas de tais modalidades, a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9; e/ou uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9. Em certas modalidades, a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24; e/ou uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24.

[0059] Em modalidades particulares: a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 10; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-

2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12; e/ou a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 27.

[0060] Em algumas de tais modalidades: a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 9; e/ou a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada na SEQ ID NO: 24. Em certas modalidades: a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente. Em modalidades particulares, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 9 e 24, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a

mesma. Em algumas de tais modalidades, as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 9 e 24, respectivamente.

[0061] Em certas modalidades, a cadeia alfa compreende ainda uma região constante alfa (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região constante beta (Cβ). Em modalidades particulares, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo. Em algumas de tais modalidades, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas. Em certas modalidades, as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta. Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0062] Em modalidades particulares: a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0063] Em algumas de tais modalidades: a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 6, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência

de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 21, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 6 e 21, respectivamente.

[0064] Em algumas de tais modalidades, a região Cα inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ inclui a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0065] Em certas modalidades: a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas de tais modalidades, a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de

sequência com a mesma.

[0066] Em algumas de tais modalidades, a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína. Em algumas de tais modalidades, a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição correspondente à posição 49 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

[0067] Em modalidades particulares: a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 5, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 20, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 5 e 20, respectivamente.

[0068] Em algumas de tais modalidades, a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 5, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92

%, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 369, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem o sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 5 e 369, respectivamente.

[0069] Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que foi otimizada por códons. Em certas modalidades, a cadeia alfa e/ou beta compreende ainda um peptídeo de sinal. Em modalidades particulares, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é isolado ou purificado ou é recombinante. Em algumas dessas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno é recombinante. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é humano. Em certas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é monoclonal. Em modalidades particulares, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é de cadeia simples. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende duas cadeias.

[0070] Em certas modalidades, a especificidade do antígeno é pelo menos parcialmente independente de CD8.

[0071] Em modalidades particulares, a molécula de MHC é uma molécula HLA-A2.

[0072] É aqui fornecida uma molécula de ácido nucleico que codifica qualquer um dos TCRs fornecidos ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, ou uma cadeia alfa ou beta do mesmo. Em algumas de tais modalidades, a sequência de nucleotídeos é otimizada por códons. Em certas modalidades, a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia alfa e a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta são separadas por uma sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma. Em algumas de tais modalidades, o peptídeo que causa o salto do ribossoma é um peptídeo P2A ou T2A e/ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 32 ou 302. Em modalidades particulares, o ácido nucleico é sintético. Em algumas de tais modalidades, o ácido nucleico é cDNA.

[0073] É fornecido aqui um vetor que compreende um ácido nucleico de qualquer um aqui fornecido. Em certas modalidades, o vetor é um vetor de expressão. Em modalidades particulares, o vetor é um vetor viral. Em algumas de tais modalidades, o vetor viral é um vetor retroviral. Em certas modalidades, o vetor viral é um vetor lentiviral. Em modalidades particulares, o vetor lentiviral é derivado de HIV-1.

[0074] É fornecida aqui uma célula modificada que compreende a molécula de ácido nucleico de qualquer aqui fornecida ou vetor de qualquer uma das aqui fornecidas. Também é fornecida neste documento uma célula modificada, que compreende o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste de qualquer um aqui fornecido. Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é heterólogo para a célula. Em certas modalidades, a célula modificada é uma linhagem celular. Em modalidades particulares, a célula modificada é uma célula primária obtida de um indivíduo. Em algumas de tais modalidades, o indivíduo é um indivíduo mamífero. Em certas modalidades, o indivíduo é um humano. Em modalidades particulares, a célula modificada é uma célula T. Em algumas de

tais modalidades, a célula T é CD8 +. Em certas modalidades, a célula T é CD4+. Em algumas de tais modalidades, a célula é uma célula humana.

[0075] Em algumas de tais modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo inclui uma região constante alfa humana (Cα) e uma região constante beta humana (Cβ) e a célula modificada inclui ou expressa um TCR humano endógeno. Em algumas de tais modalidades, a região Vα inclui uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, incluindo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, incluindo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63. Em algumas de tais modalidades, a região Vα do TCR ou antígeno- seu fragmento de ligação compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 47 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 60, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas dessas modalidades, as regiões Vα e Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente. Em algumas de tais modalidades, a região Cα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de

sequência com a mesma.

[0076] São fornecidas aqui células modificadas contendo um TCR humano recombinante contendo uma região constante alfa humana (Cα) e uma região constante beta humana (Cβ), e a célula modificada inclui ou expressa um TCR humano endógeno. Em algumas de tais modalidades, o TCR humano recombinante inclui uma região Vα contendo uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, incluindo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e uma região Vβ contendo uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, incluindo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63. Em algumas de tais modalidades, a região Vα do TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 47 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 60, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas dessas modalidades, as regiões Vα e Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente. Em algumas de tais modalidades, a região Cα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a região Cβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

[0077] Em modalidades particulares, a célula modificada compreende uma ruptura genética de um gene da constante alfa do receptor da célula T (*TRAC*) e/ou um gene da constante beta do receptor da célula T (*TRBC*). Em algumas de tais modalidades, o gene da TRBC é um ou ambos do gene da constante beta 1 do receptor de células T (*TRBC1*) ou da constante beta 2 do receptor de células T (TRBC2).

[0078] É aqui fornecido um método para produzir uma célula de qualquer uma das modalidades fornecidas, que compreende a introdução de qualquer um dos vetores fornecidos em uma célula *in vitro* ou *ex vivo*. Em certas modalidades, o vetor é um vetor viral e a introdução é realizada por transdução. Em modalidades particulares, o método compreende ainda a introdução na célula de um ou mais agentes, em que cada um dos um ou mais agentes é independentemente capaz de induzir uma ruptura genética de um gene da constante alfa do receptor de células T (*TRAC*) e/ou uma célula T gene da constante beta do receptor (*TRBC*). Em algumas de tais modalidades, o um ou mais agentes capazes de induzir uma ruptura genética compreende uma proteína de ligação ao DNA ou ácido nucleico de ligação ao DNA que se liga ou hibridiza especificamente com o sítio alvo.

[0079] Em certas modalidades, o um ou mais agentes capazes de induzir uma ruptura genética compreende (a) uma proteína de fusão que compreende uma proteína de direcionamento de DNA e uma nuclease ou (b) uma nuclease guiada por RNA. Em modalidades particulares, a proteína de direcionamento de DNA ou nuclease guiada por RNA compreende uma proteína dedo de zinco (ZFP), uma proteína TAL ou uma nuclease associada a ácido nucleico palindrômico curto (CRISPR) (CRISPR), específica para um sítio alvo no gene da *TRAC* e/ou *TRBC*. Em algumas dessas modalidades, o um ou mais agentes compreende uma nuclease de dedo de zinco (ZFN), uma nuclease efetora TAL (TALEN) ou uma combinação CRISPR-Cas9 que se liga,

reconhece ou hibridiza especificamente com o sítio alvo. Em certas modalidades, cada um de um ou mais agentes compreende um RNA guia (gRNA) com um domínio de direcionamento que é complementar a pelo menos um sítio alvo. Em modalidades particulares, um ou mais agentes são introduzidos como um complexo de ribonucleoproteína (RNP) compreendendo o gRNA e uma proteína Cas9. Em algumas de tais modalidades, o RNP é introduzido por meio de eletroporação, pistola de partículas, transfecção de fosfato de cálcio, compressão ou aperto de células. Em certas modalidades, o RNP é introduzido por meio de eletroporação. Em modalidades particulares, um ou mais agentes são introduzidos como um ou mais polinucleotídeos que codificam o gRNA e/ou uma proteína Cas9.

[0080] É aqui fornecida uma composição compreendendo qualquer uma das células modificadas aqui descritas. Em algumas de tais modalidades, as células modificadas compreendem células T CD4+ e/ou CD8+. Em certas modalidades, as células modificadas compreendem células T CD4+ e CD8+. Também é fornecida aqui uma composição, que compreende uma célula CD8+ modificada aqui descrita e uma célula CD4+ modificada aqui descrita. Em modalidades particulares, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de uma molécula de MHC que é pelo menos parcialmente independente de CD8.

[0081] Em algumas de tais modalidades, a célula CD8+ e a célula CD4+ são modificadas com o mesmo TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e/ou são cada uma modificada com um TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga ou reconhece o mesmo epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de uma molécula de MHC. Em certas modalidades, a composição compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0082] É fornecido aqui um método de tratamento, que compreende a administração de qualquer uma das células modificadas fornecidas a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV. Também é fornecido neste documento um método de tratamento, que compreende a administração de qualquer uma da composição fornecida a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV. Em uma modalidade particular, a doença ou distúrbio está associado ao HPV16. Em modalidades particulares, a doença ou distúrbio é câncer.

[0083] É fornecido aqui um método de tratamento, que compreende a administração da célula modificada descrita neste documento a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV. Também é fornecido neste documento um método de tratamento, que compreende a administração de uma composição aqui descrita a um indivíduo com câncer. É fornecido aqui um de qualquer uma das composições aqui descritas para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao HPV em um indivíduo.

[0084] É aqui fornecido o uso de uma composição para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao HPV em um indivíduo. Em algumas de tais modalidades, a doença ou distúrbio está associado ao HPV16. Em modalidades particulares, a doença ou distúrbio é câncer. Também é fornecida aqui uma composição aqui descrita para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo. Também é fornecido neste documento o uso de qualquer uma das composições aqui descritas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer em um indivíduo. Em modalidades particulares, o indivíduo é um humano.

Breve Descrição dos Desenhos

[0085] A **FIG. 1** mostra a atividade lítica de células T primárias transduzidas por TCR incubadas com células-alvo SCC152 com base

na perda de células-alvo viáveis em vários pontos de tempo avaliados.

[0086] A **FIG. 2** mostra a atividade lítica de células T primárias transduzidas por TCR que expressam TCR 57 incubadas com células-alvo SCC152 em várias relações efetor:alvo (E:T) com base na perda de células-alvo viáveis em vários pontos de tempo avaliados em comparação com os controles.

[0087] A **FIG. 3** mostra a avaliação de células T humanas primárias transduzidas por TCR de referência para lisar células-alvo de uma maneira específica para o antígeno usando uma linhagem de células cancerosas que expressam o antígeno.

[0088] A **FIG. 4A** mostra a atividade citolítica e a produção de citocinas de células T CD8+ que expressam TCR conforme medido por meio da cultura de células efetoras que expressam TCR recombinantes com células-alvo que expressam HPV 16 E7 marcadas com NucLight Red (NLR).

[0089] A **FIG. 4B** mostra a atividade citolítica e a produção de citocinas de células T CD4+ que expressam TCR, conforme medido por cultura de células efetoras que expressam TCR recombinantes com células-alvo que expressam HPV 16 E7 marcadas com NucLight Red (NLR).

[0090] As **FIGURAS 5A-5B** mostram atividade antitumoral *in vivo* de células T humanas CD4+ e CD8+ que expressam TCR 57 recombinante avaliada por administração das células modificadas em um modelo de tumor de camundongo. **FIG. 5A** mostra o volume médio do tumor e a **FIG. 5B** mostra o volume do tumor de camundongos individuais por grupo.

[0091] As **FIGURAS 6A-6B** representam a expressão de superfície celular de ligação de tetrâmero de peptídeo Vbeta, CD8 e MHC/E7 (11 - 19) em células T CD4+ e CD8+ humanas primárias que expressam TCR 57 recombinantes ou um TCR de referência (Ref E7), con-

forme avaliado por citometria de fluxo e em comparação com o controle simulado (**FIG. 6A**). FIG. 6B representa a porcentagem de células T CD8+ e CD4+ Vbeta positivas para cada grupo.

[0092] A **FIG. 7A** representa a atividade citolítica de células T CD8+ que expressam TCR57 recombinante, um TCR de referência (Ref E7) e controle simulado, indicada pela perda de células-alvo marcadas com fluorescência vermelha usando o IncuCyte® Live Cell Analysis System (Essen Bioscience). **FIGURAS 7B-7D** representam a atividade citolítica de células T CD4+ (**FIG. 7B** e **FIG. 7C**) e CD8+ (**FIG. 7B** e **FIG. 7D**) que expressam TCR 57 recombinante ou um TCR de referência (Ref E7), conforme representado pela área sob o curva (AUC) da percentagem de morte de células-alvo após cocultura com várias células-alvo marcadas com NucLight Red (NLR) que expressam HPV 16 E7 (SCC152, SCC090, CaSKi). A **FIG 7E** mostra a produção de interferon gama (IFN-γ) para células T CD8+ e CD4+ após cocultura com células-alvo que expressam HPV E7 SCC152, SCC090, CaSKi e K562-E7 (células K562 que expressam E7). K562-E6 (expressando antígeno não específico) ou células de carcinoma de células escamosas SiHa expressando HPV16 E7, mas não expressando HLA-A02: 01, foram avaliados como controle.

[0093] A **FIG. 8** mostra a atividade antitumoral *in vivo* de células T humanas CD4+ e CD8+ que expressam TCR 57 recombinante, como após a administração de células modificadas em um modelo de tumor de camundongo e representadas como alterações no volume médio do tumor ao longo do tempo.

[0094] A **FIG. 9** mostra o resultado da titulação de peptídeo para determinar a sensibilidade de TCR 57 para peptídeos não alvo, Peptídeo A e Peptídeo B.

Descrição Detalhada

[0095] Entre as modalidades fornecidas estão moléculas de liga-

ção, tais como receptores de células T (TCR), por exemplo, aqueles que se ligam ou reconhecem um epítopo de peptídeo associado a um antígeno de câncer, como um epítopo de peptídeo expresso na superfície de uma célula de câncer e/ou um célula infectada com vírus do papiloma humano (HPV) ou que contém sequências de DNA de HPV, no contexto de uma molécula de MHC. Entre as modalidades fornecidas estão abordagens úteis no tratamento de tais doenças e condições e/ou para direcionar tais tipos de células, tais como células cancerosas ou células que estão infectadas com HPV. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação fornecidas, tais como TCRs, ligam ou reconhecem um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7, no contexto de uma molécula de MHC. Tais moléculas de ligação incluem receptores de células T (TCRs) e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que exibem especificamente se ligam ou reconhecem epítopos peptídicos de HPV 16 E6 ou E7.

[0096] Também são fornecidas moléculas de ácido nucleico que codificam as moléculas de ligação, células modificadas contendo as moléculas de ligação, composições contendo as moléculas ou células de ligação e métodos de tratamento envolvendo a administração de tais moléculas de ligação, células ou composições modificadas e usos de tais moléculas de ligação, células ou composições. Em alguns aspectos, células modificadas que expressam uma molécula de ligação fornecida, por exemplo, um TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, exibe atividade citotóxica contra células-alvo que expressam o epítopo de peptídeo, como células cancerosas ou células que estão infectadas com HPV.

[0097] Terapias de células adotivas (incluindo aquelas envolvendo a administração de células de expressão de receptores recombinantes ou moléculas de ligação específicas para uma doença ou distúrbio de

interesse, como um receptor de células T recombinantes (TCR) e/ou outros receptores de antígenos recombinantes, como receptores de antígenos quiméricos, bem como outras células imunes adotivas e terapias de células T adotivas) podem ser eficazes no tratamento de câncer e outras doenças e distúrbios. Em certos contextos, as abordagens disponíveis para a terapia celular adotiva podem nem sempre ser inteiramente satisfatórias. Em alguns contextos, a eficácia ideal pode depender da capacidade das células administradas de expressar o receptor recombinante e do receptor recombinante reconhecer e se ligar a um alvo, por exemplo, antígeno alvo, como epítopos peptídicos de HPV 16 E6 ou E7, dentro do indivíduo, tumores e ambientes dos mesmos, e para expressão uniforme, homogênea e/ou consistente dos receptores entre as células, como uma população de células imunes e/ou células em uma composição celular terapêutica.

[0098] Em alguns contextos, a resposta ideal à terapia pode depender da capacidade dos receptores recombinantes modificados, como os TCRs, de serem expressos de forma consistente e confiável na superfície das células e/ou se ligarem ao antígeno alvo. Por exemplo, em alguns casos, as propriedades de certos receptores recombinantes, por exemplo, TCRs, podem afetar a expressão e/ou atividade do receptor recombinante, em alguns casos quando expresso em uma célula, como uma célula T humana, usada em terapia celular. Em alguns contextos, o nível de expressão de determinados receptores recombinantes, por exemplo, TCRs, pode ser baixo, e a atividade das células modificadas, como células T humanas, que expressam tais receptores recombinantes, pode ser limitada devido à expressão fraca ou atividade de sinalização fraca. Em alguns casos, a consistência e/ou eficiência da expressão do receptor recombinante e a atividade do receptor são limitadas em certas células ou certas populações de células de abordagens terapêuticas disponíveis. Em alguns casos, um

grande número de células T modificadas (uma alta proporção de efetor para alvo (E:T)) é necessário para exibir atividade funcional.

[0099] Em alguns aspectos, o desenvolvimento de um TCR recombinante humanizado e/ou totalmente humano apresenta desafios técnicos. Por exemplo, em alguns aspectos, um receptor de TCR recombinante humanizado e/ou totalmente humano, quando modificado em uma célula T humana, compete com complexos de TCR endógenos e/ou pode formar pares incorretos com cadeias de TCRα e/ou TCRβ endógenos, que podem, em certos aspectos, reduz a sinalização, atividade e/ou expressão de TCR recombinante e, em última análise, resulta em atividade reduzida das células modificadas. Por exemplo, em alguns casos, a expressão subideal de um TCR modificado ou recombinante pode ocorrer devido à competição com um TCR endógeno e/ou com TCRs com cadeias pareadas incorretamente, para moléculas de sinalização e/ou domínios, como as moléculas de sinalização de CD3 invariantes (por exemplo, disponibilidade de coexpressão coexpressa de cadeias de CD3 δ, ε, γ e ζ) que estão envolvidas em permitir a expressão do complexo na superfície celular. Em alguns aspectos, as moléculas de CD3ζ disponíveis podem limitar a expressão e a função dos TCRs nas células.

[00100] Em alguns contextos, certos receptores recombinantes disponíveis, como os TCRs, podem exibir expressão ou atividade pobre em parte devido ao pareamento incorreto e/ou competição com cadeias de TCR endógenas e/ou outros fatores. Em alguns casos, um impacto negativo da cadeia (s) de TCR humana (s) endógena (s) foi observado para certos TCRs, incluindo em conexão com a expressão, atividade e/ou função de tais TCRs recombinantes quando expressos em células T humanas.

[00101] Um método para enfrentar esses desafios tem sido projetar TCRs recombinantes com domínios constantes de camundongo para

evitar pareamentos incorretos com cadeias de TCRα ou TCRβ humanas endógenas. Por exemplo, certos TCRs de referência, conforme descrito na Publicação PCT Internacional No. WO 2015/184228, foram modificados empregando regiões constantes de camundongo em combinação com as regiões variáveis de TCR de referência para evitar tais problemas. No entanto, o uso de TCRs recombinantes com sequências de camundongo pode, em alguns aspectos, apresentar um risco para a resposta imune. Outras abordagens para enfrentar esses desafios incluem a introdução de uma ruptura genética, por exemplo, por edição de gene, em um gene endógeno que codifica uma ou mais cadeias de TCR.

[00102] Em alguns aspectos, em comparação com outros TCRs recombinantes disponíveis, entre os TCRs recombinantes fornecidos estão os TCRs que permitem a expressão e/ou atividade semelhante ou melhorada, sem a necessidade de empregar abordagens, como a modificação com domínios constantes de camundongo e/ou a introdução de uma ruptura genética nos genes endógenos que codificam uma ou mais cadeias de TCR. Em alguns aspectos, as modalidades fornecidas são baseadas em observações de expressão e atividade melhoradas de certos TCR recombinantes totalmente humanos, tais como certos TCRs fornecidos específicos para HPV E7, sem empregar domínios constantes de camundongo ou introduzir uma ruptura genética em um gene de codificação de TCR endógeno. Em alguns aspectos, os TCRs recombinantes fornecidos, incluindo o TCR exemplar, são TCRs totalmente humanos contendo domínios constantes humanos. Em alguns aspectos, as modalidades fornecidas oferecem uma vantagem de TCRs recombinantes que exibem expressão elevada e consistente e atividade funcional melhorada, mesmo na presença do TCR endógeno na célula T humana.

[00103] Em algumas modalidades, o fornecido totalmente humano

inclui a introdução de uma ruptura genética, por exemplo, por edição de gene, em um gene endógeno que codifica uma ou mais cadeias de TCR. Em alguns casos, tal abordagem adicional pode melhorar ainda mais uma ou mais atividades das células modificadas.

[00104] Em alguns aspectos, os TCRs recombinantes fornecidos incluem TCRs que são pelo menos parcialmente independentes de CD8. Em alguns casos, o reconhecimento de um peptídeo por TCR no contexto de uma molécula de MHC e a ativação subsequente de células T é facilitado na presença de um correceptor de CD8. Por exemplo, o envolvimento do correceptor CD8 pode facilitar as interações de afinidade de TCR de baixa a moderada e/ou ativação de células T (Veja, por exemplo, Kerry *et al.* J. Immunology (2003) 171 (9): 4493 - 4503 e Robbins *et al.*, J Immunology (2008) 180 (9): 6116-6131). Entre as moléculas de ligação fornecidas estão as moléculas, por exemplo, TCRs, que exibem ligação independente de CD8 para um epítopo de peptídeo E6 ou E7 de HPV. Tais moléculas de ligação, por exemplo, TCR, pode fornecer uma vantagem de maior avidez ou afinidade funcional do que os TCRs ou seus fragmentos de ligação ao antígeno que requerem a presença de coexpressão de CD8. Em alguns aspectos, as moléculas de ligação independentes de CD8 fornecidas, tais como TCRs, podem ser expressas ou modificadas em células, por exemplo, Células T, que não expressam CD8, como podem ser expressas ou modificadas em células CD4+. Em alguns aspectos, as células CD4+ modificadas com os TCRs fornecidos exibem atividade funcional, sem a necessidade do correceptor CD8. Em modalidades particulares, as modalidades fornecidas permitem a geração de composições contendo células T CD4+ modificadas por TCR, células T CD8+ modificadas por TCR ou células T CD4+ modificadas por TCR e células T CD8+ modificadas por TCR. As células T CD4+ modificadas e CD8+ modificadas podem ser fornecidas como uma composição separada ou po-

dem ser formuladas ou geradas na mesma composição, tal como em uma proporção particular de células CD4+ ou um subconjunto modificado destas para células T CD8+ ou um subconjunto modificado das mesmas, por exemplo, a uma relação de 1:3 a 3:1, tal como uma relação de 1:2 a 2:1, por exemplo, em ou cerca de 1:1. Em algumas modalidades, uma composição de células T CD3+ pode ser modificada contendo células T CD4+ e CD8+ que expressam um TCR fornecido.

[00105] Em alguns aspectos, as modalidades fornecidas são baseadas em observações de expressão e atividade melhoradas de um TCR recombinante totalmente humano exemplar, como certos TCRs fornecidos específicos para HPV E7, mesmo em uma baixa relação efetor para alvo (E:T). A atividade das células T modificadas que expressam um receptor recombinante, por exemplo, atividade citolítica, em alguns casos pode ser limitada quando menos células T modificadas estão presentes em comparação com as células-alvo (por exemplo, células cancerosas que expressam o antígeno). Em alguns aspectos, tais melhorias na atividade, particularmente em uma relação E:T baixa e usando sequências totalmente humanas, são vantajosas para melhorar a eficácia da terapia, por exemplo, terapia celular adotiva.

[00106] Em alguns casos, certas abordagens disponíveis para obter receptores recombinantes específicos do antígeno, como TCRs recombinantes, podem resultar em receptores recombinantes que exibem reatividade cruzada para um antígeno não alvo diferente, por exemplo, Cameron *et al.*, (2013) Science Translational Medicine, 5 (197): 197ra103). Em alguns aspectos, as modalidades fornecidas são baseadas em observações que, conforme descrito neste documento, entre os TCRs fornecidos são TCRs recombinantes totalmente humanos, como certos TCRs fornecidos específicos para HPV E7, que não mostram reatividade cruzada para células de expressão de outros antígenos peptídicos ou alorreatividade a outros subtipos de antígeno

leucocitário humano (HLA). Os TCRs fornecidos exibem assim expressão e atividade melhoradas, com risco mínimo de reatividade cruzada com outros antígenos, como antígenos não alvo, que podem estar presentes no indivíduo, ou epítopos peptídicos presentes em subtipos de HLA não alvo.

[00107] Em alguns aspectos, as abordagens terapêuticas usando tais TCRs, por exemplo, terapia de células adotivas com células T humanas modificadas que expressam os TCRs recombinantes fornecidos, podem finalmente resultar em alta eficácia, enquanto minimizam o risco de imunogenicidade do uso de regiões constantes de camundongo ou riscos de reatividade cruzada ou reatividade fora do alvo. Em alguns casos, tal eficácia pode ser alcançada sem a necessidade de etapas adicionais de modificação das células, embora a modificação adicional possa ser usada posteriormente, em alguns casos, para melhorar ainda mais uma ou mais atividades. Em alguns contextos, as modalidades fornecidas, incluindo os receptores recombinantes, polinucleotídeos que codificam tais receptores, células modificadas e composições celulares, podem fornecer várias vantagens sobre as terapias disponíveis com receptores recombinantes, para melhorar a atividade dos receptores recombinantes e a resposta às terapias celulares adotivas direcionadas cânceres associados ao HPV.

[00108] Todas as publicações, incluindo documentos de patentes, artigos científicos e bancos de dados, referidos neste pedido são incorporados por referência em sua totalidade para todos os fins, na mesma medida como se cada publicação individual fosse individualmente incorporada por referência. Se uma definição apresentada neste documento for contrária ou de outra forma inconsistente com uma definição apresentada nas patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações que são incorporadas neste documento por referência, a definição apresentada neste documento prevalece sobre a

definição que é incorporada neste documento por referência.

[00109] Os títulos das seções usados neste documento são apenas para fins organizacionais e não devem ser interpretados como limitando o assunto descrito.

I. RECEPTORES DE CÉLULAS T E MOLÉCULAS DE LIGAÇÃO

[00110] São fornecidas aqui moléculas de ligação, como aquelas que se ligam ou reconhecem um epítopo de peptídeo associado a um antígeno de câncer, como um epítopo de peptídeo expresso na superfície de uma célula cancerosa e/ou uma célula infectada com vírus do papiloma humano (HPV) ou que contém sequências de DNA de HPV, no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação fornecidas se ligam ou reconhecem um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7, no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação se ligam ou reconhecem um epítopo de peptídeo de um antígeno expresso na superfície de uma célula cancerosa ou uma linhagem celular imortal, como a linhagem celular exemplar SCC152. Tais moléculas de ligação incluem receptores de células T (TCRs) e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que exibem especificidade antigênica para ligação ou reconhecimento de tais epítopos peptídicos. Também são fornecidos em algumas modalidades as moléculas de ácido nucleico que codificam as moléculas de ligação, células modificadas contendo as moléculas de ligação, composições e métodos de tratamento envolvendo a administração de tais moléculas de ligação, células modificadas ou composições. Em alguns aspectos, células modificadas que expressam uma molécula de ligação fornecida, por exemplo, um TCR ou fragmento de ligação ao antígeno, exibe atividade citotóxica contra células-alvo que expressam o epítopo de peptídeo, tais como células cancerosas ou células que estão infectadas com HPV ou que contêm se-

quências de DNA de HPV, por exemplo, a linhagem celular exemplar SCC152.

[00111] O HPV é um organismo causador na maioria dos casos de câncer cervical e tem sido implicado em cânceres anal, vaginal, vulvar, peniano e orofaríngeo e outros tipos de câncer. Geralmente, o genoma do HPV contém uma região inicial contendo seis estruturas de leitura aberta (E1, E2, E4, E5, E6 e E7), que codificam proteínas envolvidas na transformação e replicação celular, e uma região tardia contendo duas estruturas de leitura aberta (L1 e L2), que codifica proteínas do capsídeo viral. Em geral, E6 e E7 são oncogenes que podem afetar a regulação do ciclo celular e contribuir para a formação de cânceres. Por exemplo, o produto do gene E6 pode causar degradação do p53 e o produto do gene E7 pode causar a inativação do retinoblastoma (Rb).

[00112] Em alguns aspectos, uma molécula de ligação fornecida, incluindo um TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou um anticorpo, por exemplo, fragmentos de anticorpos dos mesmos e proteínas, tais como moléculas quiméricas contendo um ou mais dos anteriores, tais como os receptores quiméricos, por exemplo, TCR como os CARs e/ou células modificadas que expressam os TCRs ou CARs, ligam-se a um epítopo de peptídeo derivado da proteína HPV16 E6, proteína HPV16 E7 e/ou para um epítopo de peptídeo expresso em uma célula infectada com HPV. Em algumas modalidades, a molécula de ligação é uma molécula de ligação anti-HPV-16, como uma molécula de ligação anti-HPV16 E6 ou molécula de ligação anti-HPV16 E7.

[00113] Em alguns aspectos, a molécula de ligação reconhece ou se liga aos epítopos de HPV 16 E6 ou E7 no contexto de uma molécula de MHC, como uma molécula de MHC classe I. Em alguns aspectos, a molécula de MHC Classe I é uma molécula de antígeno leucoci-

tário humano (HLA)-A2, incluindo qualquer um ou mais subtipos dos mesmos, por exemplo, HLA-A*0201, *0202, *0203, *0206 ou *0207. Em alguns casos, pode haver diferenças na frequência dos subtipos entre diferentes populações. Por exemplo, em algumas modalidades, mais de 95 % da população caucasiana de HLA-A2 positiva é HLA-A*0201, enquanto na população chinesa a frequência foi relatada como sendo aproximadamente 23 % de HLA-A*0201, 45 % de HLA - A*0207, 8 % de HLA-A*0206 e 23 % de HLA-A*0203. Em algumas modalidades, a molécula de MHC é HLA-A*0201.

[00114] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo reconhece ou se liga a um epítopo ou região de HPV16 E6 ou HPV 16 E7, como um epítopo de peptídeo contendo uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 267-274, e conforme mostrado abaixo na **Tabela 1**.

Tabela 1: Epítopos de HPV-16

Descrição do Epítopo	**Nome do Epítopo**	**SEQ ID NO.**
KLPQLCTEL	E6(18-26)	267
TIHDIILECV	E6(29-38)	268
FAFRDLCIV	E6(52 - 60)	269
TLGIVCPI	E7(86-93)	270
YMLDLQPET	E7(11 - 19)	271
GTLGIVCPI	E7(85 - 93)	272
LLMGTLGIV	E7(82 - 90)	273
TLHEYMLDL	E7(7-15)	274

[00115] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno ou anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é isolada ou purificada ou é recombinante. Em modalidades particulares, qualquer uma das moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, os TCRs ou seus anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno ou fragmentos de ligação

ao antígeno dos mesmos são recombinantes. Em alguns aspectos, a molécula de ligação, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é humana. Em algumas modalidades, a molécula de ligação é monoclonal. Em alguns aspectos, a molécula de ligação é uma única cadeia. Em outras modalidades, a molécula de ligação contém duas cadeias. Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno ou anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é expressa na superfície de uma célula.

[00116] Em alguns aspectos, as moléculas de ligação fornecidas têm uma ou mais características funcionais especificadas, tais como propriedades de ligação, incluindo ligação a epítopos particulares e/ou afinidades de ligação particulares, conforme descrito.

A. Receptores de Células T (TCRs)

[00117] Em algumas modalidades, a molécula de ligação fornecida é um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, um "receptor de células T" ou "TCR" é uma molécula que contém cadeias α e β variáveis (também conhecidas como TCRα e TCRβ, respectivamente) ou cadeias γ e δ variáveis (também conhecidas como TCRγ e TCRδ, respectivamente), ou suas porções de ligação ao antígeno, e que é capaz de se ligar especificamente a um antígeno, por exemplo, um antígeno de peptídeo ou epítopo de peptídeo ligado a uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o TCR está na forma αβ. Normalmente, os TCRs que existem nas formas αβ e γδ são geralmente estruturalmente semelhantes, mas as células T que os expressam podem ter funções ou localizações anatômicas distintas. Um TCR pode ser encontrado na superfície de uma célula ou na forma solúvel. Geralmente, um TCR é encontrado na superfície das células T (ou linfócitos T), onde geralmente é

responsável pelo reconhecimento de antígenos, como peptídeos ligados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

[00118] A menos que indicado de outra forma, o termo "TCR" deve ser entendido como abrangendo TCRs completos, bem como porções de ligação ao antígeno ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos. Em algumas modalidades, o TCR é um TCR intacto ou de tamanho natural, como um TCR contendo a cadeia α e a cadeia β. Em algumas modalidades, o TCR é uma porção de ligação ao antígeno que é menor do que um TCR de tamanho natural, mas que se liga a um peptídeo específico ligado a uma molécula de MHC, tal como se liga a um complexo MHC-peptídeo. Em alguns casos, uma porção de ligação ao antígeno ou fragmento de um TCR pode conter apenas uma porção dos domínios estruturais de um TCR de tamanho natural ou intacto, mas ainda é capaz de ligar o epítopo do peptídeo, como o complexo MHC-peptídeo, ao qual o TCR completo se liga. Em alguns casos, uma porção de ligação ao antígeno contém os domínios variáveis de um TCR, como a cadeia α (V_α) variável e a cadeia β (V_β) variável de um TCR, ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos suficientes para formar um sítio de ligação para ligação a um complexo MHC-peptídeo específico.

[00119] Em algumas modalidades, os domínios variáveis do TCR contêm regiões determinantes de complementaridade (CDRs), que geralmente são os contribuintes primários para o reconhecimento do antígeno e capacidades de ligação e especificidade do peptídeo, MHC e/ou complexo MHC-peptídeo. Em algumas modalidades, uma CDR de um TCR ou combinação dos mesmos forma todos ou substancialmente todos os sítios de ligação ao antígeno de uma determinada molécula de TCR. As várias CDRs dentro de uma região variável de uma cadeia de TCR geralmente são separadas por regiões estruturais

(FRs), que geralmente exibem menos variabilidade entre as moléculas de TCR em comparação com as CDRs (veja, por exemplo, Jores *et al.*, *Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A. 87*:9138, 1990; Chothia *et al.*, *EMBO J. 7*:3745, 1988; veja também Lefranc *et al.*, *Dev. Comp. Immunol. 27*:55, 2003). Em algumas modalidades, CDR3 é a principal CDR responsável pela ligação ou especificidade ao antígeno, ou é a mais importante entre as três CDRs em uma determinada região variável de TCR para reconhecimento de antígeno e/ou para interação com a porção de peptídeo processada do complexo peptídeo-MHC. Em alguns contextos, a CDR1 da cadeia alfa pode interagir com a parte de terminal N de certos peptídeos antigênicos. Em alguns contextos, a CDR1 da cadeia beta pode interagir com a parte C-terminal do peptídeo. Em alguns contextos, a CDR2 contribui mais fortemente ou é a CDR primária responsável pela interação com ou reconhecimento da porção MHC do complexo MHC-peptídeo. Em algumas modalidades, a região variável da cadeia β pode conter uma região hipervariável adicional (CDR4 ou HVR4), que geralmente está envolvida na ligação do superantígeno e não no reconhecimento do antígeno (Kotb (1995) Clinical Microbiology Reviews, 8: 411 - 426).

[00120] Em algumas modalidades, a cadeia α e/ou cadeia β de um TCR também pode conter um domínio constante, um domínio transmembrana e/ou uma cauda citoplasmática curta (veja, por exemplo, Janeway *et al.*, Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 3ª. Ed., Current Biology Publications, p. 4:33, 1997). Em alguns aspectos, cada cadeia (por exemplo, alfa ou beta) do TCR pode possuir um domínio variável de imunoglobulina de terminal N, um domínio constante de imunoglobulina, uma região transmembrana e uma cauda citoplasmática curta na extremidade C-terminal. Em algumas modalidades, um TCR, por exemplo, através da cauda citoplasmática, está associado a proteínas invariantes do complexo CD3 envolvido na me-

diação da transdução de sinal. Em alguns casos, a estrutura permite que o TCR se associe a outras moléculas como CD3 e suas subunidades. Por exemplo, um TCR contendo domínios constantes com uma região transmembrana pode ancorar a proteína na membrana celular e se associar a subunidades invariantes do aparelho ou complexo de sinalização de CD3. As caudas intracelulares das subunidades de sinalização de CD3 (por exemplo, cadeias CD3γ, CD3δ, CD3ε e CD3ζ) contêm um ou mais motivos de ativação à base de tirosina imunorreceptora ou ITAM e geralmente estão envolvidos na capacidade de sinalização do complexo TCR.

[00121] Está dentro do nível de alguém versado na técnica determinar ou identificar os vários domínios ou regiões de um TCR. Em alguns casos, o locus exato de um domínio ou região pode variar dependendo da modelagem estrutural ou de homologia particular ou outros recursos usados para descrever um domínio particular. Entende-se que a referência a aminoácidos, incluindo a uma sequência específica apresentada como SEQ ID NO, usada para descrever a organização do domínio de um TCR, é para fins ilustrativos e não se destina a limitar o escopo das modalidades fornecidas. Em alguns casos, o domínio específico (por exemplo, variável ou constante) pode ser vários aminoácidos (como um, dois, três ou quatro) mais longos ou mais curtos. Em alguns aspectos, os resíduos de um TCR são conhecidos ou podem ser identificados de acordo com o sistema de numeração do Internacional Immunogenetics Information System (IMGT) (veja, por exemplo, www.imgt.org; veja também, Lefranc *et al.* (2003) Developmental and Comparative Immunology, 27 (1); 55 - 77; e The T Cell Factsbook 2a. Edição, Lefranc e LeFranc Academic Press 2001). Usando este sistema, as sequências de CDR1 dentro de uma cadeia Vα e/ou cadeia Vβ de TCR correspondem aos aminoácidos presentes entre os resíduos números 27-38, inclusive, as sequências de CDR2

dentro de uma cadeia Vα e/ou cadeia Vβ de TCR correspondem aos aminoácidos presente entre os resíduos números 56-65, inclusive, e as sequências de CDR3 dentro de uma cadeia Vα e/ou cadeia Vβ de TCR correspondem aos aminoácidos presentes entre os resíduos números 105 - 117, inclusive.

[00122] Em algumas modalidades, a cadeia α e a cadeia β de um TCR também contêm, cada uma, um domínio constante. Em algumas modalidades, o domínio constante da cadeia α (Cα) e o domínio constante da cadeia β (Cβ) individualmente são mamíferos, tal como um domínio constante humano ou murino. Em algumas modalidades, o domínio constante é adjacente à membrana celular. Por exemplo, em alguns casos, a porção extracelular do TCR formada pelas duas cadeias contém dois domínios constantes proximais à membrana e dois domínios variáveis distais à membrana, em que cada um dos domínios variáveis contém CDRs.

[00123] Em alguns aspectos, são fornecidos aqui os TCRs que contêm uma região constante humana, como uma cadeia alfa contendo uma região Cα humana e uma cadeia beta contendo uma Cβ humana. Em algumas modalidades, os TCRs fornecidos são totalmente humanos. Entre os TCRs fornecidos estão os TCRs contendo uma região constante humana, tal como TCRs totalmente humanos, cuja expressão e/ou atividade, tal como quando expressa em células humanas, por exemplo, células T humanas, como células T humanas primárias, não são impactadas ou não são substancialmente impactadas pela presença de um TCR humano endógeno. Em particular, observa-se aqui que certos TCRs, tais como o TCR exemplar designado TCR 57; ou um TCR contendo Vα apresentado na SEQ ID NO: 47 e o Vβ apresentado na SEQ ID NO: 60; ou um TCR contendo uma CDR apresentado em SEQ ID NOS: 48, 49, 50, 61, 62 e 63, quando formatado com uma região constante humana exibem atividade substancial em célu-

las T humanas primárias contendo um TCR endógeno. Em algumas modalidades, tais TCRs contendo uma região constante humana não são superados em competição pelo TCR humano endógeno, como para componentes do complexo CD3.

[00124] Em algumas modalidades, tais TCRs contendo uma região constante humana são expressos em níveis semelhantes ou melhorados na superfície celular, exibem atividade funcional semelhante ou maior (por exemplo, atividade citolítica) e/ou exibem atividade antitumoral semelhante ou maior, quando expressos por células humanas que contêm ou expressam um TCR humano endógeno, como células T humanas, em comparação com o nível de expressão, atividade funcional e/ou atividade antitumoral do mesmo TCR em células humanas semelhantes, mas em que a expressão do TCR endógeno foi reduzido ou eliminado. Em alguns exemplos, um TCR contendo uma região constante humana fornecida neste documento, quando expresso em células T humanas, é expresso na superfície celular a um nível que é pelo menos ou pelo menos cerca de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % de ou 120 % de do nível de expressão do mesmo TCR quando expresso em células T humanas semelhantes, mas em que a expressão do TCR endógeno foi reduzida ou eliminada. Em alguns exemplos, um TCR contendo uma região constante humana fornecida neste documento, quando expresso em células T humanas, exibe uma atividade funcional dependente de antígeno, tal como atividade citolítica, que é pelo menos ou pelo menos cerca de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % de ou 120 % de da atividade do mesmo TCR expresso em células humanas semelhantes, mas em que a expressão do TCR endógeno foi reduzida ou eliminada. Em alguns exemplos, um TCR contendo uma região constante humana aqui fornecida, quando expresso em células T humanas, exibe atividade antitumoral, tal como quando administrado *in vivo* a um indivíduo,

que é pelo menos ou pelo menos cerca de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % de ou 120 % de da atividade antitumoral do mesmo TCR quando expresso em células humanas semelhantes, mas em que a expressão do TCR endógeno foi reduzida ou eliminada. Em algumas das modalidades anteriores, uma célula na qual a expressão do TCR endógeno foi reduzida ou eliminada pode incluir células nas quais os genes e/ou produtos gênicos que codificam o TCR, como *TRAC* e/ou *TRBC*, são reduzidos, deletados, eliminados, nocauteados ou interrompidos, como por qualquer um de uma variedade de métodos de edição de genes.

[00125] Em algumas modalidades, tais TCRs contendo uma região constante humana são expressos em níveis semelhantes ou melhorados na superfície celular, exibem atividade funcional semelhante ou maior (por exemplo, atividade citolítica) e/ou exibem atividade antitumoral semelhante ou maior, quando expressos por células humanas que contêm ou expressam um TCR humano endógeno, como células T humanas, em comparação com o nível de expressão, atividade funcional e/ou atividade antitumoral de um TCR semelhante contendo as mesmas regiões Vβ e Vα, mas que é formatado com uma região constante de camundongo quando expressa nas células humanas. Em alguns exemplos, um TCR contendo uma região constante humana fornecida neste documento, quando expresso em células T humanas, é expresso na superfície celular a um nível que é pelo menos ou pelo menos cerca de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % de ou 120 % de do nível de expressão de um TCR semelhante contendo as mesmas regiões Vβ e Vα, mas que é formatado com uma região constante de camundongo quando expresso nas células T humanas. Em alguns exemplos, um TCR contendo uma região constante humana fornecida neste documento, quando expresso em células T humanas, exibe uma atividade funcional dependente de antígeno, tal

como atividade citolítica, que é pelo menos ou pelo menos cerca de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % de ou 120 % de da atividade de um TCR semelhante contendo as mesmas regiões Vβ e Vα, mas que é formatado com uma região constante de camundongo quando expresso nas células T humanas. Em alguns exemplos, um TCR contendo uma região constante humana fornecida neste documento, quando expresso em células T humanas, exibe atividade antitumoral, tal como quando administrado *in vivo* a um indivíduo, que é pelo menos ou pelo menos cerca de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % de ou 120 % de da atividade antitumoral de um TCR semelhante contendo as mesmas regiões Vβ e Vα, mas que é formatado com uma região constante de camundongo quando expresso na células T humanas.

[00126] Em algumas modalidades, cada um dos domínios Cα e Cβ é humano. Em algumas modalidades, o Cα é codificado pelo gene da TRAC (nomenclatura IMGT) ou é uma variante do mesmo. Em algumas modalidades, a variante de uma Cα contém a substituição de pelo menos uma cisteína não nativa, tal como qualquer substituição aqui descrita. Em algumas modalidades, o Cα ou uma variante do mesmo tem ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348. Em algumas modalidades, o Cα tem ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14. Em algumas modalidades, o Cβ é codificado por TRBC1 ou TRBC2 genes (nomenclatura IMGT) ou é uma variante dos mesmos. Em algumas modalidades, a variante de um Cβ contém a substituição de pelo menos uma cisteína

não nativa, tal como qualquer substituição aqui descrita. Em algumas modalidades, o Cβ ou variante do mesmo tem ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 349, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 349, 350, 351 ou 352. Em algumas modalidades, o Cβ tem ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29. Em algumas modalidades, o Cβ tem ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350.

[00127] Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348 ou uma sequência de aminoácidos que exibem pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348 e/ou o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352.

[00128] Em algumas modalidades, qualquer um dos TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos podem ser um TCR quimérico humano/camundongo. Em alguns casos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa e/ou uma cadeia beta que compreende uma região constante de camundongo. Em algumas modalidades, o Cα é uma região constante de

camundongo que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, ou 275 - 282, ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 15, ou 275 - 282. Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15 ou 275 - 282. Em algumas modalidades, o Cβ é uma região constante de camundongo que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30 ou 283 - 285 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 30 ou 283 - 285. Em algumas modalidades, o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30 ou 283 - 285.

[00129] Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 275, 276 ou 279 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 275, 276 ou 279 e/ou o C□ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 283 ou 284 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 283 ou 284. Em algumas modalidades, o Cα e/ou Cβ é ou compreende qualquer Cα e/ou Cβ descrito em WO 2015/184228, WO 2015/009604 e WO 2015/009606.

[00130] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma variante de uma cadeia alfa e/ou beta. Em algumas modalidades, a variante compreende a se-

quência de aminoácidos de qualquer um dos TCRs aqui descritos com uma, duas, três ou quatro ou mais substituições de aminoácidos na região constante da cadeia alfa ou beta. Em algumas modalidades, os TCRs (ou porções funcionais dos mesmos) que compreende a (s) sequência (s) de aminoácidos substituída (s) vantajosamente fornecem um ou mais de pareamento incorreto diminuído com uma cadeia (s) de TCR endógena (s), expressão aumentada por uma célula hospedeira, reconhecimento aumentado de alvos de HPV 16 e atividade antitumoral aumentada em comparação com o TCR original que compreende uma sequência de aminoácidos não substituída.

[00131] Em algumas modalidades, a região constante contém sequências de aminoácidos substituídas das regiões constantes de camundongo das cadeias α e β de TCR correspondentes a todas ou porções das sequências de aminoácidos alfa da região constante de camundongo não substituídas, por exemplo, SEQ ID NOS: 275, 276 ou 279, e sequências de beta aminoácidos, por exemplo, 282, 283 ou 284, respectivamente. Em algumas modalidades, a região constante é uma sequência de aminoácidos substituída das cadeias α e β de TCR da região constante de camundongo apresentadas na SEQ ID NO: 280 e 285, respectivamente, com a SEQ ID NO: 280 tendo um, dois, três ou quatro substituições de aminoácidos quando comparadas com SEQ ID NO: 279 e SEQ ID NO: 285 tendo uma substituição de aminoácidos quando comparadas com SEQ ID NO: 284. Em algumas modalidades, uma variante de um TCR compreende as sequências de aminoácidos de (a) SEQ ID NO: 280 (região constante da cadeia alfa), em que (i) X na posição 48 é Thr ou Cys; (ii) X na posição 112 é Ser, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met ou Trp; (iii) X na posição 114 é Met, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met ou Trp; e (iv) X na posição 115 é Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met ou Trp; e (b) SEQ ID NO: 285 (região constante da cadeia beta), em que X na posição 56 é Ser ou Cys.

Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 280 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 280 e/ou o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentado na SEQ ID NO: 285 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 285.

[00132] Em algumas modalidades, o TCR pode ser um heterodímero de duas cadeias α e β que estão ligadas, como por uma ligação dissulfeto ou ligações dissulfeto. Em algumas modalidades, o domínio constante do TCR pode conter sequências de conexão curtas nas quais um resíduo de cisteína forma uma ligação dissulfeto, ligando assim as duas cadeias do TCR. Em algumas modalidades, um TCR pode ter um resíduo de cisteína adicional em cada uma das cadeias α e β, de modo que o TCR contenha duas ligações dissulfeto nos domínios constantes. Em algumas modalidades, cada um dos domínios constantes e variáveis contém ligações dissulfeto formadas por resíduos de cisteína.

[00133] Em algumas modalidades, o TCR pode conter uma ligação ou ligações dissulfeto introduzidas. Em algumas modalidades, as ligações dissulfeto nativas não estão presentes. Em algumas modalidades, uma ou mais das cisteínas nativas (por exemplo, no domínio constante da cadeia α e da cadeia β) que formam uma ligação dissulfeto intercadeia nativa são substituídas por outro resíduo, tal como uma serina ou alanina. Em algumas modalidades, uma ligação dissulfeto introduzida pode ser formada por mutação de resíduos não cisteína nas cadeias alfa e beta, como no domínio constante da cadeia α e

da cadeia β, em cisteína. Cisteínas opostas nas cadeias α e β de TCR fornecem uma ligação dissulfeto que liga as regiões constantes das cadeias α e β de TCR do TCR substituído entre si e que não está presente em um TCR que compreende a região constante não substituída em que as ligações dissulfeto nativas estão presentes, como a região constante humana nativa não substituída ou a região constante de camundongo nativo não substituída. Em algumas modalidades, a presença de resíduos de cisteína não nativos (por exemplo, resultando em uma ou mais ligações dissulfeto não nativas) em um TCR recombinante pode favorecer a produção do TCR recombinante desejado em uma célula na qual é introduzido sobre a expressão de um Par de TCR contendo uma cadeia de TCR nativa.

[00134] As ligações dissulfeto não nativas exemplares de um TCR são descritas no PCT Internacional No. WO2006/000830 e WO2006/037960 publicados. Em algumas modalidades, as cisteínas podem ser introduzidas ou substituídas em um resíduo correspondente a Thr48 da cadeia Cα e Ser57 da cadeia Cβ, no resíduo Thr45 da cadeia Cα e Ser77 da cadeia Cβ, no resíduo Tyr10 da cadeia Cα e Ser17 da cadeia Cβ, no resíduo Thr45 da cadeia Cα e Asp59 da cadeia Cβ e/ou no resíduo Ser15 da cadeia Cα e Glu15 da cadeia Cβ com referência à numeração de uma Cα apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 333 - 335, ou 337, ou Cβ apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340.

[00135] Em algumas modalidades, qualquer uma das mutações de cisteína fornecidas pode ser feita em uma posição correspondente em outra sequência, por exemplo, em uma sequência Cα e Cβ humana ou de camundongo descrita acima. O termo "correspondente" com referência às posições de uma proteína, como a recitação de que as posições de aminoácidos "correspondem a" posições de aminoácidos em uma sequência descrita, tal como apresentado na Listagem de Se-

quências, refere-se às posições de aminoácidos identificadas após alinhamento com a sequência descrita com base no alinhamento de sequência estrutural ou usando um algoritmo de alinhamento padrão, como o algoritmo GAP. Por exemplo, os resíduos correspondentes podem ser determinados pelo alinhamento de uma sequência de referência com a sequência Cα apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 333, 334, 335, 336 ou 337, ou a sequência Cβ apresentada na SEQ ID NO: 339 ou 340, por métodos de alinhamento estrutural, conforme descrito neste documento. Ao alinhar as sequências, alguém versado na técnica pode identificar os resíduos correspondentes, por exemplo, usando resíduos de aminoácidos conservados e idênticos como guias. Por exemplo, Thr48 na cadeia Cα se alinha com ou corresponde a Thr49 na sequência apresentada na SEQ ID NO: 338 ou 341 e Ser57 na cadeia Cβ se alinha ou corresponde a Ser58 na sequência apresentada na SEQ ID NO: 342 ou 343.

[00136] Em algumas modalidades, a região constante é substituída por cisteína em comparação com uma região constante humana nativa nas posições correspondentes às posições Thr e Ser57 conforme descrito acima. Em algumas modalidades, a variante do TCR é uma cisteína substituída na qual um ou ambos os Thr48 nativos da SEQ ID NO: 334 e o Ser57 nativo da SEQ ID NO: 339 são substituídos por Cys. Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 14 e/ou o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentado na SEQ ID NO: 29 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 29. Em

algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia Cα e uma cadeia Cβ apresentadas em SEQ ID NO: 14 e 29, respectivamente. Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 14 e/ou o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentado na SEQ ID NO: 350 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 350. Em algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia Cα e uma cadeia Cβ apresentadas em SEQ ID NO: 14 e 350, respectivamente.

[00137] Em algumas modalidades, a região constante é substituída por cisteína em comparação com uma região constante de camundongo nativa nas posições correspondentes às posições Thr48 e Ser57, conforme descrito acima. Em algumas modalidades, a variante do TCR é um TCR quimérico substituído com cisteína em que um ou ambos os Thr48 nativos da SEQ ID NO: 279 e o Ser57 nativo da SEQ ID NO: 284 são substituídos por Cys. Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15 ou 281 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 15 ou 281 e/ou o Cβ é ou compreende o sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 30. Em algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia Cα e uma cadeia Cβ apresen-

tadas na SEQ ID NO: 15 e 30, respectivamente. Em algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia Cα e uma cadeia Cβ apresentadas em SEQ ID NO: 281 e 30, respectivamente.

[00138] Em algumas modalidades, a variante inclui substituições de um, dois ou três aminoácidos no domínio transmembrana (TM) da região constante de uma ou ambas as cadeias α e β com um aminoácido hidrofóbico para fornecer um aminoácido hidrofóbico TCR substituído. As substituições hidrofóbicas de aminoácidos no domínio TM do TCR podem aumentar a hidrofobicidade do domínio TM do TCR em comparação com um TCR que carece da (s) substituição (ões) hidrofóbica (s) de aminoácidos no domínio TM. Em algumas modalidades, a variante do TCR compreende um, dois ou três dos Ser 112 nativos, Met 114 e Gly 115 da SEQ ID NO: 279 podem, independentemente, ser substituídos por Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met ou Trp; por exemplo, com Leu, Ile ou Val. Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 282 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 282 e/ou o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentado na SEQ ID NO: 284 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 284.

[00139] Em algumas modalidades, a variante inclui substituições de cisteína na região constante de uma ou ambas as cadeias α e β em combinação com a (s) substituição (ões) de um, dois ou três aminoácidos no domínio transmembrana (TM) da constante região de uma ou ambas as cadeias α e β com um aminoácido hidrofóbico. Em algumas modalidades, a variante tem o Thr48 nativo da SEQ ID NO: 279 substi-

tuído com Cys; um, dois ou três dos Ser 112, Met 114 e Gly 115 nativos da SEQ ID NO: 279, independentemente, substituídos por Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met ou Trp; por exemplo, com Leu, Ile ou Val; e o Ser57 nativo de SEQ ID NO: 284 substituído com Cys. Em algumas modalidades, o Cα é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 277 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com SEQ ID NO: 277 e/ou o Cβ é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentado na SEQ ID NO: 30 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 30.

[00140] Sequências exemplares (por exemplo, CDRs, Vα e/ou V□ e sequências de região constante) de TCRs fornecidos são descritos neste documento, por exemplo, na Seção I.A.1 abaixo.

[00141] Em algumas modalidades, o TCR é um TCR de tamanho natural. Em algumas modalidades, o TCR é uma porção de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o TCR é um TCR dimérico (dTCR). Em algumas modalidades, o TCR é um TCR de cadeia única (sc-TCR). Um TCR pode estar ligado à célula ou na forma solúvel. Em algumas modalidades, o TCR está na forma ligada à célula, expresso na superfície de uma célula.

[00142] Em algumas modalidades, um dTCR contém um primeiro polipeptídeo em que uma sequência correspondente a uma sequência de região variável de cadeia α de TCR fornecida é fundida ao terminal N de uma sequência correspondente a uma sequência extracelular de região constante de cadeia α de TCR e um segundo polipeptídeo em que uma sequência correspondente a uma sequência de região variável de cadeia β de TCR fornecida é fundida ao terminal N uma se-

quência correspondente a uma sequência extracelular de região constante de cadeia β de TCR, o primeiro e o segundo polipeptídeos sendo ligados por uma ligação dissulfeto. Em algumas modalidades, a ligação pode corresponder à ligação dissulfeto intercadeia nativa presente em TCRs αβ diméricos nativos. Em algumas modalidades, as ligações dissulfeto intercadeia não estão presentes em um TCR nativo. Por exemplo, em algumas modalidades, uma ou mais cisteínas podem ser incorporadas nas sequências extracelulares da região constante do par de polipeptídeo dTCR. Em alguns casos, tanto uma ligação dissulfeto nativa quanto uma não-nativa podem ser desejáveis. Em algumas modalidades, o TCR contém uma sequência transmembrana para ancorar à membrana.

[00143] Em algumas modalidades, um dTCR contém uma cadeia α de TCR fornecida contendo um domínio α variável, um domínio α constante e um primeiro motivo de dimerização ligado ao C-terminal do domínio α constante e uma cadeia β de TCR fornecida que compreende um domínio β variável, um domínio β constante e um primeiro motivo de dimerização ligado ao terminal C do domínio β constante, em que o primeiro e o segundo motivos de dimerização interagem facilmente para formar uma ligação covalente entre um aminoácido no primeiro motivo de dimerização e um aminoácido em o segundo motivo de dimerização ligando a cadeia α de TCR e a cadeia β de TCR juntas.

[00144] Em algumas modalidades, o TCR é um scTCR, que é uma única fita de aminoácido contendo uma cadeia α e uma cadeia β que é capaz de se ligar a complexos MHC-peptídeo. Tipicamente, um scTCR pode ser gerado usando métodos conhecidos dos versados na técnica, Veja, por exemplo, PCT publicado Internacional Nos. WO 96/13593, WO 96/18105, WO99/18129, WO 04/033685, WO2006/037960, WO2011/044186; Patente Norte-americana No.

7.569.664; e Schlueter, C. J. *et al.* J. Mol. Biol. 256, 859 (1996).

[00145] Em algumas modalidades, um scTCR contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de aminoácidos correspondente a uma sequência de uma região variável de cadeia α de TCR fornecida, um segundo segmento constituído por uma sequência de aminoácidos correspondente a uma sequência de região variável de cadeia β fornecida fundida ao terminal N de uma sequência de aminoácidos correspondendo a uma sequência extracelular do domínio constante da cadeia β de TCR e uma sequência de ligação ligando o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00146] Em algumas modalidades, um scTCR contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de aminoácidos correspondente a uma região variável de cadeia β de TCR fornecida, um segundo segmento constituído por uma sequência de aminoácidos correspondendo a uma sequência de região variável de cadeia α de TCR fornecida fundida ao terminal N de uma sequência de aminoácidos correspondente a uma sequência extracelular do domínio constante da cadeia α de TCR e uma sequência de ligação ligando o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00147] Em algumas modalidades, um scTCR contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de região variável de cadeia α fornecida fundida ao terminal N de uma sequência de domínio constante extracelular de cadeia α e um segundo segmento constituído por uma sequência de região variável de cadeia β fornecida fundida ao terminal N de uma constante extracelular de cadeia β de sequência e sequência transmembrana e, opcionalmente, uma sequência de ligação ligando o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00148] Em algumas modalidades, um scTCR contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de região variável de cadeia

β de TCR fornecida fundida ao terminal N de uma sequência de domínio constante extracelular de cadeia β e um segundo segmento constituído por uma sequência de região variável de cadeia α fornecida fundida ao terminal N de uma constante extracelular de cadeia α de sequência e sequência transmembrana e, opcionalmente, uma sequência de ligação ligando o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00149] Em algumas modalidades, para o scTCR se ligar a um complexo MHC-peptídeo, as cadeias α e β devem ser emparelhadas de modo que as sequências da região variável das mesmas sejam orientadas para tal ligação. Vários métodos de promoção do emparelhamento de um α e β em um scTCR são bem conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, é incluída uma sequência de ligante que liga as cadeias α e β para formar a fita polipeptídica única. Em algumas modalidades, o ligante deve ter comprimento suficiente para abranger a distância entre o terminal C da cadeia α e o terminal N da cadeia β, ou vice-versa, enquanto também garante que o comprimento do ligante não seja tão longo de modo que bloqueie ou reduz a ligação do scTCR ao complexo alvo peptídeo-MHC.

[00150] Em algumas modalidades, o ligante de um scTCRs que liga o primeiro e o segundo segmentos de TCR pode ser qualquer ligante capaz de formar uma única fita polipeptídica, enquanto retém a especificidade de ligação de TCR. Em algumas modalidades, a sequência de ligação pode, por exemplo, ter a fórmula -P-AA-P-, em que P é prolina e AA representa uma sequência de aminoácidos em que os aminoácidos são glicina e serina. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo segmentos são pareados de modo que as sequências da região variável dos mesmos sejam orientadas para tal ligação. Portanto, em alguns casos, o ligante tem um comprimento suficiente para abranger a distância entre o terminal C do primeiro segmento e o terminal N do

segundo segmento, ou vice-versa, mas não é muito longo para bloquear ou reduzir a ligação do scTCR ao ligante alvo. Em algumas modalidades, o ligante pode conter de ou cerca de 10 a 45 aminoácidos, tais como 10 a 30 aminoácidos ou 26 a 41 resíduos de aminoácidos, por exemplo, 29, 30, 31 ou 32 aminoácidos. Em algumas modalidades, o ligante tem a fórmula -PGGG-$(SGGGG)_n$-P-, em que n é 5 ou 6 e P é prolina, G é glicina e S é serina (SEQ ID NO: 287). Em algumas modalidades, o ligante tem a sequência GSADDAKKDAAKKDGKS (SEQ ID NO: 288).

[00151] Em algumas modalidades, um scTCR contém uma ligação dissulfeto entre os resíduos da fita de aminoácido única, que, em alguns casos, pode promover a estabilidade do emparelhamento entre as regiões α e β da molécula de cadeia única (veja, por exemplo, Patente Norte-americana nº 7.569.664) Em algumas modalidades, o scTCR contém uma ligação dissulfeto covalente ligando um resíduo da região de imunoglobulina do domínio constante da cadeia α a um resíduo da região de imunoglobulina do domínio constante da cadeia β da molécula de cadeia única. Em algumas modalidades, a ligação dissulfeto corresponde à ligação dissulfeto nativa presente em um dTCR nativo. Em algumas modalidades, a ligação dissulfeto em um TCR nativo não está presente. Em algumas modalidades, a ligação dissulfeto é uma ligação dissulfeto não nativa introduzida, por exemplo, incorporando uma ou mais cisteínas nas sequências extracelulares da região constante da primeira e segunda regiões da cadeia do polipeptídeo scTCR. Mutações de cisteína exemplares incluem qualquer uma conforme descrita acima. Em alguns casos, tanto uma ligação dissulfeto nativa quanto uma não nativa podem estar presentes.

[00152] Em algumas modalidades, um scTCR é um TCR truncado não ligado por dissulfeto em que zíperes de leucina heterólogos fundidos aos terminais C do mesmo facilitam a associação de cadeia (veja,

por exemplo, PCT publicado internacional nº WO99/60120). Em algumas modalidades, um scTCR contém um domínio variável TCRα covalentemente ligado a um domínio variável TCRβ através de um ligante peptídico (veja, por exemplo, PCT publicado Internacional No. WO99/18129).

[00153] Em algumas modalidades, qualquer um dos TCRs fornecidos, incluindo um dTCR ou scTCR, pode ser ligado a domínios de sinalização que produzem um TCR ativo na superfície de uma célula T. Em algumas modalidades, o TCR é expresso na superfície das células. Em algumas modalidades, o TCR contém uma sequência correspondente a uma sequência transmembrana. Em algumas modalidades, o domínio transmembrana é carregado positivamente. Em algumas modalidades, o domínio transmembrana pode ser um domínio transmembrana Cα ou Cβ. Em algumas modalidades, o domínio transmembrana pode ser de uma origem não TCR, por exemplo, uma região transmembrana de CD3z, CD28 ou B7.1. Em algumas modalidades, o TCR contém uma sequência correspondente a sequências citoplasmáticas. Em algumas modalidades, o TCR contém um domínio de sinalização CD3z. Em algumas modalidades, o TCR é capaz de formar um complexo de TCR com CD3.

[00154] Em algumas modalidades, o TCR é um TCR solúvel. Em algumas modalidades, o TCR solúvel tem uma estrutura conforme descrito em WO99/60120 ou WO 03/020763. Em algumas modalidades, o TCR não contém uma sequência correspondente à sequência transmembrana, por exemplo, para permitir a ancoragem da membrana na célula em que é expresso. Em algumas modalidades, o TCR não contém uma sequência correspondente a sequências citoplasmáticas.

1. TCRs exemplares

[00155] São fornecidos aqui os TCRs ou fragmentos de ligação ao

antígeno dos mesmos que reconhecem ou se ligam a um epítopo ou região de um antígeno de câncer, como um epítopo de peptídeo expresso na superfície de uma célula cancerosa e/ou uma célula infectada com HPV ou uma célula que contém HPV Sequências de DNA, no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno se liga a ou reconhece um antígeno expresso na superfície da linhagem celular designada SCC152 (ATCC® CRL-3240™), que é uma linhagem celular derivada de um carcinoma de células escamosas e que contém sequências de DNA de HPV. Em alguns aspectos, a atividade citotóxica de células T contendo as moléculas de ligação, por exemplo, TCRs, é estimulada após o contato dessas células com células-alvo, expressando o antígeno, como células cancerosas e/ou aquelas que expressam HPV 16, como HPV 16 E6 ou HPV 16 E7, por exemplo, células SCC152. Em algumas modalidades, entre os TCRs fornecidos ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos fornecidos aqui estão aqueles que se ligam ou reconhecem um epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de um MHC (por exemplo, um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou um epítopo de peptídeo de HPV 16 E7).

[00156] Entre tais TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos estão os TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos que contêm qualquer uma das sequências da região variável da cadeia alfa e/ou beta (Vα ou Vβ) conforme descrito, individualmente, ou uma porção de ligação ao antígeno suficiente de tal correntes). Em algumas modalidades, o TCR fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo (por exemplo, TCRs anti-HPV 16 E6 ou anti-HPV 16 E7) contém uma sequência da região Vα ou porção suficiente de ligação ao antígeno que contém uma CDR-1, CDR-2 e/ou CDR-3 conforme descrito. Em algumas modalidades, o TCR fornecido ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo (por exemplo, TCRs anti-

HPV 16 E6 ou anti-HPV 16 E7) contém uma sequência da região Vβ ou porção de ligação ao antígeno suficiente que contém uma CDR-1, CDR-2 e/ou CDR-3 conforme descrito. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo (por exemplo, TCRs anti-HPV 16 E6 ou anti-HPV 16 E7) contém uma sequência da região Vα que contém uma CDR-1, CDR-2 e/ou CDR-3, conforme descrito e contém uma sequência da região Vβ que contém uma CDR-1, CDR-2 e/ou CDR-3 conforme descrito. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que possuem sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tal sequência.

[00157] Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 292), onde X_1 = A ou G; X_2 = A, G, P, V, or L; X_3 = A, K, N, Y, D ou S; X_4 = R, M, I, T ou G; X_5 = N, E, L, D, V ou nulo; X_6 = Y, G, N, D ou nulo; X_7 = S, N, G ou nulo; X_8 = G, N, Y ou nulo; X_9 = D, F, G, N ou nulo; X_{10} = A, N, Q ou Y; X_{11} = K, R ou N; X_{12} = F, L ou Y; X_{13} = I, M, S, T, V ou Y. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 356), onde X_1 = A ou G; X_2 = A, G, P, V ou L; X_3 = A, K, N, Y, D ou S; X_4 = R, M, I, T ou G; X_5 = N, E, L, V ou nulo; X_6 = Y, G, N, D ou nulo; X_7 = S, N, G ou nulo; X_8 = G, N, Y ou nulo; X_9 = D, F, G, N ou nulo; X_{10} = A, N, Q ou Y; X_{11} = K, R ou N; X_{12} = F, L ou Y; X_{13} = I, M, S, T, V ou Y. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $AVNX_4X_5X_6X_7X_8NX_{10}X_{11}LX_{13}$ (SEQ ID NO: 293), onde X_4 = M ou I; X_5 =

E ou L; X_6 = G ou N; X_7 = S, G ou nulo; X_8 = S ou N; X_{10} = Y ou A; X_{11} = K ou R; X_{13} = T ou M.

[00158] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 12, 50, 80, 106, 129, 150, 172, 198, 224 ou 250, ou uma sequência tendo pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região Vα contendo uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 9, 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195, 221, ou 247, ou uma sequência pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % idêntica a tal sequência.

[00159] Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 289), onde X_1 = A ou S; X_2 = A, I, S ou Y; X_3 = S, T ou R; X_4 = G, K, R, L, P, S ou Q; X_5 = D, G, R, T ou W; X_6 = A, E, F, R, S, Q, T ou V; X_7 = A, R, G, Y ou nulo; X_8 = G, N, S ou nulo; X_9 = A, D, G, S ou Y; X_{10} = L, N ou Y; X_{11} = E ou V; X_{12} = L ou Q; X13 = F, Y ou T. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 357), onde X_1 = A ou S; X_2 = A, I, S ou Y; X_3 = S, T ou R; X_4 = G, K, R, L, P, S ou Q; X_5 = D, G, T ou W; X_6 = A, E, F, R, S, Q, T ou V; X_7 = A, R, G, Y ou nulo; X_8 = G, N, S ou nulo; X_9 = A, D, G, S ou Y; X_{10} = L, N ou Y; X_{11} = E ou V; X_{12} = L ou Q; X13 = F, Y ou T. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vβ que contém uma região de determinação de com-

plementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$EQF (SEQ ID NO: 290), onde X_1 = A ou S; X_2 = A ou S; X_3 = S ou R; X_4 = S, L ou P; X_5 = W, D ou R; X_6 = R, T ou Q; X_7 = R, G, Y ou nulo; X_8 = G, N ou S; X_9 = G, D ou Y; X_{10} = N ou L. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$EQY(SEQ ID NO: 291), onde X_1 = A ou S; X_2 = I, S ou Y; X_3 = S ou T; X_4 = G, P, R ou T; X_5 = R ou T; X_6 = F, S, A ou V; X_7 = S ou T.

[00160] Em alguns casos, o TCR contém uma região Vβ contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 27, 63, 91, 115, 138, 158, 183, 209, 235 ou 261, ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vβ contendo uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24, 60, 88, 114, 137, 137, 157, 180, 206, 232, ou 258 ou uma sequência pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % idêntica a tal sequência.

[00161] Em algumas modalidades, a região Vα contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 10, 48, 78, 104, 127, 170, 196, 222 ou 248, ou uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Vα contém uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 9, 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195, 221 ou 247, ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90,

91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vα contém uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 11, 49, 79, 105, 128, 171, 197, 223 ou 249, ou uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vα contém uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 9, 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195, 221, ou 247, ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00162] Em alguns casos, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 25, 61, 89, 181, 207, 233 ou 259, ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Vβ contém uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24, 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206, 232 ou 258, ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 26, 62, 90, 182, 208, 234 ou 260, ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24, 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206, 232 ou 258, ou

uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00163] Em algumas modalidades, a região Vα contém a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 9, 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195, 221 ou 247, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em alguns casos, a região Vβ contém a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24, 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206, 232 ou 258, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, o TCR contém uma cadeia alfa compreendendo qualquer uma dessas sequências de cadeia Vα e qualquer uma dessas sequências de cadeia Vβ.

[00164] Em algumas modalidades, a cadeia alfa do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém ainda uma região constante alfa (Cα) ou parte dela. Em alguns aspectos, a cadeia beta contém ainda uma região beta constante (Cβ) ou uma porção da mesma. Desse modo, em algumas modalidades, o TCR, por exemplo, o TCR HPV 16 E6 ou E7 ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, contém uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma região alfa constante (Cα) ou porção desta e/ou uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ) e uma região constante beta (Cβ) ou porção da mesma.

[00165] Em alguns casos, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo, como uma região constante de camundongo nativa ou variante (por exemplo, substituída por cisteína), incluindo qualquer uma conforme descrita acima. Em algumas modalidades, a região Cα contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID

NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 281 ou 282 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns casos, a região Cβ contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Cα contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, a região Cβ contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30.

[00166] Em algumas modalidades, as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas, como uma região constante humana nativa ou variante (por exemplo, substituída por cisteína), incluindo qualquer uma conforme descrito acima. Em algumas de tais modalidades, a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 349, 350, 351 ou 352, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de sequência identidade ao mesmo, tal como uma sequência tendo pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Cα contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14. Em algumas modalida-

des, o Cβ tem ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 350. Em algumas modalidades, A região Cβ contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29.

[00167] Entre essas regiões Cα e/ou Cβ estão aquelas que são modificadas, por exemplo, pela incorporação de um ou mais resíduos de cisteína não nativos. Em algumas modalidades, a modificação corresponde à introdução de cisteína no resíduo Thr48 da cadeia Cα e/ou Ser57 da cadeia Cβ, no resíduo Thr45 da cadeia Cα e/ou Ser77 da cadeia Cβ, no resíduo Tyr10 da cadeia Cα e/ou Ser17 da cadeia Cβ, no resíduo Thr45 da cadeia Cα e Asp59 da cadeia Cβ e/ou no resíduo Ser15 da cadeia Cα e Glu15 da cadeia Cβ com referência à numeração de uma Cα apresentado em qualquer um dos SEQ ID NOS: 333 - 335 ou 337 ou Cβ apresentado em SEQ ID NO: 339 ou 340.

[00168] Em algumas de tais modalidades, a região Cα contém uma cisteína não nativa em uma posição correspondente ao resíduo 48 e compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo de cisteína não nativa introduzido ou resíduos. Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa em uma posição correspondente ao resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo ou resíduos de cisteína não nativos. Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa em uma posição correspondente ao resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na

SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo ou resíduos de cisteína não nativos.

[00169] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5, 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191, 217, ou 243 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 20, 56, 84, 110, 133, 153, 176, 202, 228, ou 254 ou uma sequência de aminoácidos que têm pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5, 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191, 217, ou 243 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 369, 359, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376 ou 377 ou uma sequência de amino ácidos que têm pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00170] Em algumas de tais modalidades, a região Cα contém uma cisteína não nativa em uma posição correspondente ao resíduo 48 e compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 15 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo de cisteína não nativa introduzido ou resíduos. Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa em uma posição correspondente ao resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo ou resíduos de cisteína não nativos.

[00171] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6, 44, 74, 100, 123, 146, 166, 192, 218 ou 244 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 21, 57, 85, 111, 134, 154, 177, 203, 229 ou 255 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00172] Em algumas modalidades, a cadeia alfa e/ou cadeia beta do TCR é codificada por uma sequência de nucleotídeos que compre-

ende um peptídeo de sinal (também chamado de sequência líder). Exemplos não limitativos de tal peptídeo de sinal são peptídeos sinal que têm ou compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 13, 28, 51, 64, 81, 92, 107, 130, 173, 199, 225, 251, 184, 210, 236, 262, 286, 294, 327-332, 349 e 353 - 355.

[00173] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7, 45, 75, 101, 124, 147, 167, 193, 219 ou 245 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 22, 58, 86, 112, 135, 155, 178, 204, 230 ou 256 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que codifica: a) uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 7, 45, 75, 101, 124, 147, 167, 193, 219 ou 245, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou b) uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 22, 58, 86, 112, 135, 155, 178, 204, 230 ou 256, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90,

91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00174] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7, 45, 75, 101, 124, 147, 167, 193, 219 ou 245 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 378, 360, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385 ou 386, ou uma sequência de aminoácidos ácidos que têm pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que codifica: a) uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 7, 45, 75, 101, 124, 147, 167, 193, 219 ou 245, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou b) uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 378, 360, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385 ou 386, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00175] Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica a cadeia alfa e o ácido nucleico que codifica a cadeia beta podem ser

conectados por meio de um ligante, tal como qualquer um aqui descrito.

[00176] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo tem uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8, 46, 76, 102, 125, 148, 168, 194, 220 ou 246 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 23, 59, 87, 113, 136, 156, 179, 179, 205, 231 ou 257 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que codifica: a) uma cadeia alfa que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 8, 46, 76, 102, 125, 148, 168, 194, 220 ou 246, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou b) uma cadeia beta que é ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 23, 59, 87, 113, 136, 156, 179, 205, 231 ou 257, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica a cadeia alfa e o ácido nucleico que codifica a cadeia beta podem ser conectados por meio de um ligante, tal como qualquer um aqui descrito.

[00177] Em algumas modalidades, entre o TCR ou seus fragmentos de ligação ao antígeno aqui fornecidos estão aqueles que se ligam a ou reconhecem um antígeno expresso na superfície de uma célula cancerosa e/ou uma célula que está infectada com HPV ou que contém sequências de DNA de HPV. Em alguns aspectos, tal ligação ou reconhecimento é em relação à linhagem celular designada SCC152. Em alguns aspectos, as células T modificadas contendo ou expressando tal TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo exibem atividade citotóxica em contato com uma célula alvo de câncer e/ou uma célula alvo infectada com HPV ou que contém sequências de DNA de HPV, por exemplo, célula SCC152.

[00178] Exemplos de tais TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno são aqueles apresentados nas Tabelas 2A e 2B, como em cada linha delas. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos correspondentes às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 2A ou 2B, como em cada linha dela. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas nas regiões Vα e Vβ apresentadas na Tabela 2A ou 2B, como em cada linha dela. Em alguns aspectos, o TCR contém sequências da região alfa e beta constantes, tais como aquelas correspondentes às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 2A ou 2B, tal como em cada linha dela. Em alguns casos, o TCR contém uma sequência completa que compreende a variável e a cadeia constante, como uma sequência correspondente às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 2A ou 2B ("Completa"), como em cada linha dela. Em algumas modalidades, a sequência completa contendo as regiões variáveis e constantes também inclui uma sequência de sinal e, portanto, compreende uma sequência correspondente à SEQ ID NOS: apresentada na Tabela 2A ou 2B ("Completa + sinal"), como em cada linha dela. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm se-

quências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. TCRs exemplares contendo tais sequências, ou suas versões modificadas conforme descrito em outro lugar neste documento, também são apresentados nas Tabelas 2A e 2B, respectivamente, como em cada linha delas.

Tabela 2A: Antígeno de câncer (por exemplo, SCC152) TCR SEQ ID NOS com Constante Humana.

TCR Exemplar	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal
TCR 56	9	14	5	7	24	29	20	22
TCR 57	47	14	43	45	60	29	56	58
TCR 63	195	14	191	193	206	29	202	204
TCR 64	221	14	217	219	232	29	228	230
TCR 56	9	14	5	7	24	350	369	378
TCR 57	47	14	43	45	60	350	359	360
TCR 63	195	14	191	193	206	350	375	384
TCR 64	221	14	217	219	232	350	376	385

Tabela 2B: Antígeno de câncer (por exemplo, SCC152) TCR SEQ ID NOS com Constantes de camundongo.

Versão modificada exemplar de TCR	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante de Camundongo	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante de Camundongo	Completa	Completa + sinal
TCR 56	9	15	6	8	24	30	21	23
TCR 57	47	15	44	46	60	30	57	59
TCR 63	195	15	192	194	206	30	203	205
TCR 64	221	15	218	220	232	30	229	231

[00179] Em algumas modalidades, entre o TCR ou seus fragmentos de ligação ao antígeno aqui fornecidos estão aqueles que reconhecem ou se ligam a um epítopo ou região de HPV16 E6, tal como um epítopo de peptídeo E6 (29-38) que compreende a sequência de aminoácidos TIHDIILECV (SEQ ID Nº 268). Em alguns aspectos, entre o TCR ou fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos neste documento estão aqueles que reconhecem ou se ligam a um epítopo ou região da proteína de HPV16 E7, tal como um epítopo de peptídeo E7 (11 - 19) que compreende a sequência de aminoácidos YMLDLQPET (SEQ ID NO. 271). Exemplos de tais TCRs são descritos abaixo.

a. HPV 16 E6 (29-38)

[00180] São fornecidos aqui os TCRs anti-HPV 16 E6 (29-38) ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em alguns casos, o TCR reconhece ou se liga a um epítopo de peptídeo derivado de HPV16 E6 que é ou contém E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268). Em al-

gumas modalidades, o TCR reconhece ou se liga a HPV 16 E6 (29-38) no contexto de um MHC, como um MHC classe I, por exemplo, HLA-A2. Em algumas modalidades, os TCRs fornecidos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos são capazes de ou se ligam a um complexo de tetrâmero HPV 16 E6(29-38)-peptídeo-MHC.

[00181] Em algumas modalidades, a região Vα contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250 ou uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vα contém ainda uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248 ou uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vα contém ainda uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249 ou uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns casos, a região Vα contém CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247 ou uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00182] Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 261 ou uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vβ contém ainda uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de

aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259 ou uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, a região Vβ contém ainda uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 260 ou uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns exemplos, a região Vβ contém CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258 ou uma sequência tendo pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00183] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248, uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR- 2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249, e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles tendo sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. Em alguns aspectos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259, uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR- 2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260 e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261. Também

entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00184] Em algumas modalidades, o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a região Vβ contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00185] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno inclui uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos CDR-1, CDR-2 e CDR-3 apresentadas em Tabela 3; e uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos CDR-1, CDR-2 e CDR-3 apresentadas na Tabela 3. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. TCRs exemplares contendo tais CDRs, ou suas versões modificadas, conforme descrito em outro lugar neste documento, também são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: HPV16 E6(29-38) TCR CDR SEQ ID NOS.

TCR	Alfa			Beta		
Exemplar	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 65	248	249	250	259	260	261

[00186] Em alguns casos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste contém as regiões Vα e Vβ contendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente. Também

entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00187] Em algumas modalidades, a cadeia alfa do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém ainda uma região Cα ou parte dela e/ou a cadeia beta contém ainda uma região Cβ ou parte dela. Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma é ou compreende uma região Cα humana, tal como uma região Cα humana nativa ou uma variante da mesma, por exemplo, apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ ou porção da mesma é ou compreende uma região Cβ humana, tal como uma região Cβ humana nativa ou uma variante desta, por exemplo, apresentada na SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 349, 350, 351 ou 352, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, as regiões Cα e/ou Cβ são variantes que são modificadas, por exemplo, pela incorporação de um ou mais resíduos de cisteína não nativos, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma contém uma cisteína não nativa no resíduo 48 e compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resí-

duo de cisteína não nativa introduzido (por exemplo, Cys48). Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa no resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa no resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00188] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 243 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 254 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00189] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 243 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com

tal sequência e/ou uma cadeia beta que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 377 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00190] Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma é ou compreende uma região Cα de camundongo, como uma região Cα de camundongo nativa ou uma variante desta, por exemplo, apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ ou porção da mesma é ou compreende uma região Cβ de camundongo, tal como uma região Cβ de camundongo nativa ou uma variante desta, por exemplo, apresentada na SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, as regiões Cα e/ou Cβ são variantes que são modificadas, por exemplo, pela incorporação de um ou mais resíduos de cisteína não nativos, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma contém uma cisteína não nativa no resíduo 48 e compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo de cisteína não nativa introduzido (por exemplo, Cys48). Em alguns aspectos, a

região Cβ contém uma cisteína não nativa no resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00191] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 244 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 255 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00192] TCRs exemplares ou fragmentos de ligação ao antígeno incluem aqueles apresentados nas Tabelas 4A e 4B, como em cada linha delas. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos correspondentes às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 4A ou 4B, como em cada linha dela. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas nas regiões Vα e Vβ apresentadas na Tabela 4A ou 4B, como em cada linha dela. Em alguns aspectos, o TCR contém sequências da região alfa e beta constantes, tais como aquelas correspondentes às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 4A ou 4B, como em cada linha da mesma. Em alguns casos, o TCR contém uma sequência completa que compreende a variável e a cadeia constante, como uma sequência correspondente às SEQ ID NOS: apresentadas

na Tabela 4A ou 4B ("Completa"), como em cada linha dela. Em algumas modalidades, a sequência completa contendo as regiões variáveis e constantes também inclui uma sequência de sinal e, portanto, compreende uma sequência correspondente à SEQ ID NOS: apresentada na Tabela 4A ou 4B ("Completa + sinal"), como em cada linha dela. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. TCRs exemplares contendo tais sequências, ou suas versões modificadas conforme descrito em outro lugar aqui, também são apresentados nas Tabelas 4A e 4B, respectivamente, como em cada linha delas.

Tabela 4A: HPV16 E6(29-38) TCR SEQ ID NOS. com Constante Humana

TCR Exemplar	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal
TCR 65	247	14	243	245	258	29	254	256
TCR 65	247	14	243	245	258	350	377	386

Tabela 4B: HPV16 E6(29-38) TCR SEQ ID NOS. com Constante de Camundongo

Versão modificada exemplar de TCR	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante de Camundongo	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante de Camundongo	Completa	Completa + sinal
TCR 65	247	15	244	246	258	30	255	257

b. HPV 16 E7(11 - 19)

[00193] São fornecidos aqui os TCRs anti-HPV 16 E7 (11 - 19) ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em alguns casos, o TCR reconhece ou se liga a um epítopo de peptídeo derivado de HPV 16 E7 que é ou contém E7 (11 - 19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271). Em algumas modalidades, o TCR reconhece ou se liga ao HPV 16 E7 (11 - 19) no contexto de um MHC, como um MHC classe I, por exemplo, HLA-A2. Em algumas modalidades, os TCRs fornecidos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos são capazes de ou se ligam a um complexo de tetrâmero HPV 16 E7 (11-19)-peptídeo-MHC. Em alguns aspectos, as células T modificadas contendo ou expressando tal TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo exibem atividade citotóxica em contato com uma célula alvo de câncer e/ou uma célula alvo

infectada com HPV ou que contém sequências de DNA de HPV, por exemplo, célula SCC152.

[00194] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos X_1X_2 $X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 292), onde X_1 = A ou G; X_2 = A, G, P, V ou L; X_3 = A, K, N, Y, D ou S; X_4 = R, M, I, T ou G; X_5 = N, E, L, D, V ou nulo; X_6 = Y, G, N, D ou nulo; X_7 = S, N, G ou nulo; X_8 = G, N, Y ou nulo; X_9 = D, F, G, N ou nulo; X_{10} = A, N, Q ou Y; X_{11} = K, R ou N; X_{12} = F, L ou Y; e X_{13} = I, M, S, T, V ou Y. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 356), onde X_1 = A ou G; X_2 = A, G, P, V ou L; X_3 = A, K, N, Y, D ou S; X_4 = R, M, I, T ou G; X_5 = N, E, L, V ou nulo; X_6 = Y, G, N, D ou nulo; X_7 = S, N, G ou nulo; X_8 = G, N, Y ou nulo; X_9 = D, F, G, N ou nulo; X_{10} = A, N, Q ou Y; X_{11} = K, R ou N; X_{12} = F, L ou Y; X_{13} = I, M, S, T, V ou Y.

[00195] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $AVNX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}LX_{13}$ (SEQ ID NO:293), X_4 = M ou I; X_5 = E ou L; X_6 = G ou N; X_7 = S, G ou nulo; X_8 = S ou N; X_{10} = Y ou A; X_{11} = K ou R e X_{13} = T ou M.

[00196] Em alguns aspectos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vβ contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 289), onde X_1 = A ou S; X_2 = A, I, S ou Y; X_3 = S, T ou R; X_4 = G, K, R, L, P, S ou Q; X_5 = D, G, R, T ou W; X_6 = A, E, F, R, S, Q, T ou V;

X_7 = A, R, G, Y ou nulo; X_8 = G, N, S ou nulo; X_9 = A, D, G, S ou Y; X_{10} = L, N ou Y; X_{11} = E ou V; X_{12} = L ou Q; X13 = F, Y ou T. Em algumas modalidades, o TCR contém uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ (SEQ ID NO: 357), onde X_1 = A ou S; X_2 = A, I, S ou Y; X_3 = S, T ou R; X_4 = G, K, R, L, P, S ou Q; X_5 = D, G, T ou W; X_6 = A, E, F, R, S, Q, T ou V; X_7 = A, R, G, Y ou nulo; X_8 = G, N, S ou nulo; X_9 = A, D, G, S ou Y; X_{10} = L, N ou Y; X_{11} = E ou V; X_{12} = L ou Q; X13 = F, Y ou T.

[00197] Em algumas modalidades, o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região Vβ contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$EQF (SEQ ID NO: 290), onde X_1 = A ou S; X_2 = A ou S; X_3 = S ou R; X_4 = S, L ou P; X_5 = W, D ou R; X_6 = R, T ou Q; X_7 = R, G, Y ou nulo; X_8 = G, N ou S; X_9 = G, D ou Y; X_{10} = N ou L.

[00198] Em algumas modalidades, o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região Vβ contendo uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$EQY(SEQ ID NO: 291), onde X_1 = A ou S; X_2 = I, S ou Y; X_3 = S ou T; X_4 = G, P, R ou T; X_5 = R ou T; X_6 = F, S, A ou V; X_7 = S ou T.

[00199] Em algumas modalidades, a região Vα contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 50, 80, 106, 129, 150, 172, 198 ou 224, ou uma CDR3 contida dentro da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221. Em algumas modalidades, a região Vα contém uma sequência de CDR3 pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % idên-

tica a tais sequências.

[00200] Em algumas modalidades, a região Vα contém ainda uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 48, 78, 104, 127, 170, 196 ou 222, ou uma CDR1 contido na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221. Em algumas modalidades, a região Vα contém uma sequência de CDR-1 pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. Em alguns aspectos, a região Vα contém ainda uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 49, 79, 105, 128, 171, 197 ou 223, ou uma CDR2 contido dentro da sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221. Em algumas modalidades, a região Vα contém uma sequência de CDR-1 pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00201] Em alguns aspectos, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 27, 63, 91, 115, 138, 158, 183, 209 ou 235 ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232. Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma sequência de CDR3 pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00202] Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 61, 89, 181,

207 ou 233, ou uma CDR-1 contida no amino sequência de ácido apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232. Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma sequência de CDR-1 pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade a tais sequências. Em alguns casos, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 62, 90, 182, 208 ou 234, ou uma CDR-2 contida no amino sequência de ácido apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232. Em algumas modalidades, a região Vβ contém uma sequência de CDR-2 pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade a tais sequências.

[00203] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, CDR-2 e CDR-3 compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00204] Em alguns aspectos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 78, 79 e 80, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 91, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95,

96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00205] Em algumas modalidades, o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 104, 105 e 106, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 115, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00206] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 129, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 138, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00207] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 127, 128 e 150, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 89, 90, e 158, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00208] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém uma região Vα que contém uma CDR-

1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 170, 171 e 172, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 181, 182 e 183, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00209] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00210] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste contém uma região Vα que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e uma região Vβ que contém uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que têm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00211] Em alguns casos, a região Vα contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contida dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em qualquer uma das

SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221. Em alguns casos, a região Vβ contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR- 1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências de pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, ou 99 % de identidade a tais sequências.

[00212] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno inclui uma região Vα que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2, e de CDR-3 apresentadas na Tabela 5 e uma região Vβ que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo a CDR-1, a As sequências de aminoácidos CDR-2 e CDR-3 apresentadas na Tabela 5. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências de pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, ou 99 % de identidade a tais sequências. TCRs exemplares contendo tais CDRs, ou suas versões modificadas, conforme descrito em outro lugar neste documento, também são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: HPV16 E7(11 - 19) TCR CDR SEQ ID NOS.

TCR Exemplar	Alfa			Beta		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TCR 57	48	49	50	61	62	63
TCR 58	78	79	80	89	90	91
TCR 59	104	105	106	89	90	115
TCR 60	127	128	129	89	90	138
TCR 61	127	128	150	89	90	158
TCR 62	170	171	172	181	182	183
TCR 63	196	197	198	207	208	209
TCR 64	222	223	224	233	234	235

[00213] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém regiões Vα e Vβ contendo as sequên-

cias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente. Em alguns aspectos, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente. Em alguns aspectos, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente. Em alguns casos, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente. Em alguns casos, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente. Em alguns aspectos, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180, respectivamente. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente. Em alguns casos, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00214] Em algumas modalidades, a cadeia alfa do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo contém ainda uma região Cα ou parte dela e/ou a cadeia beta contém ainda uma região Cβ ou parte dela. Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma é ou compreende uma região Cα humana, tal como uma região Cα humana nativa ou uma variante desta, por exemplo, apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ ou uma porção da mesma é ou compreende uma região Cβ humana, tal como uma região Cβ humana nativa ou uma variante desta, por exem-

plo, apresentado na SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 349, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, as regiões Cα e/ou Cβ são variantes que são modificadas, por exemplo, pela incorporação de um ou mais resíduos de cisteína não nativos, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma contém uma cisteína não nativa no resíduo 48 e compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo de cisteína não nativa introduzido (por exemplo, Cys48). Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa no resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa no resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00215] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que têm

pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 56, 84, 110, 133 153, 176, 202, 228 ou 359, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que têm pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 359, 370, 371, 372, 373, 374, 375 ou 376, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00216] Em algumas modalidades, a região ou porção Cα é ou compreende uma região Cα de camundongo, tal como uma região Cα de camundongo nativa ou uma variante desta, por exemplo, apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em alguns aspectos, a região Cβ ou porção da mesma é ou compreende uma região Cβ de camundongo, tal como uma região Cβ de camundongo nativa ou uma variante desta,

por exemplo, apresentada na SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência. Em algumas modalidades, as regiões Cα e/ou Cβ são variantes que são modificadas, por exemplo, pela incorporação de um ou mais resíduos de cisteína não nativos, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, a região Cα ou porção da mesma contém uma cisteína não nativa no resíduo 48 e compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e que contém o resíduo de cisteína não nativa introduzido (por exemplo, Cys48). Em alguns aspectos, a região Cβ contém uma cisteína não nativa no resíduo 57 e contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência tendo pelo menos cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00217] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma cadeia alfa que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 46, 76, 102, 125, 148, 168, 194, ou 220, ou uma sequência de aminoácidos que têm pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência e/ou uma cadeia beta que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 57, 85, 111, 134, 154, 177, 203 ou 229, ou uma sequência de

aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, tal como uma sequência com pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de identidade com tal sequência.

[00218] TCRs exemplares ou fragmentos de ligação ao antígeno incluem aqueles apresentados nas Tabelas 6A e 6B, como em cada linha delas. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de aminoácidos correspondentes às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 6A ou 6B, como em cada linha dela. Em algumas modalidades, as regiões Vα e Vβ contêm as sequências de CDR-1, CDR-2 e CDR-3 contidas nas regiões Vα e Vβ apresentadas na Tabela 6A ou 6B, como em cada linha dela. Em alguns aspectos, o TCR contém sequências da região alfa e beta constante, tais como aquelas correspondentes às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 6A ou 6B, tal como em cada linha dela. Em alguns casos, o TCR contém uma sequência completa que compreende a variável e a cadeia constante, como uma sequência correspondente às SEQ ID NOS: apresentadas na Tabela 6A ou 6B ("Completa"), como em cada linha dela. Em algumas modalidades, a sequência completa contendo as regiões variáveis e constantes também inclui uma sequência de sinal e, portanto, compreende uma sequência correspondente à SEQ ID NOS: apresentada na Tabela 6A ou 6B ("Completa + sinal"), como em cada linha dela. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. TCRs exemplares contendo tais sequências, ou suas versões modificadas conforme descrito em outro lugar neste documento, também são apresentados nas Tabelas 6A e 6B, respectivamente, como em cada linha delas.

Tabela 6A: HPV16 E7(11 - 19) TCR SEQ ID NOS com Constante Humana.

TCR Exemplar	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal
TCR 57	47	14	43	45	60	29	56	58
TCR 58	77	14	73	75	88	29	84	86

Tabela 6A: HPV16 E7(11 - 19) TCR SEQ ID NOS com Constante Humana.								
TCR Exemplar	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante Humana	Completa	Completa + sinal
TCR 59	103	14	99	101	114	29	110	112
TCR 60	126	14	122	124	137	29	133	135
TCR 61	149	14	145	147	157	29	153	155
TCR 62	169	14	165	167	180	29	176	178
TCR 63	195	14	191	193	206	29	202	204
TCR 64	221	14	217	219	232	29	228	230
TCR 57	47	14	43	45	60	350	359	360
TCR 58	77	14	73	75	88	350	370	379
TCR 59	103	14	99	101	114	350	371	380
TCR 60	126	14	122	124	137	350	372	381
TCR 61	149	14	145	147	157	350	373	382
TCR 62	169	14	165	167	180	350	374	383
TCR 63	195	14	191	193	206	350	375	384
TCR 64	221	14	217	219	232	350	376	385

Tabela 6B: HPV16 E7(11 - 19) TCR SEQ ID NOS com Constantes de camundongo.								
Versão modificada exemplar de TCR	Alfa				Beta			
	Variável (Vα)	Constante de Camundongo	Completa	Completa + sinal	Variável (Vβ)	Constante de Camundongo	Completa	Completa + sinal
TCR 57	47	15	44	46	60	30	57	59
TCR 58	77	15	74	76	88	30	85	87
TCR 59	103	15	100	102	114	30	111	113
TCR 60	126	15	123	125	137	30	134	136
TCR 61	149	15	146	148	157	30	154	156
TCR 62	169	15	166	168	180	30	177	179
TCR 63	195	15	192	194	206	30	203	205
TCR 64	221	15	218	220	232	30	229	231

[00219] Entre os TCRs aqui fornecidos está um TCR contendo um Vα tendo uma CDR1, 2 e 3 apresentado na SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e um Vβ tendo uma CDR1, 2 e 3 apresentado na SEQ ID NOS : 61, 62 e 63, respectivamente. Em algumas modalidades, tal TCR contém um Vα apresentado na SEQ ID NO: 47 e um Vβ apresentado na SEQ ID NO: 60. Em algumas modalidades, tal TCR contém uma cadeia alfa contendo ainda uma região Cα e uma cadeia beta contendo ainda uma região Cβ. Em algumas modalidades, Cα e Cβ são regiões constantes humanas ou são variantes funcionais das mesmas. Em algumas modalidades, como o TCR contém uma cadeia alfa contendo uma região constante humana Cα ou uma variante da mesma contendo uma substituição de cisteína não nativa, tal como qualquer aqui descrito. Em algumas modalidades, tal TCR contém uma cadeia alfa contendo uma região constante Cα apresentada na

SEQ ID NO: 14. Em algumas modalidades, tal TCR contém uma cadeia beta contendo uma região constante humana Cβ ou uma variante desta contendo uma substituição de cisteína não nativa, tal como qualquer aqui descrito. Em algumas modalidades, tal TCR contém uma cadeia beta contendo uma região Cβ apresentada em SEQ ID NO: 29 ou SEQ ID NO: 350. Em algumas modalidades, como o TCR contém uma Cα apresentado na SEQ ID NO: 14 e um Cβ apresentado na SEQ ID NO: 29. Em algumas modalidades, como o TCR contém uma Cα apresentado na SEQ ID NO: 14 e um Cβ apresentado na SEQ ID NO: 350. Em algumas modalidades, tal TCR contém uma cadeia alfa apresentada em SEQ ID NO: 43 e uma cadeia beta apresentada em SEQ ID NO: 56. Em algumas modalidades, tal TCR contém uma cadeia alfa apresentada em SEQ ID NO: 43 e uma cadeia beta apresentada em SEQ ID NO: 359. Em algumas modalidades, o TCR é codificado por um polinucleotídeo que codifica a sequência apresentada na SEQ ID NO: 69. Em algumas modalidades, o TCR é codificado por um polinucleotídeo que codifica a sequência apresentada na SEQ ID NO: 362. Também entre os TCRs fornecidos estão aqueles que contêm sequências de pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências, que, em alguns aspectos, incluem um Vα tendo uma CDR1, 2 e 3 apresentado em SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e um Vβ tendo uma CDR1, 2 e 3 apresentado em SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente.

2. Variantes & Modificações

[00220] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é ou foi modificada. Em certas modalidades, as moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, incluem uma ou mais variações de aminoácidos, por exemplo, substituições, deleções, inserções e/ou mutações, em comparação com a

sequência de uma molécula de ligação, por exemplo, TCR, aqui descrito. Variantes exemplares incluem aquelas concebidas para melhorar a afinidade de ligação e/ou outras propriedades biológicas da molécula de ligação. As variantes da sequência de aminoácidos de uma molécula de ligação podem ser preparadas introduzindo modificações adequadas na sequência de nucleotídeos que codifica a molécula de ligação ou por síntese de peptídeos. Essas modificações incluem, por exemplo, deleções e/ou inserções e/ou substituições de resíduos nas sequências de aminoácidos da molécula de ligação. Qualquer combinação de deleção, inserção e substituição pode ser feita para chegar ao construto final, desde que o construto final possua as características desejadas, por exemplo, ligação ao antígeno.

[00221] Em algumas modalidades, métodos de evolução direcionada são usados para gerar TCRs com propriedades alteradas, como com maior afinidade para um peptídeo específico no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, a evolução dirigida é alcançada por métodos de exibição incluindo, mas não se limitando a, exibição de levedura (Holler *et al.* (2003) Nat Immunol, 4, 55 - 62; Holler *et al.* (2000) Proc Natl Acad Sci USA, 97, 5387-92), exibição de fago (Li *et al.* (2005) Nat Biotechnol, 23, 349-54), ou exibição de células T (Chervin *et al.* (2008) J Immunol Methods, 339, 175 - 84). Em algumas modalidades, as abordagens de exibição envolvem a engenharia ou modificação, de um TCR origem ou de referência conhecido. Por exemplo, em alguns casos, um TCR de referência, tal como qualquer um aqui fornecido, pode ser usado como um modelo para a produção de TCRs mutagenizados nos quais em um ou mais resíduos dos CDRs estão mutados, e mutantes com uma propriedade alterada desejada, como maior afinidade para o epítopo de peptídeo no contexto de uma molécula de MHC.

[00222] Em certas modalidades, as moléculas de ligação, por

exemplo, TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, incluem uma ou mais substituições de aminoácidos, por exemplo, em comparação com uma molécula de ligação, por exemplo, TCR, sequência aqui descrita e/ou em comparação com uma sequência de um repertório natural, por exemplo, repertório humano. Os sítios de interesse para a mutagênese substitucional incluem as CDRs, FRs e/ou regiões constantes. As substituições de aminoácidos podem ser introduzidas em uma molécula de ligação de interesse e os produtos selecionados para uma atividade desejada, por exemplo, afinidade ou avidez de antígeno retida/melhorada, imunogenicidade diminuída, meia-vida melhorada, Ligação ou atividade independente de CD8, expressão de superfície, promoção de emparelhamento de cadeia de TCR e/ou outras propriedades ou funções melhoradas.

[00223] Em algumas modalidades, um ou mais resíduos dentro de uma CDR de uma molécula de ligação parental, por exemplo, TCR, é/são substituídos. Em algumas modalidades, a substituição é feita para reverter uma sequência ou posição na sequência para uma sequência de linha germinativa, como uma sequência de molécula de ligação encontrada na linha germinativa (por exemplo, linha germinativa humana), por exemplo, para reduzir a probabilidade de imunogenicidade, por exemplo, após administração a um indivíduo humano.

[00224] Em certas modalidades, substituições, inserções ou deleções podem ocorrer dentro de um ou mais CDRs, desde que tais alterações não reduzam substancialmente a capacidade da molécula de ligação, por exemplo, TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno, de se ligar ao antígeno. Por exemplo, alterações conservadoras (por exemplo, substituições conservadoras como aqui fornecidas) que não reduzem substancialmente a afinidade de ligação podem ser feitas em CDRs. Tais alterações podem, por exemplo, estar fora dos resíduos de contato com o antígeno nas CDRs. Em certas modalidades das se-

quências variáveis fornecidas neste documento, cada CDR é inalterado ou contém não mais do que uma, duas ou três substituições de aminoácidos.

[00225] As inserções de sequência de aminoácidos incluem fusões de terminal amino e/ou carboxila variando em comprimento de um resíduo a polipeptídeos contendo cem ou mais resíduos, bem como inserções intrassequência de resíduos de aminoácidos únicos ou múltiplos.

[00226] Em alguns aspectos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo pode conter uma ou mais modificações na cadeia alfa e/ou cadeia beta de modo que quando o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é expresso em uma célula, a frequência de pareamento incorreto entre a cadeia alfa e beta do TCR e uma cadeia alfa e beta do TCR endógeno é reduzida, a expressão da cadeia alfa e beta do TCR é aumentada e/ou a estabilidade da cadeia alfa do TCR e da cadeia beta é aumentada.

[00227] Em algumas modalidades, o TCR contém um ou mais resíduos de cisteína não nativos para introduzir uma ligação dissulfeto covalente ligando um resíduo da região de imunoglobulina do domínio constante da cadeia α a um resíduo da região de imunoglobulina do domínio constante de β corrente. Em algumas modalidades, uma ou mais cisteínas podem ser incorporadas nas sequências extracelulares da região constante do primeiro e segundo segmentos do polipeptídeo TCR. Modificações não limitativas exemplares em um TCR para introduzir resíduos de cisteína não nativos são aqui descritas (veja também, PCT Internacional No. WO2006/000830 e WO2006037960). Em alguns casos, tanto uma ligação dissulfeto nativa quanto uma não-nativa podem ser desejáveis. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno é modificado de modo que a ligação dissulfeto intercadeia em um TCR nativo não esteja presente.

[00228] Em algumas modalidades, o domínio transmembrana da região constante do TCR pode ser modificado para conter um maior número de resíduos hidrofóbicos (veja, por exemplo, Haga-Friedman *et al.* (2012) Journal of Immunology, 188: 5538-5546). Em algumas modalidades, a região transmembrana da cadeia α de TCR contém uma ou mais mutações correspondentes a S116L, G119V ou F120L, com referência à numeração de uma Cα apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 212, 213, 215, 217, 220, ou 524.

[00229] Em algumas modalidades, a célula que expressa o TCR inclui ainda um marcador substituto, como um marcador de superfície celular, que pode ser usado para confirmar a transdução ou a modificação da célula para expressar o TCR, como uma versão truncada de um receptor de superfície celular. Em alguns aspectos, o marcador inclui a totalidade ou parte (por exemplo, forma truncada) de CD34, um NGFR, Her2 ou receptor do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, tEGFR). Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o marcador está operacionalmente ligado a um polinucleotídeo que codifica para uma sequência de ligação, tal como uma sequência de ligação clivável, por exemplo, T2A. Veja WO2014031687. Em algumas modalidades, a introdução de um construto que codifica o TCR e marcador substituto separado por um T2A, P2A ou outro switch de ribossoma pode expressar duas proteínas do mesmo construto, de modo que o marcador substituto possa ser usado como um marcador para detectar células de expressão de tal construto. Exemplos de tais marcadores que podem ser usados são descritos abaixo.

[00230] Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que é ou foi otimizada por códons e/ou modificada para eliminar sítios de ligação crípticos. Variantes com códon otimizado exemplares são descritas em outro lugar neste documento.

B. Anticorpos

[00231] Em algumas modalidades, a molécula de ligação é um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que contém qualquer um ou mais dos CDRs conforme descrito acima em relação aos TCRs.

[00232] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma cadeia pesada e leve variável contendo uma CDR1, uma CDR2 e/ou uma CDR3 contida na cadeia alfa e uma CDR1, uma CDR2 e/ou uma CDR3 contida na cadeia beta como apresentado na Tabela 3 ou Tabela 5. Também entre os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00233] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma região variável que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2, e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 247. Em alguns aspectos, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma região variável que contém uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR -1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 258. Também entre os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno fornecidos estão aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00234] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de anticorpo fornecido é um anticorpo humano. Em algumas modalidades, o

anticorpo ou fragmento de anticorpo fornecido contém uma região VH que contém uma porção com pelo menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou 100 % de identidade de sequência com uma sequência de aminoácidos codificada por uma linha germinativa segmento V de cadeia pesada humana de nucleotídeo, uma porção com pelo menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou 100 % de identidade com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento D de cadeia pesada humana de nucleotídeo germinativo e/ou uma porção com pelo menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou 100 % de identidade com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento J de cadeia pesada humana de nucleotídeo germinativo; e/ou contém uma região VL que contém uma porção com pelo menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou 100 % de identidade com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento V de cadeia capa ou lambda humana de nucleotídeo germinativo e/ou uma porção com pelo menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou 100 % de identidade com uma sequência de aminoácidos codificada por um segmento J de cadeia capa ou lambda de um nucleotídeo germinativo humano. Em algumas modalidades, a porção da região VH corresponde a CDR-H1, CDR-H2 e/ou CDR-H3. Em algumas modalidades, a porção da região VH corresponde à região estrutural 1 (FR1), FR2, FR2 e/ou FR4. Em algumas modalidades, a porção da região VL corresponde ao CDR-L1, CDR-L2 e/ou CDR-L3. Em algumas modalidades, a porção da região VL corresponde a FR1, FR2, FR2 e/ou FR4.

[00235] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma região estrutural que contém sequências de segmento de gene da linha germinativa humana. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno contém uma região VH na qual a região de estrutura, por exemplo, FR1, FR2, FR3 e FR4, tem pelo menos 95 %, 96 %, 97 %,

98 %, 99 % de ou 100 % de identidade de sequência com uma região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo de linha germinativa humana, como um V e/ou Segmento J. Em algumas modalidades, o anticorpo humano contém uma região VL na qual a região estrutural, por exemplo, FR1, FR2, FR3 e FR4, tem pelo menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou 100 % de identidade de sequência com uma região de estrutura codificada por um segmento de anticorpo de linha germinativa humana, como um V e/ou segmento. Por exemplo, em algumas de tais modalidades, a sequência estrutural da sequência VH e/ou VL difere em não mais do que 10 aminoácidos, tal como não mais do que 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 aminoácido, em comparação com a região estrutural codificada por um segmento de anticorpo da linha germinativa humana. Em algumas modalidades, os anticorpos e seus fragmentos de ligação ao antígeno, por exemplo, Anticorpos semelhantes a TCR, reconhecem especificamente um epítopo de peptídeo no contexto de uma molécula de MHC, tal como uma molécula de MHC classe I. Em alguns casos, a molécula de MHC classe I é uma molécula de HLA-A2, por exemplo, HLA-A2*01.

[00236] Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo reconhece ou se liga a um epítopo ou região de HPV16 E6, tal como um epítopo de peptídeo contendo uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 267-269. Em alguns casos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que reconhece ou se liga a um epítopo de peptídeo derivado de HPV16 E6 é ou compreende a sequência apresentada em SEQ ID NO: 268.

[00237] Em alguns aspectos, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno reconhece ou se liga a um epítopo ou região da proteína HPV16 E7, tal como um epítopo de peptídeo contendo uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 270-

274. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo não reconhece ou se liga ao epítopo E7 (11 - 19) que compreende a sequência de aminoácidos YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271). Em alguns casos, o peptídeo derivado de HPV16 E7 é ou contém a sequência apresentada na SEQ ID NO: 270.

[00238] Desse modo, são fornecidos em algumas modalidades anticorpos anti-HPV, incluindo fragmentos de anticorpos funcionais. Em algumas modalidades, os anticorpos VH e/ou domínios VL, ou sítio de ligação ao antígeno dos mesmos, e são capazes de se ligar especificamente a um epítopo de peptídeo de HPV 16. Em algumas modalidades, os anticorpos incluem uma cadeia pesada variável e uma cadeia leve variável, como scFvs. Os anticorpos incluem anticorpos que se ligam especificamente ao HPV, por exemplo, HPV 16 E6 ou HPV 16 E7. Entre os anticorpos anti-HPV fornecidos estão os anticorpos humanos. Os anticorpos incluem anticorpos isolados. Também são fornecidas moléculas contendo tais anticorpos, por exemplo, proteínas de cadeia única, proteínas de fusão e/ou receptores recombinantes, tais como receptores quiméricos, incluindo receptores de antígeno.

[00239] O termo "anticorpo" aqui é usado no sentido mais amplo e inclui anticorpos policlonais e monoclonais, incluindo anticorpos intactos e fragmentos de anticorpos funcionais (ligação ao antígeno), incluindo fragmentos de ligação ao antígeno (Fab), fragmentos $F(ab')_2$, fragmentos Fab', fragmentos Fv, fragmentos de IgG recombinante (rIgG), regiões de cadeia pesada variável (V_H) capazes de ligar especificamente o antígeno, fragmentos de anticorpo de cadeia única, incluindo fragmentos variáveis de cadeia única (scFv) e anticorpos de domínio único (por exemplo, sdAb, fragmentos sdFv, nanocorpo). O termo abrange formas geneticamente modificadas e/ou modificadas de imunoglobulinas, como intracorpos, pepticorpos, anticorpos quiméricos, anticorpos totalmente humanos, anticorpos humanizados e anticorpos

heteroconjugados, multiespecíficos, por exemplo, biespecíficos, anticorpos, diacorpos, triacorpos e tetracorpos, di-scFv em tandem, tri-scFv em tandem. A menos que indicado de outra forma, o termo "anticorpo" deve ser entendido como abrangendo fragmentos de anticorpo funcionais do mesmo. O termo também abrange anticorpos intactos ou de tamanho natural, incluindo anticorpos de qualquer classe ou subclasse, incluindo IgG e suas subclasses, IgM, IgE, IgA e IgD.

[00240] Em algumas modalidades, as cadeias pesadas e leves de um anticorpo podem ser de tamanho natural ou podem ser uma porção de ligação ao antígeno (um Fab, F(ab')2, Fv ou um fragmento Fv de cadeia única (scFv)). Em outras modalidades, a região constante da cadeia pesada do anticorpo é escolhida de, por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE, particularmente escolhida a partir de, por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, mais particularmente, IgG1 (por exemplo, IgG1 humana). Em outra modalidade, a região constante da cadeia leve do anticorpo é escolhida, por exemplo, capa ou lambda, particularmente capa.

[00241] Entre os anticorpos fornecidos estão fragmentos de anticorpos. Um "fragmento de anticorpo" refere-se a uma molécula diferente de um anticorpo intacto que compreende uma porção de um anticorpo intacto que se liga ao antígeno ao qual o anticorpo intacto se liga. Exemplos de fragmentos de anticorpo incluem, mas não estão limitados a Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; diacorpos; anticorpos lineares; regiões de cadeia pesada variável (VH), moléculas de anticorpo de cadeia única, tais como scFvs e anticorpos únicos de VH de domínio único; e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpos. Em modalidades particulares, os anticorpos são fragmentos de anticorpos de cadeia única que compreende uma região variável da cadeia pesada e/ou uma região variável da cadeia leve, como scFvs.

[00242] O termo "região variável" ou "domínio variável", quando usado em referência a um anticorpo, como um fragmento de anticorpo, refere-se ao domínio de uma cadeia pesada ou leve de anticorpo que está envolvida na ligação do anticorpo ao antígeno. Os domínios variáveis da cadeia pesada e da cadeia leve (V_H e V_L, respectivamente) de um anticorpo nativo geralmente têm estruturas semelhantes, com cada domínio compreendendo quatro regiões estruturais conservadas (FRs) e três CDRs. (Veja, por exemplo, Kindt *et al.* Kuby Immunology, 6ª ed., WH Freeman and Co., página 91 (2007). Um único domínio V_H ou V_L pode ser suficiente para conferir especificidade de ligação ao antígeno. Além disso, os anticorpos que se ligam a um antígeno particular podem ser isolados usando um domínio V_H ou V_L de um anticorpo que se liga ao antígeno para rastrear uma biblioteca de domínios V_L ou V_H complementares, respectivamente. Veja, por exemplo, Portolano *et al.*, J. Immunol. 150: 880-887 (1993); Clarkson *et al.*, Nature 352: 624 - 628 (1991).

[00243] Os anticorpos de domínio único são fragmentos de anticorpos que compreendem a totalidade ou uma parte do domínio variável da cadeia pesada ou a totalidade ou uma parte do domínio variável da cadeia leve de um anticorpo. Em certas modalidades, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único humano.

[00244] Os fragmentos de anticorpos podem ser produzidos por várias técnicas, incluindo, mas não se limitando a, digestão proteolítica de um anticorpo intacto, bem como a produção por células hospedeiras recombinantes. Em algumas modalidades, os anticorpos são fragmentos produzidos de forma recombinante, como fragmentos que compreendem arranjos que não ocorrem naturalmente, como aqueles com duas ou mais regiões ou cadeias de anticorpos unidas por ligantes sintéticos, por exemplo, ligantes de peptídeo, e/ou que podem não ser produzido por digestão enzimática de um anticorpo intacto de ocor-

rência natural. Em alguns aspectos, os fragmentos de anticorpo são scFvs.

[00245] Entre os anticorpos anti-HPV fornecidos estão os anticorpos humanos. Um "anticorpo humano" é um anticorpo com uma sequência de aminoácidos correspondente àquela de um anticorpo produzido por um humano ou uma célula humana, ou fonte não humana que utiliza repertórios de anticorpos humanos ou outras sequências de codificação de anticorpos humanos, incluindo bibliotecas de anticorpos humanos. O termo exclui formas humanizadas de anticorpos não humanos compreendendo regiões de ligação ao antígeno não humano, tais como aquelas em que todas ou substancialmente todas as CDRs são não humanas. O termo inclui fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos humanos.

[00246] Um anticorpo "humanizado" é um anticorpo em que todos ou substancialmente todos os resíduos de aminoácidos de CDR são derivados de CDRs não humanos e todos ou substancialmente todos os resíduos de aminoácidos de FR são derivados de FRs humanas. Um anticorpo humanizado opcionalmente pode incluir pelo menos uma porção de uma região constante de anticorpo derivada de um anticorpo humano. Uma "forma humanizada" de um anticorpo não humano, refere-se a uma variante do anticorpo não humano que foi submetido à humanização, normalmente para reduzir a imunogenicidade para humanos, enquanto retém a especificidade e afinidade do anticorpo não humano parental. Em algumas modalidades, alguns resíduos de FR em um anticorpo humanizado são substituídos por resíduos correspondentes de um anticorpo não humano (por exemplo, o anticorpo a partir do qual os resíduos de CDR são derivados), por exemplo, para restaurar ou melhorar a especificidade ou afinidade do anticorpo.

[00247] Os anticorpos humanos podem ser preparados pela administração de um imunógeno a um animal transgênico que foi modifica-

do para produzir anticorpos humanos intactos ou anticorpos intactos com regiões variáveis humanas em resposta ao desafio antigênico. Esses animais normalmente contêm todos ou uma parte dos loci de imunoglobulina humana, que substituem os loci de imunoglobulina endógena, ou que estão presentes extracromossomicamente ou integrados aleatoriamente nos cromossomos do animal. Em tais animais transgênicos, os loci de imunoglobulina endógena foram geralmente inativados. Os anticorpos humanos também podem ser derivados de bibliotecas de anticorpos humanos, incluindo bibliotecas de exibição de fago e bibliotecas livres de células, contendo sequências de codificação de anticorpos derivadas de um repertório humano.

[00248] Entre os anticorpos fornecidos estão anticorpos monoclonais, incluindo fragmentos de anticorpos monoclonais. O termo "anticorpo monoclonal", quando aqui usado, refere-se a um anticorpo obtido de ou dentro de uma população de anticorpos substancialmente homogêneos, ou seja, os anticorpos individuais que compreendem a população são idênticos, exceto para possíveis variantes contendo mutações de ocorrência natural ou surgindo durante a produção de um anticorpo monoclonal preparação de anticorpos, tais variantes geralmente estando presentes em quantidades menores. Em contraste com as preparações de anticorpos policlonais, que tipicamente incluem diferentes anticorpos direcionados contra diferentes epítopos, cada anticorpo monoclonal de uma preparação de anticorpo monoclonal é direcionado contra um único epítopo em um antígeno. O termo não deve ser interpretado como requerendo a produção do anticorpo por qualquer método particular. Um anticorpo monoclonal pode ser feito por uma variedade de técnicas, incluindo, mas não se limitando à geração de um hibridoma, métodos de DNA recombinante, exibição de fago e outros métodos de exibição de anticorpo.

[00249] Quando aqui usado, a referência a uma "forma correspon-

dente" de um anticorpo significa que, ao comparar uma propriedade ou atividade de dois anticorpos, a propriedade é comparada usando a mesma forma do anticorpo. Por exemplo, se for declarado que um anticorpo tem maior atividade em comparação com a atividade da forma correspondente de um primeiro anticorpo, isso significa que uma forma particular, como um scFv desse anticorpo, tem maior atividade em comparação com a forma scFv do primeiro anticorpo.

[00250] "Funções efetoras" referem-se às atividades biológicas atribuíveis à região Fc de um anticorpo, que variam com o isótipo do anticorpo. Exemplos de funções efetoras de anticorpos incluem: ligação de C1q e citotoxicidade dependente do complemento (CDC); Ligação ao receptor Fc; citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC); fagocitose; subregulação de receptores de superfície celular (por exemplo, receptor de células B); e ativação de células B.

[00251] Em algumas modalidades, o anticorpo, por exemplo, fragmento de anticorpo, pode conter pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina, como um ou mais domínios de região constante. Em algumas modalidades, as regiões constantes incluem uma região constante da cadeia leve e/ou uma região constante da cadeia pesada 1 (C_H1). Em algumas modalidades, o anticorpo inclui um domínio C_H2 e/ou C_H3, como uma região Fc. Em algumas modalidades, a região Fc é uma região Fc de uma IgG humana, como uma IgG1 ou IgG4.

[00252] O termo "região Fc" aqui é usado para definir uma região de terminal C de uma cadeia pesada de imunoglobulina que contém pelo menos uma porção da região constante. O termo inclui regiões Fc de sequência nativa e regiões Fc variantes. Em uma modalidade, uma região Fc de cadeia pesada de IgG humana se estende de Cys226, ou de Pro230, até o terminal carboxila da cadeia pesada. No entanto, a lisina C-terminal (Lys447) da região Fc pode ou não estar presente. A

menos que especificado de outra forma aqui, a numeração de resíduos de aminoácidos na região Fc ou região constante está de acordo com o sistema de numeração EU, também chamado de índice EU, conforme descrito em Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª. Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

[00253] Os termos "anticorpo de tamanho natural", "anticorpo intacto" e "anticorpo inteiro" são usados aqui indistintamente para se referir a um anticorpo tendo uma estrutura substancialmente semelhante a uma estrutura de anticorpo nativo ou tendo cadeias pesadas que contêm uma região Fc conforme definido neste documento.

[00254] Um anticorpo “isolado” é aquele que foi separado de um componente de seu ambiente natural. Em algumas modalidades, um anticorpo é purificado para mais de 95 % de ou 99 % de pureza conforme determinado, por exemplo, por eletroforese (por exemplo, SDS-PAGE, focagem isoelétrica (IEF), eletroforese capilar) ou cromatográfica (por exemplo, permuta de íons ou HPLC de fase reversa). Para uma revisão dos métodos de avaliação da pureza do anticorpo, veja, por exemplo, Flatman *et al.*, J. Chromatogr. B 848: 79-87 (2007).

1. Variantes e Modificações

[00255] Em certas modalidades, os anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos incluem uma ou mais variações de aminoácidos, por exemplo, substituições, deleções, inserções e/ou mutações, em comparação com a sequência de um anticorpo aqui descrito. Variantes exemplares incluem aquelas concebidas para melhorar a afinidade de ligação e/ou outras propriedades biológicas do anticorpo. As variantes da sequência de aminoácidos de um anticorpo podem ser preparadas através da introdução de modificações apropriadas na sequência de nucleotídeos que codifica o anticorpo ou por síntese de peptídeos. Essas modificações incluem, por exemplo, dele-

ções e/ou inserções e/ou substituições de resíduos nas sequências de aminoácidos do anticorpo. Qualquer combinação de deleção, inserção e substituição pode ser feita para chegar ao construto final, desde que o construto final possua as características desejadas, por exemplo, ligação ao antígeno.

[00256] Em certas modalidades, os anticorpos incluem uma ou mais substituições de aminoácidos, por exemplo, em comparação com uma sequência de anticorpo aqui descrita e/ou em comparação com uma sequência de um repertório natural, por exemplo, repertório humano. Os sítios de interesse para mutagênese substitucional incluem as CDRs e as FRs. As substituições de aminoácidos podem ser introduzidas em um anticorpo de interesse e os produtos selecionados para uma atividade desejada, por exemplo, ligação de antígeno retida/melhorada, imunogenicidade diminuída, meia-vida melhorada e/ou função efetora melhorada, como a capacidade de promover a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) ou citotoxicidade dependente do complemento (CDC).

[00257] Em algumas modalidades, um ou mais resíduos dentro de uma CDR de um anticorpo parental (por exemplo, um anticorpo humanizado ou humano) é/são substituídos. Em algumas modalidades, a substituição é feita para reverter uma sequência ou posição na sequência para uma sequência da linha germinativa, como uma sequência de anticorpo encontrada na linha germinativa (por exemplo, linha germinativa humana), por exemplo, para reduzir a probabilidade de imunogenicidade, por exemplo, após administração a um indivíduo humano.

[00258] Em algumas modalidades, as alterações são feitas em "pontos de acesso" CDR, resíduos codificados por códons que sofrem mutação em alta frequência durante o processo de maturação somática (veja, por exemplo, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207: 179-196

(2008)), e/ou resíduos que contatam o antígeno, com a variante V_H ou V_L resultante sendo testada quanto à afinidade de ligação. A maturação de afinidade por construção e resseleção de bibliotecas secundárias foi descrita, por exemplo, em Hoogenboom *et al.* em Methods in Molecular Biology 178: 1 - 37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). Em algumas modalidades de maturação de afinidade, a diversidade é introduzida nos genes variáveis escolhidos para maturação por qualquer um de uma variedade de métodos (por exemplo, PCR propenso a erros, rearrajo de cadeia ou mutagênese direcionada ao oligonucleotídeo). Uma biblioteca secundária pode então ser criada e rastreada para identificar quaisquer variantes de anticorpos com a afinidade desejada. Outro método para introduzir diversidade envolve abordagens direcionadas a CDR, nas quais vários resíduos de CDR (por exemplo, 4 - 6 resíduos de cada vez) são randomizados. Os resíduos de CDR envolvidos na ligação ao antígeno podem ser especificamente identificados, por exemplo, usando mutagênese ou modelagem de varredura de alanina. CDR-H3 e CDR-L3 em particular são frequentemente direcionados.

[00259] Em certas modalidades, substituições, inserções ou deleções podem ocorrer dentro de um ou mais CDRs, desde que tais alterações não reduzam substancialmente a capacidade do anticorpo de se ligar ao antígeno. Por exemplo, alterações conservadoras (por exemplo, substituições conservadoras como aqui fornecidas) que não reduzem substancialmente a afinidade de ligação podem ser feitas em CDRs. Tais alterações podem, por exemplo, estar fora dos resíduos de contato com o antígeno nas CDRs. Em certas modalidades das sequências variantes de V_H e V_L fornecidas acima, cada CDR está inalterado ou contém não mais do que uma, duas ou três substituições de aminoácidos.

[00260] As inserções de sequência de aminoácidos incluem fusões

de terminal amino e/ou carboxila variando em comprimento de um resíduo a polipeptídeos contendo cem ou mais resíduos, bem como inserções intrassequência de resíduos de aminoácidos únicos ou múltiplos. Exemplos de inserções de terminal incluem um resíduo metionila de terminal N. Outras variantes de inserção da molécula de anticorpo incluem a fusão ao terminal N ou C do anticorpo a uma enzima ou polipeptídeo que aumenta a meia-vida sérica do anticorpo.

[00261] Em certas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é alterado para aumentar ou diminuir a extensão em que o anticorpo é glicosilado, por exemplo, removendo ou inserindo um ou mais sítios de glicosilação, alterando a sequência de aminoácidos e/ou modificando o (s) oligossacarídeo (s) ligado (s) aos sítios de glicosilação, por exemplo, usando certas linhagens celulares.

[00262] Modificações, variantes e linhagens celulares exemplares são descritas, por exemplo, nas Publicações de Patentes US 2003/0157108, US 2004/0093621, US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki *et al.* J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al.* Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Ripka *et al.* Arch. Biochem. Biophys. 249:533 - 545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; e WO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki *et al.* Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al.*, Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); e WO2003/085107); WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); Patente Norte-americana No. 6,602,684 (Umana *et al.*); e US 2005/0123546 (Umana *et al.*); WO 1997/30087 (Patel *et al.*); WO 1998/58964 (Raju, S.); e WO 1999/22764 (Raju, S.).

[00263] Entre os anticorpos modificados estão aqueles que têm

uma ou mais modificações de aminoácidos na região Fc, tais como aqueles que têm uma sequência da região Fc humana ou outra porção de uma região constante (por exemplo, uma região Fc de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4 humana) que compreende uma modificação de aminoácido (por exemplo, uma substituição) em uma ou mais posições de aminoácidos.

[00264] Essas modificações podem ser feitas, por exemplo, para melhorar a meia-vida, alterar a ligação a um ou mais tipos de receptores Fc e/ou alterar as funções efetoras.

[00265] Também entre as variantes estão anticorpos modificados com cisteína, como "tioMabs" e outras variantes modificadas com cisteína, em que um ou mais resíduos de um anticorpo são substituídos por resíduos de cisteína, a fim de gerar grupos tiol reativos em sítios acessíveis, por exemplo, para uso em conjugação de agentes e agentes de ligação, para produzir imunoconjugados. Os anticorpos modificados com cisteína são descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-americanas Nos. 7.855.275 e 7.521.541.

[00266] Em algumas modalidades, os anticorpos são modificados para conter frações não proteicas adicionais, incluindo polímeros solúveis em água. Polímeros exemplares incluem, mas não estão limitados a, polietileno glicol (PEG), copolímeros de etileno glicol/propileno glicol, carboximetilcelulose, dextrano, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6- trioxano, copolímero de etileno/anidrido maleico, poliaminoácidos (homopolímeros ou copolímeros aleatórios) e dextrano ou poli (n-vinil pirrolidona) polietileno glicol, homopolímeros de propropileno glicol, co-polímeros de óxido de propileno/óxido de etileno, polióis polioxietilados, álcool polivinílico e suas misturas. O propionaldeído de polietileno glicol pode apresentar vantagens na fabricação devido à sua estabilidade em água. O polímero pode ter qualquer peso molecular e pode ser ramificado ou não ramifi-

cado. O número de polímeros ligados ao anticorpo pode variar, e se mais de um polímero estiver ligado, eles podem ser moléculas iguais ou diferentes. Em geral, o número e/ou tipo de polímeros usados para derivação pode ser determinado com base em considerações, incluindo, mas não se limitando a, as propriedades ou funções particulares do anticorpo a serem melhoradas, se o derivado de anticorpo será usado em uma terapia sob condições definidas, etc.

2. CARs semelhantes a TCR

[00267] Em algumas modalidades, o anticorpo ou porção de ligação ao antígeno do mesmo é expresso nas células como parte de um receptor recombinante, como um receptor de antígeno. Entre os receptores de antígenos estão os receptores de antígenos funcionais não TCR, como os receptores de antígenos quiméricos (CARs). Geralmente, um CAR contendo um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que exibe especificidade do tipo TCR direcionado contra um peptídeo no contexto de uma molécula de MHC também pode ser referido como um CAR semelhante a TCR.

[00268] Desse modo, entre as moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, moléculas de ligação de HPV 16 E6 ou E7, estão os receptores de antígeno, tais como aqueles que incluem um dos anticorpos fornecidos, por exemplo, anticorpos semelhantes a TCR. Em algumas modalidades, os receptores de antígeno e outros receptores quiméricos se ligam especificamente a uma região ou epítopo de HPV16 E6 ou E7, tal como receptores de antígeno contendo os anticorpos anti-hpv 16 E6 ou E7 fornecidos ou fragmentos de anticorpos, por exemplo, anticorpos semelhantes a TCR. Entre os receptores de antígenos estão os receptores de antígenos funcionais não TCR, como os receptores de antígenos quiméricos (CARs). Também são fornecidas células de expressão de os CARs e seus usos na terapia celular adotiva, como o tratamento de doenças e distúrbios associados à expressão de

HPV 16 E6 ou E7.

[00269] Desse modo, são fornecidos CARs semelhantes a TCR que contêm uma molécula não TCR que exibe especificidade para o receptor de células T, tal como para um epítopo de célula T ou epítopo de peptídeo quando exibido ou apresentado no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, um CAR semelhante a TCR pode conter um anticorpo ou porção de ligação ao antígeno do mesmo, por exemplo, anticorpo semelhante a TCR, tal como aqui descrito. Em algumas modalidades, o anticorpo ou porção de ligação ao anticorpo do mesmo é reativo contra epítopo de peptídeo específico no contexto de uma molécula de MHC, em que o anticorpo ou fragmento de anticorpo pode diferenciar o peptídeo específico no contexto da molécula de MHC da molécula de MHC sozinha, o peptídeo específico sozinho e, em alguns casos, um peptídeo irrelevante no contexto de uma molécula de MHC. Em algumas modalidades, um anticorpo ou porção de ligação ao antígeno do mesmo pode exibir uma afinidade de ligação mais alta do que um receptor de células T.

[00270] Receptores de antígeno exemplares, incluindo CARs e métodos para a modificação e introdução de tais receptores em células, incluem aqueles descritos, por exemplo, na publicação de pedido de Patente internacional números WO2000/14257, WO2013/126726, WO2012/129514, WO2014/031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061 números de publicação de pedido de Patente Norte-americana US2002/131960, US2013/287748, US2013/0149337, Patente Norte-americana n °: 6.451.995, 7.446.190, 8.252.592, 8.339.645, 8.398.282, 7.446.179, US $ 6.451.995, 7.446.190, 8.252.592, 8.339.645, 8.398.282, 7.446.179, 6.410.319, 7.446.179, 6.410.319. 7.446.191, 8.324.353 e 8.479.118 e pedido de Patente Europeia número EP2537416 e/ou aqueles descritos por Sadelain *et al.*, Cancer Discov. Abril de 2013; 3 (4): 388–398; Davila *et al.*

(2013) PLoS ONE 8 (4): E61338; Turtle *et al.*, *Curr. Opin. Immunol*., outubro de 2012; 24 (5): 633 - 39; Wu *et al.*, *Cancer*, 18 de março de 2012 (2): 160-75. Em alguns aspectos, os receptores de antígeno incluem um CAR conforme descrito na Patente Norte-americana Nº: 7.446.190 e aqueles descritos na publicação do pedido de Patente Internacional Nº: WO2014/055668 a1. Exemplos de CARs incluem CARs conforme descrito em qualquer uma das publicações acima mencionadas, como WO2014/031687, US 8.339.645, US 7.446.179, US 2013/0149337, Patente Norte-americana no.: 7.446.190, Patente Norte-americana No.: 8.389.282, por exemplo, e em que a porção de ligação ao antígeno, por exemplo, scFv, é substituída por um anticorpo, por exemplo, conforme fornecido aqui.

[00271] Em algumas modalidades, os CARs geralmente incluem um domínio de ligação ao antígeno (ou ligante) extracelular, incluindo um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo específico para um peptídeo no contexto de uma molécula de MHC, ligado a um ou mais componentes de sinalização intracelular, em alguns aspectos através de ligantes e/ou domínio (s) transmembrana (s). Em algumas modalidades, tais moléculas podem tipicamente imitar ou aproximar um sinal através de um receptor de antígeno natural, como um TCR, e, opcionalmente, um sinal através de tal receptor em combinação com um receptor coestimulador.

[00272] Em algumas modalidades, o CAR normalmente inclui em sua porção extracelular uma ou mais moléculas de ligação ao antígeno, como um ou mais fragmentos de ligação ao antígeno, domínio ou porção, ou um ou mais domínios variáveis de anticorpo e/ou moléculas de anticorpo. Em algumas modalidades, o CAR inclui uma porção de ligação ao antígeno ou porções de uma molécula de anticorpo, como um fragmento de anticorpo de cadeia única (scFv) derivado das cadeias pesada variável (vh) e leve variável (vl) de um anticorpo monoclonal

(mAb). Em algumas modalidades, o CAR contém um anticorpo semelhante a TCR, como um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno (por exemplo, scFv) que reconhece especificamente um epítopo de peptídeo apresentado na superfície celular no contexto de uma molécula de MHC.

[00273] Em alguns aspectos, a ligação específica do antígeno, ou componente de reconhecimento, está ligada a um ou mais domínios de sinalização transmembrana e intracelular. Em algumas modalidades, o CAR inclui um domínio transmembrana fundido ao domínio extracelular do CAR. Em uma modalidade, o domínio transmembrana que naturalmente está associado a um dos domínios no CAR é usado. Em alguns casos, o domínio transmembrana é selecionado ou modificado por substituição de aminoácidos para evitar a ligação de tais domínios aos domínios transmembrana das mesmas ou diferentes proteínas da membrana de superfície para minimizar as interações com outros membros do complexo receptor.

[00274] O domínio transmembrana em algumas modalidades é derivado de uma fonte natural ou sintética. Onde a fonte é natural, o domínio em alguns aspectos é derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembrana. As regiões transmembrana incluem aquelas derivadas de (ou seja, compreendem pelo menos a (s) região (ões) transmembrana (is) da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. Alternativamente, o domínio transmembrana em algumas modalidades é sintético. Em alguns aspectos, o domínio transmembrana sintético compreende resíduos predominantemente hidrofóbicos, como leucina e valina. Em alguns aspectos, um tripleto de fenilalanina, triptofano e valina será encontrado em cada extremidade de um domínio transmembrana sintético.

[00275] Em algumas modalidades, um ligante de oligo- ou polipeptídeo curto, por exemplo, um ligante de entre 2 e 10 aminoácidos de comprimento, tal como um contendo glicinas e serinas, por exemplo, dupleto de glicina-serina, está presente e forma uma ligação entre o domínio transmembrana e o domínio de sinalização citoplasmática do CAR.

[00276] Em algumas modalidades, o CAR, por exemplo, CAR semelhante a TCR, tal como a porção de anticorpo do mesmo, inclui ainda um espaçador, que pode ser ou incluir pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina ou variante ou versão modificada da mesma, como uma região de articulação, por exemplo, uma região de articulação de IgG4 e/ou uma região C_H1/C_L e/ou Fc. Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de uma IgG humana, como IgG4 ou IgG1. Em alguns aspectos, a porção da região constante serve como uma região espaçadora entre o componente de reconhecimento de antígeno, por exemplo, scFv e domínio transmembrana. O espaçador pode ter um comprimento que proporcione maior responsividade da célula após a ligação ao antígeno, em comparação com a ausência do espaçador. Em alguns exemplos, o espaçador tem cerca de 12 aminoácidos de comprimento ou não tem mais de 12 aminoácidos de comprimento. Espaçadores exemplares incluem aqueles com pelo menos cerca de 10 a 229 aminoácidos, cerca de 10 a 200 aminoácidos, cerca de 10 a 175 aminoácidos, cerca de 10 a 150 aminoácidos, cerca de 10 a 125 aminoácidos, cerca de 10 a 100 aminoácidos, cerca de 10 a 75 aminoácidos, uma 50 aminoácidos, cerca de 10 a 40 aminoácidos, cerca de 10 a 30 aminoácidos, cerca de 10 a 20 aminoácidos ou cerca de 10 a 15 aminoácidos e incluindo qualquer número inteiro entre os pontos finais de qualquer uma das faixas listadas. Em algumas modalidades, uma região espaçadora tem cerca de 12 aminoácidos ou menos, cerca de 119 aminoácidos ou menos, ou

cerca de 229 aminoácidos ou menos. Espaçadores exemplares incluem articulação de IgG4 sozinha, articulação de IgG4 ligada a domínios C_H2 e C_H3 ou articulação de IgG4 ligada ao domínio C_H3. Espaçadores exemplares incluem, mas não estão limitados a, aqueles descritos em Hudecek *et al.* (2013) C*lin. Cancer Res*., 19: 3153 ou publicação do pedido de Patente Internacional número WO2014/031687.

[00277] Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de uma IgG humana, como IgG4 ou IgG1. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência ESKYGPPCPPCP (apresentada em SEQ ID NO: 314) e é codificado pela sequência apresentada em SEQ ID NO: 295. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência apresentada em SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência apresentada na SEQ ID NO: 297. Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de igd. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência apresentada na SEQ ID NO: 298. Em algumas modalidades, o espaçador tem uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID NOS: 296, 297, 298 ou 314.

[00278] O domínio de reconhecimento de antígeno geralmente está ligado a um ou mais componentes de sinalização intracelular, como componentes de sinalização que imitam a ativação por meio de um complexo de receptor de antígeno, como um complexo de TCR, no caso de um CAR e/ou sinal através de outro receptor de superfície celular. Desse modo, em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo está ligado a um ou mais domínios de sinalização transmembrana e intracelular. Em algumas modalidades, o domínio transmembrana é fundido ao domínio extracelular. Em uma modalidade, um domínio transmembrana que está natural-

mente associado a um dos domínios no receptor, por exemplo, CAR, é usado. Em alguns casos, o domínio transmembrana é selecionado ou modificado por substituição de aminoácidos para evitar a ligação de tais domínios aos domínios transmembrana das mesmas ou diferentes proteínas da membrana de superfície para minimizar as interações com outros membros do complexo receptor.

[00279] O domínio transmembrana em algumas modalidades é derivado de uma fonte natural ou sintética. Onde a fonte é natural, o domínio em alguns aspectos é derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembrana. As regiões transmembrana incluem aquelas derivadas de (ou seja, compreendem pelo menos a (s) região (ões) transmembrana (s) da cadeia alfa, beta ou zeta do receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD 16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. Alternativamente, o domínio transmembrana em algumas modalidades é sintético. Em alguns aspectos, o domínio transmembrana sintético compreende resíduos predominantemente hidrofóbicos, como leucina e valina. Em alguns aspectos, um tripleto de fenilalanina, triptofano e valina será encontrado em cada extremidade de um domínio transmembrana sintético. Em algumas modalidades, a ligação é por ligantes, espaçadores e/ou domínio (s) transmembrana.

[00280] Entre os domínios de sinalização intracelular estão aqueles que imitam ou aproximam um sinal por meio de um receptor de antígeno natural, um sinal por meio de tal receptor em combinação com um receptor coestimulador e/ou um sinal por meio de um receptor coestimulador sozinho. Em algumas modalidades, um ligante de oligo- ou polipeptídeo curto, por exemplo, um ligante de entre 2 e 10 aminoácidos de comprimento, tal como um contendo glicinas e serinas, por exemplo, dupleto de glicina-serina, está presente e forma uma ligação entre o domínio transmembrana e o domínio de sinalização citoplas-

mática do CAR.

[00281] O CAR geralmente inclui pelo menos um componente ou componentes de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o CAR inclui um componente intracelular do complexo de TCR, como uma cadeia de TCR $CD3^+$ que media a ativação de células T e citotoxicidade, por exemplo, cadeia CD3 zeta. Desse modo, em alguns aspectos, a molécula de ligação ao antígeno está ligada a um ou mais módulos de sinalização celular. Em algumas modalidades, os módulos de sinalização celular incluem domínio transmembrana CD3, domínios de sinalização intracelular CD3 e/ou outros domínios transmembrana CD. Em algumas modalidades, o CAR inclui ainda uma porção de uma ou mais moléculas adicionais, como o receptor Fc γ, CD8, CD4, CD25 ou CD16. Por exemplo, em alguns aspectos, o CAR inclui uma molécula quimérica entre CD3-zeta (CD3-ζ) ou receptor Fc γ e CD8, CD4, CD25 ou CD16.

[00282] Em algumas modalidades, após a ligação do CAR, o domínio citoplasmático ou domínio de sinalização intracelular do CAR ativa pelo menos uma das funções efetoras normais ou respostas da célula imune, por exemplo, células T modificadas para expressar o CAR. Por exemplo, em alguns contextos, o CAR induz uma função de uma célula T, como atividade citolítica ou atividade de T auxiliar, como secreção de citocinas ou outros fatores. Em algumas modalidades, uma porção truncada de um domínio de sinalização intracelular de um componente receptor de antígeno ou molécula coestimuladora é usada no lugar de uma cadeia imunoestimuladora intacta, por exemplo, se transduz o sinal da função efetora. Em algumas modalidades, o domínio ou domínios de sinalização intracelular incluem as sequências citoplasmáticas do receptor de células T (TCR) e, em alguns aspectos, também os de correceptores que, no contexto natural, atuam em conjunto com esse receptor para iniciar a transdução de sinal após o antígeno acoplamen-

to do receptor e/ou qualquer derivado ou variante de tais moléculas e/ou qualquer sequência sintética que tenha a mesma capacidade funcional.

[00283] No contexto de um TCR natural, a ativação total geralmente requer não apenas a sinalização por meio do TCR, mas também um sinal coestimulador. Desse modo, em algumas modalidades, para promover a ativação completa, um componente para gerar sinal secundário ou coestimulador também está incluído no CAR. Em outras modalidades, o CAR não inclui um componente para gerar um sinal coestimulador. Em alguns aspectos, um CAR adicional é expresso na mesma célula e fornece o componente para gerar o sinal secundário ou coestimulador. Em alguns aspectos, a célula compreende um primeiro CAR que contém domínios de sinalização para induzir o sinal primário e um segundo CAR que se liga a um segundo antígeno e contém o componente para gerar um sinal coestimulador. Por exemplo, um primeiro CAR pode ser um CAR ativador e o segundo CAR pode ser um CAR coestimulador. Em alguns aspectos, ambos os CARs devem ser ligados a fim de induzir uma função efetora particular na célula, que pode fornecer especificidade e seletividade para o tipo de célula que está sendo direcionado.

[00284] A ativação de células T é, em alguns aspectos, descrita como sendo mediada por duas classes de sequências de sinalização citoplasmática: aquelas que iniciam a ativação primária dependente de antígeno através do TCR (sequências de sinalização citoplasmática primária), e aquelas que atuam de uma maneira independente de antígeno para fornecer um sinal secundário ou coestimulador (sequências de sinalização citoplasmática secundárias). Em alguns aspectos, o CAR inclui um ou ambos os componentes de sinalização.

[00285] Em alguns aspectos, o CAR inclui uma sequência de sinalização citoplasmática primária que regula a ativação primária do com-

plexo TCR. As sequências de sinalização citoplasmáticas primárias que atuam de forma estimulante podem conter motivos de sinalização que são conhecidos como motivos de ativação baseados em tirosina imunorreceptora ou ITAMs. Exemplos de ITAM contendo sequências de sinalização citoplasmática primárias incluem aquelas derivadas de TCR ou CD3 zeta, fcr gama, CD3 gama, CD3 delta ou CD3 épsilon. Em algumas modalidades, as moléculas de sinalização citoplasmática no CAR contêm um domínio de sinalização citoplasmática, porção do mesmo ou sequência derivada de CD3 zeta.

[00286] Em algumas modalidades, o CAR inclui um domínio de sinalização e/ou porção transmembrana de um receptor coestimulador, como CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 e ICOS. Em alguns aspectos, o mesmo CAR inclui os componentes de ativação e coestimulador; em outros aspectos, o domínio de ativação é fornecido por um CAR, enquanto o componente coestimulador é fornecido por outro CAR que reconhece outro antígeno.

[00287] Em algumas modalidades, o domínio de ativação é incluído dentro de um CAR, enquanto o componente coestimulador é fornecido por outro receptor quimérico que reconhece outro antígeno. Em algumas modalidades, os CARs incluem CARs ativadores ou estimuladores e receptores coestimuladores, ambos expressos na mesma célula (veja, WO2014/055668). Em alguns aspectos, o receptor contendo o anticorpo HPV 16 E6 ou E7 é o CAR estimulador ou ativador; em outros aspectos, é o receptor coestimulador. Em algumas modalidades, as células incluem ainda CARs inibidors (iCARs, veja Fedorov *et al.*, *Sci*. *Transl. Medicine*, 5 (215) (dezembro de 2013)), como um receptor inibidor que reconhece um epítopo de peptídeo diferente de HPV 16 E6 ou HPV16 E7, em que um sinal de ativação entregue através do CAR de direcionamento ao HPV 16 é diminuído ou inibido pela ligação do CAR inibidor ao seu ligante, por exemplo, para reduzir os efeitos

fora do alvo.

[00288] Em algumas modalidades, a célula que expressa o TCR fornecido ou outra molécula de ligação expressa ainda um receptor adicional, tal como um receptor capaz de liberar um sinal coestimulador ou de promoção da sobrevivência, tal como um receptor coestimulador (veja, WO2014/055668) e/ou para bloquear ou alterar o resultado de um sinal inibidor, tal como aquele normalmente entregue através de um ponto de verificação imunológico ou outra molécula imunoinibidora, tal como uma expressa no microambiente tumoral, por exemplo, a fim de promover o aumento da eficácia de tais células modificadas. Veja, por exemplo, Tang *et al.*, Am J Transl Res. 2015; 7 (3): 460–473. Em algumas modalidades, a célula pode incluir ainda um ou mais outros componentes exógenos ou recombinantes ou modificados, como um ou mais fatores exógenos e/ou ligantes coestimuladores, que são expressos nas células ou secretados pelas células e podem promover a função, por exemplo, no microambiente. Exemplos de tais ligantes e componentes incluem, por exemplo, receptores ou ligantes da família tnfr e/ou Ig, por exemplo, 41BBl, CD40, CD40l, CD80, CD86, citocinas, quimiocinas e/ou anticorpos ou outras moléculas, tais como scFvs. Veja, por exemplo, a publicação do pedido de Patente Nº WO2008121420 A1, WO2014134165 A1, US20140219975 A1. Em algumas modalidades, as células compreendem um ou mais receptores inibidors (iCARs, veja fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (dezembro de 2013)), como aquele que se liga a um ligante ou antígeno não associado com a doença ou condição ou não expressa aqui ou nela.

[00289] Em certas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio transmembrana e de sinalização CD28 ligado a um domínio intracelular CD3 (por exemplo, CD3-zeta). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compre-

ende domínios coestimuladores quiméricos CD28 e CD137 (4-1BB, TNFRSF9), ligados a um domínio intracelular CD3 zeta.

[00290] Em algumas modalidades, o CAR abrange um ou mais, por exemplo, dois ou mais, domínios coestimuladores e um domínio de ativação, por exemplo, domínio de ativação primário, na porção citoplasmática. Cars exemplares incluem componentes intracelulares de CD3-zeta, CD28 e 4-1BB.

[00291] Em algumas modalidades, a célula que expressa o CAR ou outro receptor de antígeno inclui ainda um marcador substituto, como um marcador de superfície celular, que pode ser usado para confirmar a transdução ou modificação da célula para expressar o receptor, como uma versão truncada de um receptor de superfície celular. Em alguns aspectos, o marcador inclui a totalidade ou parte (por exemplo, forma truncada) de CD34, um NGFR, Her2 ou receptor do fator de crescimento epidérmico (por exemplo, tEGFR). Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o marcador está operacionalmente ligado a um polinucleotídeo que codifica para uma sequência de ligação, tal como uma sequência de ligação clivável, por exemplo, T2A. Veja WO2014031687. Em algumas modalidades, a introdução de um construto que codifica o CAR e o marcador substituto separados por um switch de ribossoma T2A pode expressar duas proteínas do mesmo construto, de modo que o marcador substituto possa ser usado como um marcador para detectar células de expressão de tal construto. Em algumas modalidades, um marcador e, opcionalmente, uma sequência de ligante, pode ser qualquer um conforme descrito no pedido de Patente publicado Nº WO2014031687. Por exemplo, o marcador pode ser um receptor de superfície celular truncado que é, opcionalmente, ligado a uma sequência de ligante, tal como uma sequência de ligante clivável T2A. Um polipeptídeo exemplar para um EGFR truncado (por exemplo, tEGFR) compreende a sequência de aminoá-

cidos apresentada na SEQ ID NO: 299 ou 300 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 299 ou 300. Uma sequência de ligante T2A exemplar compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 302 ou 301 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 302 ou 301.

[00292] Em algumas modalidades, o marcador é uma molécula, por exemplo, proteína da superfície celular, não encontrada naturalmente nas células T ou não encontrada naturalmente na superfície das células T, ou uma porção das mesmas.

[00293] Em algumas modalidades, a molécula é uma molécula não própria, por exemplo, proteína não própria, isto é, uma que não é reconhecida como "própria" pelo sistema imunológico do hospedeiro para o qual as células serão transferidas de forma adotiva.

[00294] Em algumas modalidades, o marcador não tem função terapêutica e/ou não produz nenhum efeito além de ser usado como um marcador para engenharia genética, por exemplo, para selecionar células modificadas com sucesso. Em outras modalidades, o marcador pode ser uma molécula terapêutica ou molécula que exerce algum efeito desejado, como um ligante para uma célula a ser encontrada *in vivo*, como uma molécula de ponto de verificação imune ou coestimuladora para realçar e/ou diminuir as respostas das células após a transferência adotiva e encontro com o ligante.

[00295] Em alguns casos, os CARs são chamados de CARs de primeira, segunda e/ou terceira geração. Em alguns aspectos, um CAR de primeira geração é aquele que fornece apenas um sinal induzido pela cadeia CD3 mediante ligação ao antígeno; em alguns aspec-

tos, um CARs de segunda geração é aquele que fornece tal sinal e sinal coestimulador, como um incluindo um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador, como CD28 ou CD137; em alguns aspectos, um CAR de terceira geração em alguns aspectos é aquele que inclui vários domínios coestimuladores de diferentes receptores coestimuladores.

[00296] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo um anticorpo semelhante a TCR ou fragmento aqui descrito e um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento inclui um scFv e o domínio intracelular contém um ITAM. Em alguns aspectos, o domínio de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização de uma cadeia zeta de uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ). Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui um domínio transmembrana ligando o domínio extracelular e o domínio de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, o domínio transmembrana contém uma porção transmembrana de CD28. O domínio extracelular e a transmembrana podem ser ligados direta ou indiretamente. Em algumas modalidades, o domínio extracelular e a transmembrana são ligados por um espaçador, tal como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico contém um domínio intracelular de uma molécula coestimuladora de células T, como entre o domínio transmembrana e o domínio de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, a molécula coestimuladora de células T é CD28 ou 41BB.

[00297] Por exemplo, em algumas modalidades, o CAR contém um anticorpo semelhante a TCR, por exemplo, um fragmento de anticorpo, conforme fornecido neste documento, um domínio transmembrana que é ou contém uma porção transmembrana de CD28 ou uma variante funcional da mesma, e um domínio de sinalização intracelular conten-

do uma porção de sinalização de CD28 ou sua variante funcional e uma porção de sinalização de CD3 zeta ou sua variante funcional. Em algumas modalidades, o CAR contém um anticorpo semelhante a TCR, por exemplo, fragmento de anticorpo, conforme fornecido neste documento, um domínio transmembrana que é ou contém uma porção transmembrana de CD28 ou uma variante funcional da mesma, e um domínio de sinalização intracelular contendo uma porção de sinalização de um 4-1BB ou sua variante funcional e uma porção de sinalização de CD3 zeta ou sua variante funcional. Em algumas dessas modalidades, o CAR inclui ainda um espaçador contendo uma porção de uma molécula de Ig, como uma molécula de Ig humana, como uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, como um espaçador somente articulação.

[00298] Em algumas modalidades, o domínio transmembrana do receptor, por exemplo, o CAR semelhante a TCR, é um domínio transmembrana de CD28 humana (por exemplo, Nº de acesso p01747.1) ou variante do mesmo, tal como um domínio transmembrana que compreende a sequência de aminoácidos apresentados na SEQ ID NO: 303 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 303. Em algumas modalidades, a porção contendo o domínio transmembrana do CAR compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 304 ou uma sequência de aminoácidos com pelo menos cerca de 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 304.

[00299] Em algumas modalidades, o (s) componente (s) de sinalização intracelular do CAR, por exemplo, o CAR semelhante a TCR, contém um domínio de sinalização coestimulador intracelular de CD28

humana ou uma variante funcional ou porção do mesmo, como um domínio com uma substituição LL por GG nas posições 186-187 de uma proteína CD28 nativa. Por exemplo, o domínio de sinalização intracelular pode compreender a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 305 ou 306 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com SEQ ID NO: 305 ou 306. Em algumas modalidades, o domínio intracelular compreende um domínio de sinalização coestimulador intracelular de 4-1BB (por exemplo, (no. De acesso Q07011.1) ou variante funcional ou porção desta, tal como a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 307 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência para SEQ ID NO: 307.

[00300] Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular do CAR, por exemplo, o CAR semelhante a TCR compreende um domínio de sinalização estimulador de CD3 zeta humano ou variante funcional do mesmo, tal como um domínio citoplasmático 112 AA da isoforma 3 de CD3ζ humana (Nº de Acesso: P20963.2) ou um domínio de sinalização de CD3 zeta como descrito na Patente Norte-americana Nº: 7.446.190 ou Patente Norte-americana Nº 8.911.993. Por exemplo, em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 308, 309 ou 310, ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com SEQ ID NO: 308, 309 ou 310.

[00301] Em alguns aspectos, o espaçador contém apenas uma região de articulação de uma IgG, tal como apenas uma articulação de

IgG4 ou IgG1, tal como o espaçador apenas de articulação apresentado em SEQ ID NO: 314. Em outras modalidades, o espaçador é ou contém uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação derivada de IgG4, opcionalmente ligada a domínios CH2 e/ou CH3. Em algumas modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, ligada aos domínios CH2 e CH3, tal como apresentado em SEQ ID NO: 297. Em algumas modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, ligada a um domínio CH3 apenas, tal como apresentado na SEQ ID NO: 296. Em algumas modalidades, o espaçador é ou compreende uma sequência rica em glicina-serina ou outro ligante flexível, como ligantes flexíveis conhecidos.

[00302] Por exemplo, em algumas modalidades, o CAR semelhante a TCR inclui um anticorpo ou fragmento semelhante a TCR, tal como qualquer um aqui fornecido, incluindo scFvs, um espaçador tal como qualquer um dos espaçadores contendo articulação de Ig, um domínio transmembrana CD28, um domínio de sinalização intracelular CD28 e um domínio de sinalização CD3 zeta. Em algumas modalidades, o CAR semelhante a TCR inclui um anticorpo semelhante a TCR ou fragmento, tal como qualquer um aqui fornecido, incluindo scFvs, um espaçador tal como qualquer um dos espaçadores contendo articulação de Ig, um domínio transmembrana CD28, uma sinalização intracelular CD28 domínio e um domínio de sinalização CD3 zeta. Em algumas modalidades, tais construtos de CAR semelhantes a TCR incluem ainda um elemento de salto ribossômico T2A e/ou uma sequência de tEGFR, por exemplo, a jusante do CAR.

[00303] Em algumas modalidades, tais construtos de CAR incluem ainda um elemento de salto ribossômico T2A e/ou uma sequência de tEGFR, por exemplo, a jusante do CAR, tal como apresentado em SEQ ID NO: 301 ou 302 e uma sequência de tEGFR apresentada em

SEQ ID NO: 299 ou 300, ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 299, 300, 301 ou 302.

[00304] Em algumas modalidades, o CAR inclui um anticorpo ou fragmento de HPV 16 E6 ou E7, como qualquer um dos anticorpos HPV16 E6 ou E7, incluindo sdAbs (por exemplo, contendo apenas a região vh) e scFvs, aqui descritos, um espaçador como qualquer um dos a articulação de Ig contendo espaçadores, um domínio transmembrana de CD28, um domínio de sinalização intracelular de CD28 e um domínio de sinalização de CD3 zeta. Em algumas modalidades, o CAR inclui o anticorpo ou fragmento de HPV 16, como qualquer um dos anticorpos de HPV 16 E6 ou E7, incluindo sdAbs e scFvs aqui descritos, um espaçador como qualquer um dos espaçadores contendo articulação de Ig, um domínio transmembrana CD28, um domínio de sinalização intracelular de CD28 e um domínio de sinalização de CD3 zeta. Em algumas modalidades, tais construtos de CAR incluem ainda um elemento de salto ribossômico T2A e/ou uma sequência de tEGFR, por exemplo, a jusante do CAR.

II. ÁCIDOS NUCLEICOS, VETORES E MÉTODOS DE EXPRESSÃO

[00305] Também são fornecidos ácidos nucleicos que codificam qualquer uma das moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos ou anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos ou CARs contendo tais anticorpos, tais como aqueles aqui descritos. Os ácidos nucleicos podem incluir aqueles que abrangem nucleotídeos e bases naturais e/ou não naturais, por exemplo, incluindo aqueles com modificações na estrutura principal. Os termos “molécula de ácido nucleico”, “ácido nucleico” e “polinucleotídeo” podem ser usados indistintamente e referem-se a um polímero de nucleotídeos. Tais polímeros de nucle-

otídeos podem conter nucleotídeos naturais e/ou não naturais e incluem, mas não estão limitados a, DNA, RNA e PNA. “Sequência de ácido nucleico” refere-se à sequência linear de nucleotídeos que compreende a molécula de ácido nucleico ou polinucleotídeo.

[00306] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, ou sua porção de ligação ao antígeno, pode ser uma proteína natural produzida de forma recombinante ou sua forma mutada na qual uma ou mais propriedades, tais como característica de ligação, foram alteradas. Em alguns aspectos, o ácido nucleico é sintético. Em alguns casos, o ácido nucleico é ou contém cDNA. Em alguns aspectos, a molécula de ácido nucleico pode ser modificada para uso nos construtos aqui descritos, como para otimização de códons. Em alguns casos, as sequências podem ser modificadas para conter sequências de sítios de restrição terminais para fins de clonagem em vetores.

[00307] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico que codifica a molécula de ligação, por exemplo, TCR pode ser obtido a partir de uma variedade de fontes, tais como por reação em cadeia da polimerase (PCR) amplificação de ácidos nucleicos codificadores dentro ou isolados de uma determinada célula ou células. Em algumas modalidades, o TCR é obtido de uma fonte biológica, como a partir de células, como de uma célula T (por exemplo, célula T citotóxica), hibridomas de células T ou outra fonte publicamente disponível. Em algumas modalidades, um TCR pode ser derivado de uma de várias espécies animais, como ser humano, camundongo, rato ou outro mamífero, como geralmente de um ser humano. Em algumas modalidades, as células T podem ser obtidas a partir de células isoladas *in vivo*, como de indivíduos normais (ou saudáveis) ou indivíduos doentes, incluindo células T presentes em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) ou linfócitos infiltrantes de tumor (TILs). Em algumas modali-

dades, as células T podem ser um hibridoma ou clone de células T cultivadas. Por exemplo, em algumas modalidades, para gerar um vetor que codifica um TCR, as cadeias α e β podem ser amplificadas por PCR a partir de cDNA total isolado de um clone de célula T que expressa o TCR de interesse e clonado em um vetor de expressão. Em algumas modalidades, as cadeias α e β podem ser geradas sinteticamente. Em algumas modalidades, as cadeias α e β são clonadas no mesmo vetor.

[00308] Em algumas modalidades, o TCR ou porção de ligação ao antígeno do mesmo pode ser gerado sinteticamente a partir do conhecimento da sequência do TCR.

[00309] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa e/ou uma sequência de nucleotídeos que codifica uma cadeia beta.

[00310] Em algumas modalidades, a sequência de ácido nucleico que codifica a cadeia alfa compreende um dos seguintes: resíduos 103 - 870 de SEQ ID NO: 1; resíduos 103 - 858 de SEQ ID NO: 2, resíduos 55 - 810 de SEQ ID NO: 39, resíduos 55 - 789 de SEQ ID NO: 40, resíduos 67-825 de SEQ ID NO: 71, resíduos 67 - 813 de SEQ ID NO: 72, resíduos 73 - 831 de SEQ ID NO: 97, resíduos 73 - 819 de SEQ ID NO: 98, resíduos 67 - 837 de SEQ ID NO: 120, resíduos 67 - 825 de SEQ ID NO: 121, resíduos 67 - 828 de SEQ ID NO: 143, resíduos 67 - 816 de SEQ ID NO: 144, resíduos 61 - 819 de SEQ ID NO: 163, resíduos 61 - 807 de SEQ ID NO: 164, resíduos 61 - 816 de SEQ ID NO: 189, resíduos 61 - 804 de SEQ ID NO: 190, resíduos 67 - 840 de SEQ ID NO: 215 ou resíduos 67 - 828 de SEQ ID NO: 216, resíduos 64 - 828 de SEQ ID NO: 241, resíduos 64 - 816 de SEQ ID NO: 242, uma sequência degenerada da mesma ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência com a mesma. Em alguns aspectos, a

sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta compreende um dos seguintes: resíduos 73 - 957 da SEQ ID NO: 16, resíduos 73 - 957 da SEQ ID NO: 17, resíduos 43 - 924 da SEQ ID NO: 52, resíduos 43 - 912 da SEQ ID NO: 53, resíduos 58-930 da SEQ ID NO: 82, resíduos 58-918 da SEQ ID NO: 83, resíduos 58-930 da SEQ ID NO: 108, resíduos 58-918 da SEQ ID NO: 109, resíduos 58-930 da SEQ ID NO: 131, resíduos 58-918 da SEQ ID NO: 132, resíduos 58-930 da SEQ ID NO: 151, resíduos 58-918 da SEQ ID NO: 152, resíduos 58-942 da SEQ ID NO: 174, resíduos 58-930 da SEQ ID NO: 175, resíduos 58-939 da SEQ ID NO: 200, resíduos 58-927 da SEQ ID NO: 201, resíduos 58-933 da SEQ ID NO: 226, resíduos 58-921 da SEQ ID NO: 227, resíduos 58-936 da SEQ ID NO: 252, resíduos 58-924 da SEQ ID NO: 253, uma sequência degenerada da mesma ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência.

[00311] Em algumas modalidades, a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia alfa e/ou a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta é otimizada por códons. Normalmente, a otimização de códons envolve o equilíbrio das porcentagens de códons selecionados com a abundância publicada de RNAs de transferência humanos de modo que nenhum seja sobrecarregado ou limitante. Isso pode ser necessário em alguns casos porque a maioria dos aminoácidos é codificada por mais de um códon, e o uso do códon varia de organismo para organismo. As diferenças no uso de códons entre genes transfectados e células hospedeiras podem ter efeitos na expressão de proteínas e imunogenicidade de um construto de ácido nucleico. Em geral, para otimização de códons, os códons são escolhidos para selecionar aqueles códons que estão em equilíbrio com a frequência de uso humana. Normalmente, a redundância dos códons para aminoácidos é tal que diferentes códons codificam para um aminoácido. Em

algumas modalidades, ao selecionar um códon para substituição, pode ser desejado que a mutação resultante seja uma mutação silenciosa de modo que a alteração do códon não afete a sequência de aminoácidos. Geralmente, o último nucleotídeo do códon pode permanecer inalterado sem afetar a sequência de aminoácidos. Em alguns casos, a sequência de ácido nucleico que codifica moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos, são modificados de modo que os sítios de ligação crípticos sejam removidos. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado na SEQ ID NO: 365.

[00312] Em alguns casos, a sequência de ácido nucleico que codifica a cadeia alfa contém um dos seguintes: resíduos 103 - 907 da SEQ ID NO: 3, resíduos 103 - 895 da SEQ ID NO: 4, resíduos 55 - 810 da SEQ ID NO: 41, resíduos 55 - 789 da SEQ ID NO: 42, uma sequência degenerada da mesma ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência. Em alguns exemplos, a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta contém um dos seguintes: resíduos 82 - 966 da SEQ ID NO: 18, resíduos 82 - 954 da SEQ ID NO: 19, resíduos 43 - 924 da SEQ ID NO: 54, resíduos 43 - 912 da SEQ ID NO: 55, uma sequência degenerada da mesma ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais identidade de sequência.

[00313] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa e/ou beta de um TCR compreende uma sequência de ácido nucleico correspondente a uma SEQ ID NO: apresentada na Tabela 7. Também entre as moléculas de ácido nucleico fornecidas que codificam um TCR estão aquelas contendo sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. Também são fornecidas quaisquer ca-

deias alfa de TCR codificadas por qualquer uma das sequências apresentadas na Tabela 7, como em cada linha da mesma. Também são fornecidas quaisquer cadeias beta de TCR codificadas por qualquer uma das sequências apresentadas na Tabela 7, como em cada linha dela. Também são fornecidas qualquer uma das cadeias alfa e beta de TCR codificadas por qualquer uma das sequências apresentadas na Tabela 7, como em cada linha dela. TCRs exemplares codificados por tais sequências, ou suas versões modificadas, também são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: SEQ ID NOS. de Nucleotídeo de TCR de HPV16 E6 & E7

TCR Exemplar ou versão modificada do mesmo	Alfa				Beta			
	Constante Humana		Constante de Camundongo		Constante Humana		Constante de Camundongo	
	Nativa	Otimizada por Códon	Nativa	Otimizada por Códon	Nativa	Otimizada por Códon	Nativa	Otimizada por Códon
TCR 56	1	3 ou 420	2	4 ou 421	16	18	17	19
TCR 57	39	41	40	42	52	54	53	55
TCR 58	71	-	72	-	82	-	83	-
TCR 59	97	-	98	-	108	-	109	-
TCR 60	120	-	121	-	131	-	132	-
TCR 61	143	-	144	-	151	-	152	-
TCR 62	163	-	164	-	174	-	175	-
TCR 63	189	-	190	-	200	-	201	-
TCR 64	215	-	216	-	226	-	227	-
TCR 65	241	-	242	-	252	-	253	-
TCR 56	1	420	2	421	411	412	17	19
TCR 57	39	41	40	42	361	413	53	55
TCR 58	71	-	72	-	414	-	83	-
TCR 59	97	-	98	-	415	-	109	-
TCR 60	120	-	121	-	416	-	132	-
TCR 61	143	-	144	-	417	-	152	-
TCR 62	163	-	164	-	418	-	175	-
TCR 63	189	-	190	-	419	-	201	-
TCR 64	215	-	216	-	423	-	227	-
TCR 65	241	-	242	-	424	-	253	-

[00314] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa de um TCR que é apresentado na SEQ ID NO: 39 e/ou uma cadeia beta de um TCR que é apresentado na SEQ ID NO: 52. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um ácido (s) nucleico (s) que codifica (m) uma cadeia alfa de um TCR que é apresentado na SEQ ID NO: 39 e/ou uma cadeia beta de um TCR que é apresentado na SEQ ID NO: 361. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado

em SEQ ID NO: 69. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em SEQ ID NO: 363. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em SEQ ID NO: 389. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em SEQ ID NO: 365. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em SEQ ID NO: 402. Também entre os ácidos nucleicos ou polinucleotídeos fornecidos aqui estão aqueles que contêm sequências de pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências.

[00315] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um (s) ácido (s) nucleico (s) que codificam uma cadeia alfa de um TCR apresentado na SEQ ID NO: 1, 39, 71, 97, 120, 143, 163, 189, 215 ou 241 e/ou um ácido (s) nucleico (s) que codificam uma cadeia beta de um TCR apresentado na SEQ ID NO: 411, 361, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 423 ou 424. Também entre o (s) ácido (s) nucleico (s) ou polinucleotídeos fornecidos aqui fornecidos são aqueles que contêm sequências pelo menos em ou cerca de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % de idênticas a tais sequências. Também entre as modalidades fornecidas estão uma ou mais cadeias (por exemplo, cadeia alfa e/ou cadeia beta) de um TCR ou um fragmento de ligação do mesmo codificado por qualquer um desses polinucleotídeos.

[00316] Também são fornecidos vetores ou construtos contendo tais moléculas de ácido nucleico. Em algumas modalidades, os vetores ou construtos contêm um ou mais promotores operativamente ligados ao nucleotídeo que codifica a cadeia alfa e/ou cadeia beta. Em algumas modalidades, o promotor está operacionalmente ligado a uma ou mais de uma molécula de ácido nucleico.

[00317] Em algumas modalidades, o vetor ou construto pode conter

um único promotor que conduz a expressão de uma ou mais moléculas de ácido nucleico. Em algumas modalidades, tais promotores podem ser multicistrônicos (bicistrônicos ou tricistrônicos, veja, por exemplo, Patente Norte-americana Nº 6.060.273). Por exemplo, em algumas modalidades, as unidades de transcrição podem ser modificadas como uma unidade bicistrônica contendo um IRES (sítio de entrada do ribossoma interno), que permite a coexpressão de produtos gênicos (por exemplo, codificação de uma cadeia alfa e/ou beta de um TCR) por uma mensagem de um único promotor. Alternativamente, em alguns casos, um único promotor pode dirigir a expressão de um RNA que contém, em uma única estrutura de leitura aberta (ORF), dois ou três genes (por exemplo, codificando uma cadeia alfa e/ou beta de um TCR) separados de um outro por sequências que codificam um peptídeo de autoclivagem (por exemplo, T2A) ou um local de reconhecimento de protease (por exemplo, furina). A ORF codifica assim uma única poliproteína, que, quer durante (no caso de 2A, por exemplo, T2A) ou após a translação, é clivada nas proteínas individuais. Em alguns casos, o peptídeo, como T2A, pode fazer com que o ribossoma salte (salto do ribossoma) a síntese de uma ligação peptídica no terminal C de um elemento 2A, levando à separação entre o final da sequência 2A e o próximo peptídeo a jusante (veja, por exemplo, de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther*. 2:13 (2004) e deFelipe *et al.Traffic* 5: 616-626 (2004)). Exemplos de peptídeos de clivagem 2A, incluindo aqueles que podem induzir o salto do ribossoma, são vírus Thosea asigna (T2A, por exemplo, SEQ ID NO: 301 ou 302), teschovírus-1 porcino (P2A, por exemplo, SEQ ID NO: 32 ou 311), vírus da rinite A equina (E2A, por exemplo, SEQ ID NO: 313) e sequências 2A do vírus da febre aftosa (F2A, por exemplo, SEQ ID NO: 312) conforme descrito na Publicação de Patente Norte-americana Nº 2007/0116690.

[00318] Em alguns casos, a sequência de nucleotídeos que codifica

a cadeia alfa e a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta são separadas por uma sequência de nucleotídeos que codifica um sítio de entrada de ribossoma interno (IRES) ou uma sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma. Em alguns casos, a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia alfa e a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta são separadas por uma sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma. Em alguns desses casos, o peptídeo que causa o salto do ribossoma é um peptídeo P2A ou T2A e/ou contém a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 32, 301, 302 ou 311. Em alguns aspectos, a sequência de nucleotídeos que codifica o peptídeo que causa o salto do ribossoma contém a sequência apresentada na SEQ ID NO: 31 ou 315 - 326.

[00319] Em algumas modalidades, a sequência de ácido nucleico que codifica a cadeia alfa e a sequência de nucleotídeo que codifica a cadeia beta estão presentes em qualquer ordem, separadas pela sequência de nucleotídeos que codifica um sítio de entrada de ribossoma interno (IRES) ou uma sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma. Por exemplo, em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico compreende uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia beta, uma sequência de ácido nucleico que codifica um IRES ou sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma, por exemplo, uma sequência P2A ou T2A como aqui descrito, e uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa, naquela ordem. Em outras modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa, uma sequência de ácido nucleico que codifica um IRES ou sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma e uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia beta, nessa ordem.

[00320] Desse modo, em alguns aspectos, a molécula de ácido nucleico codifica um polipeptídeo que compreende uma cadeia beta, um

IRES ou peptídeo que causa o salto do ribossoma e uma cadeia alfa, nessa ordem. Em outros aspectos, a molécula de ácido nucleico codifica um polipeptídeo que compreende uma cadeia alfa, um IRES ou peptídeo que causa o salto do ribossoma e uma cadeia beta, nessa ordem.

[00321] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico codifica um polipeptídeo contendo uma sequência de aminoácidos apresentada na Tabela 8, ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico codifica um polipeptídeo apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 37, 38, 69, 70, 95, 96, 118, 119, 141, 142, 161, 162, 187, 188, 213, 214, 239, 240, 265 ou 266, ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico compreende a sequência de ácido nucleico apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 33 - 36, 65 - 68, 93, 94, 116, 117, 139, 140, 159, 160, 185, 186, 211, 212, 237, 238, 263, 264 ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 400, 363, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409 ou 410. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 364, 65, 93, 116, 139, 159, 185, 211, 237 ou 263. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado em qualquer uma das SEQ ID NOS: 387, 389, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397 ou 398. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR

apresentado na SEQ ID NO: 399. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado na SEQ ID NO: 67. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado na SEQ ID NO: 388. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado na SEQ ID NO: 390. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado na SEQ ID NO: 401. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um polinucleotídeo que codifica um TCR apresentado na SEQ ID NO: 402. Também entre os ácidos nucleicos ou polinucleotídeos fornecidos aqui estão aqueles que contêm sequências de pelo menos 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99 % idêntica a tais sequências. Também entre as modalidades fornecidas estão uma ou mais cadeias (por exemplo, cadeia alfa e/ou cadeia beta) de um TCR ou um fragmento de ligação do mesmo codificado por qualquer um desses polinucleotídeos.

[00322] Também são fornecidos polipeptídeos contendo uma sequência codificada por qualquer um dos ácidos nucleicos fornecidos. Em alguns aspectos, o polipeptídeo compreende uma sequência de aminoácidos correspondente a uma SEQ ID NO. mostrada na **Tabela 8**, ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende a sequência apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 37, 38, 69, 70, 95, 96, 118, 119, 141, 142, 161, 162, 187, 188, 213, 214, 239, 240, 265 ou 266, ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % de ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Em algumas modalidades, o polipeptídeo compreende a sequência apresentada em SEQ ID NOS: 362, ou uma sequência com pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96

%, 97 %, 98 %, ou 99 % de identidade de sequência com a mesma. Exemplos de tais TCRs, ou suas versões modificadas, também são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: SEQ ID NOS. de TCR de HPV16 E6 & E7

TCR Exemplar ou versão modificada	Aminoácido Codificado Completo		Nucleotídeo Completo			
	Constante Humana	Constante de Camundongo	Humano Nativo	De camundongo nativo	Humano otimizado/modificado por códon	De camundongo otimizado/modificado por códon
TCR 56	37	38	33 ou 364	34	35 ou 399	36 ou 422
TCR 57	69	70	65	66	67	68
TCR 58	95	96	93	94	-	-
TCR 59	118	119	116	117	-	-
TCR 60	141	142	139	140	-	-
TCR 61	161	162	159	160	-	-
TCR 62	187	188	185	186	-	-
TCR 63	213	214	211	212	-	-
TCR 64	239	240	237	238	-	-
TCR 65	265	266	263	264	-	-
TCR 56	-	-	400	-	-	-
TCR 57	362	-	363	-	-	-
TCR 58	-	-	403	-	-	-
TCR 59	-	-	404	-	-	-
TCR 60	-	-	405	-	-	-
TCR 61	-	-	406	-	-	-
TCR 62	-	-	407	-	-	-
TCR 63	-	-	408	-	-	-
TCR 64	-	-	409	-	-	-
TCR 65	-	-	410	-	-	-

[00323] Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico pode ainda codificar um marcador (por exemplo, EGFRt ou outro marcador conforme descrito) que é separado do CAR ou separado das cadeias de TCR por um ligante, como uma sequência ligante clivável ou uma sequência peptídica que causa salto do ribossoma, por exemplo, T2a ou P2a.

[00324] Em algumas modalidades, o construto pode ser arranjado em qualquer ordem de modo que a sequência do marcador de codificação seja 3' para a sequência alfa e/ou beta, 5' para a sequência alfa e/ou beta e/ou entre a sequência alfa e beta, onde, em alguns casos, cada componente separado é separado por uma sequência ligante clivável ou um peptídeo que causa o salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a) ou um IRES. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica um marcador (por exemplo, EGFRt), ligante clivável ou sequência de

salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), cadeia beta, ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a) e cadeia alfa, nessa ordem. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica um marcador (por exemplo, EGFRt), ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), cadeia alfa, ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), e a cadeia beta, nessa ordem. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia beta, ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), uma cadeia alfa, um ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a) e um marcador (por exemplo, EGFRt), nessa ordem. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa, ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), uma cadeia beta, um ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a) e um marcador (por exemplo, EGFRt), nessa ordem. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia alfa, ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), um marcador (por exemplo, EGFRt), um ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a) e uma cadeia beta, nessa ordem. Em algumas modalidades, a molécula de ácido nucleico contém uma sequência de ácido nucleico que codifica uma cadeia beta, ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a), um marcador (por exemplo, EGFRt), um ligante clivável ou sequência de salto do ribossoma (por exemplo, T2a ou P2a) e uma cadeia alfa, nessa ordem.

[00325] Em algumas modalidades, a introdução de um construto

que codifica o CAR e EGFRt separados por um comutador de ribossoma T2a pode expressar duas proteínas do mesmo construto, de modo que o EGFRt pode ser usado como um marcador para detectar células de expressão de tal construto.

[00326] O ácido nucleico pode codificar uma sequência de aminoácidos que compreende a região alfa variável (Vα) ou a região leve variável (V_L) do TCR ou anticorpo, respectivamente. Em alguns casos, o ácido nucleico codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região beta variável (Vβ) ou a região pesada variável (V_H) do TCR ou anticorpo, respectivamente. Em uma outra modalidade, um ou mais vetores (por exemplo, vetores de expressão) compreendendo esse ácido nucleico são fornecidos.

[00327] Também são fornecidos vetores, como aqueles que contêm qualquer um dos ácidos nucleicos aqui descritos. Em algumas modalidades, o ácido nucleico ou os ácidos nucleicos que codificam uma ou ambas as cadeias de uma molécula de ligação, por exemplo, TCR, são clonados em um vetor ou vetores de expressão adequados. O vetor de expressão pode ser qualquer vetor de expressão recombinante adequado e pode ser usado para transformar ou transfectar qualquer hospedeiro adequado. Os vetores adequados incluem aqueles concebidos para propagação e expansão ou para expressão ou ambos, tais como plasmídeos e vírus. Em algumas modalidades, o vetor é um vetor de expressão.

[00328] Em algumas modalidades, o vetor pode ser um vetor da série pUC (Fermentas Life Sciences), a série pBluescript (Stratagene, LaJolla, Calif.), a série pET (Novagen, Madison, Wis.), a série pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), ou a série pEX (Clontech, Palo Alto, Califórnia). Em alguns casos, vetores de bacteriófagos, como λG10, λGT11, λZapII (Stratagene), λEMBL4 e λNM1149, também podem ser usados. Em algumas modalidades, os vetores de expressão

de plantas podem ser usados e incluem pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 e pBIn19 (Clontech). Em algumas modalidades, os vetores de expressão animal incluem peuk-cl, pmam e pmamneo (Clontech). Em alguns casos, o vetor é um vetor viral. Em alguns desses aspectos, o vetor viral é um vetor retroviral, como um vetor lentiviral. Em alguns casos, o vetor lentiviral é derivado de HIV-1.

[00329] Em algumas modalidades, os vetores de expressão recombinantes podem ser preparados usando técnicas de DNA recombinante padrão. Em algumas modalidades, os vetores podem conter sequências regulatórias, como códons de iniciação e terminação da transcrição e translação, que são específicos para o tipo de hospedeiro (por exemplo, bactéria, fungo, planta ou animal) no qual o vetor deve ser introduzido, como apropriado e levando em consideração se o vetor é baseado em DNA ou RNA. Em algumas modalidades, o vetor pode conter um promotor não nativo operacionalmente ligado à sequência de nucleotídeos que codifica a molécula de ligação, tal como TCR, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o promotor pode ser um promotor não viral ou um promotor viral, como um promotor de citomegalovírus (CMV), um promotor de SV40, um promotor de RSV e um promotor encontrado na repetição de terminal longo do vírus de célula-tronco de murino. Outros promotores conhecidos por alguém versado na técnica também são considerados.

[00330] Também são fornecidos métodos para preparar as moléculas de ligação (incluindo fragmentos de ligação ao antígeno). Em algumas modalidades, é fornecida uma célula hospedeira compreendendo esse ácido nucleico. Para a produção recombinante das moléculas de ligação, o ácido nucleico que codifica a molécula de ligação, por exemplo, como descrito acima, pode ser isolado e inserido em um ou mais vetores para posterior clonagem e/ou expressão em uma célu-

la hospedeira. Tal ácido nucleico pode ser facilmente isolado e sequenciado usando procedimentos convencionais (por exemplo, usando sondas de oligonucleotídeos que são capazes de se ligar especificamente a genes que codificam as cadeias alfa e beta do TCR ou as cadeias pesada e leve do anticorpo). Em algumas modalidades, é fornecido um método de preparação da molécula de ligação, em que o método compreende a cultura de uma célula hospedeira que compreende um ácido nucleico que codifica a molécula de ligação, conforme fornecido acima, sob condições adequadas para a expressão da molécula de ligação e, opcionalmente, a recuperação da ligação molécula da célula hospedeira (ou meio de cultura da célula hospedeira).

[00331] Em tal modalidade, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com): um vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região Vα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste. Em outra tal modalidade, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com): um vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos compreendendo a VH do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e a VL do anticorpo ou antígeno fragmento de ligação do mesmo. Em alguns aspectos, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi transformada com): um primeiro vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região Vα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um segundo vetor que compreende um ácido nucleico ácido que codifica uma sequência de aminoácidos que compreende a região Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno deste. Em outros aspectos, uma célula hospedeira compreende (por exemplo, foi

transformada com): um primeiro vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos ou que compreende a VL do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e um segundo vetor que compreende um ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos compreendendo a VH do anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00332] Além de procariotos, micróbios eucarióticos, como fungos filamentosos ou leveduras, são hospedeiros de clonagem ou expressão adequados para vetores que codificam moléculas de ligação, incluindo fungos e cepas de levedura cujas vias de glicosilação foram modificadas para imitar ou aproximar aquelas em células humanas. Veja Gerngross, Nat. Biotech. 22: 1409-1414 (2004) e Li *et al.*, Nat. Biotech. 24: 210-215 (2006).

[00333] Células eucarióticas exemplares que podem ser usadas para expressar polipeptídeos incluem, mas não estão limitadas a, células COS, incluindo células COS 7; células 293, incluindo células 293-6E; células de CHO, incluindo CHO-S, células de CHO DG44. Lec13 e células de CHO FUT8; células PER.C6®; e células NSO. Em algumas modalidades, uma célula hospedeira eucariótica particular é selecionada com base na sua capacidade de fazer as modificações pós-translação desejadas na molécula de ligação. Por exemplo, em algumas modalidades, as células de CHO produzem polipeptídeos que têm um nível mais alto de sialilação do que o mesmo polipeptídeo produzido nas células 293. Em algumas modalidades, a molécula de ligação é produzida em um sistema livre de células. Sistemas livres de células exemplares são descritos, por exemplo, em Sitaraman *et al.*, *Methods Mol. Biol*. 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol*. 22: 538-45 (2004); Endo *et al.*, *Biotechnol*. Adv. 21:695 - 713 (2003).

3. Características exemplares de moléculas de ligação e células modificadas

[00334] Em alguns aspectos, as moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, TCRs ou CAR semelhante a TCR têm uma ou mais características funcionais especificadas, tais como propriedades de ligação, incluindo ligação a epítopos particulares, falta de ligação ou atividade fora do alvo e/ou afinidades de ligação particulares. Em algumas modalidades, qualquer uma ou mais das características de um TCR fornecido podem ser avaliadas pela expressão do TCR, por exemplo, pela introdução de um ou mais ácidos nucleicos que codificam o TCR, em uma célula T, como uma célula T primária ou uma linhagem de célula T. Em algumas modalidades, a linhagem de células T é uma célula Jurkat ou uma linhagem celular derivada de Jurkat. Exemplo de uma linhagem celular derivada de Jurkat é a linhagem celular J.RT3-T3.5 (ATCC® TIB-153™), produzida por tratamento da linhagem de células de leucemia Jurkat com mutagênese por irradiação e seleção negativa com anticorpo monoclonal OKT3 (veja, Weiss & Stobo, J. Ex. Med. 160 (5): 1284 - 1299 (1984)).

[00335] Em algumas modalidades, as moléculas de ligação fornecidas são capazes de se ligar a um epítopo de peptídeo de HPV16, por exemplo, um epítopo de HPV 16 E6 ou E7 tal como descrito acima, com pelo menos uma certa afinidade, medida por qualquer um de uma série de métodos conhecidos. Em algumas modalidades, o epítopo de peptídeo é um peptídeo no contexto de uma molécula ou ligante de MHC. Em algumas modalidades, a afinidade é representada por uma constante de dissociação de equilíbrio (K_d) ou uma constante de associação (K_a). Em algumas modalidades, a afinidade é representada por EC_{50}.

[00336] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, se liga, como se liga especificamente, a um epítopo de peptídeo, por exemplo, em complexo com uma molécula de MHC, com uma afinidade ou K_A (ou seja, uma constante de associação de equilí-

brio de uma interação de ligação particular com unidades de 1/M; igual à relação da taxa de ativação [K_{on} ou K_a] para a taxa de desativação [K_{off} ou K_d] para esta reação de associação, assumindo interação bimolecular) igual ou superior a 10^5 M^{-1}. Em algumas modalidades, o TCR ou fragmento do mesmo exibe uma afinidade de ligação para o epítopo do peptídeo com uma K_d (ou seja, uma constante de dissociação de equilíbrio de uma interação de ligação particular com unidades de m; igual à relação da taxa de desvinculação [K_{off} ou K_d] à taxa de ativação [K_{on} ou K_a] para esta reação de associação, assumindo interação bimolecular) igual ou inferior a 10^{-5} M. Por exemplo, a constante de dissociação de equilíbrio K_d varia de ou de cerca de 10^{-5} M a ou a cerca de 10^{-12} M, tal como de ou de cerca de 10^{-6} M a ou a cerca de 10^{-10} M, de ou de cerca de 10^{-7} M a ou a cerca de 10^{-11} M, de ou de cerca de 10^{-6} M a ou a cerca de 10^{-8} M, ou a partir de ou cerca de 10^{-7} M a ou a cerca de 10^{-8} M. A taxa de ativação (constante de taxa de associação; K_{on} ou K_a; unidades de 1/Ms) e a taxa de desativação (constante de taxa de dissociação; K_{off} ou K_d; unidades de 1/s) pode ser determinada usando qualquer um dos métodos de ensaio conhecidos na técnica, por exemplo, ressonância de plasmônio superficial (SPR).

[00337] em algumas modalidades, a afinidade de ligação pode ser classificada como alta afinidade ou baixa afinidade. Em alguns casos, a molécula de ligação (por exemplo, TCR) que exibe ligação de afinidade baixa a moderada exibe uma K_a de até 10^7 M^{-1}, até 10^6 M^{-1}, até 10^5 M^{-1}. Em alguns casos, uma molécula de ligação (por exemplo, TCR) que exibe ligação de alta afinidade a um epítopo particular interage com tal epítopo com uma K_a de pelo menos 10^7 M^{-1}, pelo menos 10^8 M^{-1}, pelo menos 10^9 M^{-1}, em pelo menos 10^{10} M^{-1}, pelo menos 10^{11} M^{-1}, pelo menos 10^{12} M^{-1} ou pelo menos 10^{13} M^{-1}. Em algumas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação

da molécula de ligação a um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7 é de ou de cerca de 0,1 nM a 1 μM, 1 nM a 1 μM, 1 nM a 500 nM, 1 nM a 100 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 10 nM, 10 nM a 500 nM, 10 nM a 100 nM, 10 nM a 50 nM, 50 nM a 500 nM, 50 nM a 100 nM ou 100 nM a 500 nM. Em certas modalidades, a afinidade de ligação (EC_{50}) e/ou a constante de dissociação da molécula de ligação a uM epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7 é igual ou inferior ou igual a cerca de 1 μM, 500 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM ou 1 nM.

[00338] Uma variedade de ensaios é conhecida para avaliar a afinidade de ligação e/ou determinar se uma molécula de ligação se liga especificamente a um ligante particular (por exemplo, peptídeo no contexto de uma molécula de MHC). Está dentro do nível de alguém versado na técnica determinar a afinidade de ligação de uma molécula de ligação, por exemplo, TCR, para um epítopo de célula T de um peptídeo-alvopolipeptídeo-alvo, tal como usando qualquer um de uma série de ensaios de ligação que são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, em algumas modalidades, uma máquina BIAcore pode ser usada para determinar a constante de ligação de um complexo entre duas proteínas. A constante de dissociação para o complexo pode ser determinada monitorando as mudanças no índice de refração em relação ao tempo conforme o tampão é passado sobre o chip. Outros ensaios adequados para medir a ligação de uma proteína a outra incluem, por exemplo, imunoensaios, tais como ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) e rádio-imunoensaios (RIA), ou determinação de ligação monitorando a mudança nas propriedades espectroscópicas ou ópticas das proteínas por fluorescência, absorção de UV, dicroísmo circular ou ressonância magnética nuclear (NMR). Outros ensaios exemplares incluem, mas não estão limitados a, Western Blot, ELISA, ultracen-

trifugação analítica, espectroscopia e análise por ressonância de plasmônio superficial (Biacore®) (veja, por exemplo, Scatchard *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 51:660, 1949; Wilson, *Science* 295: 2103, 2002; Wolff *et al.*, *Cancer Res*. 53: 2560, 1993; e Patentes Norte-americanas nos. 5.283.173, 5.468.614 ou equivalente), citometria de fluxo, sequenciamento e outros métodos para a detecção de ácidos nucleicos. Em um exemplo, a afinidade para um TCR é medida avaliando a ligação a várias concentrações de tetrâmeros, por exemplo, por citometria de fluxo usando tetrâmeros marcados. Em um exemplo, K_d aparente de um TCR é medido usando diluições de 2 vezes de tetrâmeros marcados em uma faixa de concentrações, seguido pela determinação de curvas de ligação por regressão não linear, K_d aparente sendo determinada como a concentração de ligante que rendeu metade da ligação máxima.

[00339] Em algumas modalidades, as moléculas de ligação exibem uma preferência de ligação para reconhecimento de antígeno de células de expressão de HPV 16 E6 ou E7 em comparação com células HPV 16 E6 ou E7 negativas, tais como células particulares conhecidas e/ou descritas aqui para expressar HPV 16 E6 ou E7 e conhecido por não expressar HPV 16 E6 ou E7. Em algumas modalidades, a preferência de ligação é observada onde um grau significativamente maior de ligação é medido para as células de expressão de HPV 16 E6 ou E7, em comparação com as células de expressão de não HPV 16 E6 ou E7. Em algumas modalidades, a alteração no grau de ligação detectada, por exemplo, conforme medido pela intensidade média de fluorescência em um ensaio baseado em citometria de fluxo e/ou constante de dissociação ou EC_{50}, para as células de expressão de HPV 16 E6 ou E7 em comparação para as células de expressão de não HPV 16 E6 ou E7, é pelo menos ou cerca de 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais.

[00340] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por

exemplo, TCR, não exibe reatividade cruzada ou ligação fora do alvo, tal como ligação fora do alvo indesejável, por exemplo, ligação fora do alvo a antígenos presentes em células ou tecidos saudáveis ou normais. Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, reconhece, como se liga especificamente, apenas um epítopo de peptídeo ou complexo de antígeno, tal como reconhece apenas um epítopo de HPV 16 E6 particular apresentado em SEQ ID NO: 268 ou epítopo E7 apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 271 ou um complexo de antígeno do mesmo. Desse modo, em algumas modalidades, as moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, os TCRs têm um risco reduzido de causar efeitos colaterais indesejados devido, por exemplo, ao reconhecimento de um epítopo de peptídeo não alvo.

[00341] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, não reconhece, tal como não se liga especificamente, um epítopo de peptídeo relacionado à sequência do epítopo de HPV 16 E6 apresentado em SEQ ID NO: 268 ou epítopo E7 apresentado em SEQ ID NO: 271, ou seja, não reconhece um epítopo que compartilha alguns aminoácidos em comum com um epítopo de HPV 16 E6 ou E7 apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 268 ou 271, respectivamente, tal como não reconhece um epítopo que difere em 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 resíduos de aminoácidos desse epítopo quando os epítopos estão alinhados. Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, não reconhece um epítopo não relacionado com a sequência do HPV 16 E6 apresentado na SEQ ID NO: 268 ou epítopo E7 apresentado na SEQ ID NO: 271, ou seja, não reconhece um epítopo que é substancialmente diferente em sequência em comparação com um epítopo de HPV 16 E6 ou E7 apresentado em SEQ ID NO: 268 ou 271, respectivamente, tal como diferindo em mais de 6, 7, 8, 9, 10 ou mais resíduos de aminoácidos de tal epítopo quando os epítopos estão alinhados. Em algumas modalidades, a molécula de

ligação, por exemplo, TCR, não reconhece o epítopo de HPV 16 E6 apresentado em SEQ ID NO: 268 ou epítopo E7 apresentado em SEQ ID NO: 271 no contexto de um alelo MHC diferente, tal como no contexto de um alelo MHC diferente de hla-a2.

[00342] Normalmente, a ligação específica da molécula de ligação, por exemplo, TCR, para um epítopo de peptídeo, por exemplo, no complexo com um MHC, é governado pela presença de um sítio de ligação ao antígeno contendo uma ou mais regiões determinantes de complementaridade (CDRs). Em geral, entende-se que se liga especificamente não significa que o epítopo de peptídeo particular, por exemplo, no complexo com um MHC, é a única coisa à qual a molécula de peptídeo do MHC pode se ligar, uma vez que também podem ocorrer interações de ligação não específicas com outras moléculas. Em algumas modalidades, a ligação da molécula de ligação a um peptídeo no contexto de uma molécula de MHC tem uma afinidade maior do que a ligação a essas outras moléculas, por exemplo, outro peptídeo no contexto de uma molécula de MHC ou um peptídeo irrelevante (controle) no contexto de uma molécula de MHC, tal como pelo menos cerca de 2 vezes, pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, ou pelo menos cerca de 100 vezes maior do que a afinidade de ligação a essas outras moléculas.

[00343] Em algumas modalidades, as moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, TCRs, são capazes de se ligar a ou reconhecer, tal como ligar ou reconhecer especificamente, um antígeno que está associado, específico para e/ou expresso em uma célula ou tecido de uma doença, distúrbio ou condição, como um câncer ou um tumor. Em alguns aspectos, o antígeno está na forma de um peptídeo, por exemplo, é um antígeno de peptídeo ou um epítopo de peptídeo. Em algumas modalidades, os TCRs fornecidos se ligam a, como se ligam especificamente a, um antígeno que é um peptídeo, no contexto de uma

molécula de histocompatibilidade principal (MHC).

[00344] A observação de que a molécula de ligação se liga a um antígeno, por exemplo, antígeno de peptídeo, ou se liga especificamente a um antígeno, por exemplo, antígeno de peptídeo, não significa necessariamente que ela se liga a um antígeno de todas as espécies. Por exemplo, em algumas modalidades, características de ligação ao antígeno, por exemplo, antígeno de peptídeo no contexto de um MHC, tal como a capacidade de se ligar especificamente ao mesmo e/ou competir pela ligação com uma molécula de ligação de referência ou um receptor, e/ou para se ligar a uma afinidade particular ou competir em um determinado grau, em algumas modalidades, refere-se à capacidade com respeito a um antígeno humano e a molécula de ligação pode não ter esta característica com respeito ao antígeno de outra espécie, tal como camundongo. Em alguns aspectos, a extensão da ligação da molécula de ligação ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo a um antígeno ou proteína não relacionado, tal como um antígeno de peptídeo não relacionado, é menor do que ou cerca de 10 % de da ligação da molécula de ligação ou um fragmento de ligação do antígeno deste ao antígeno, por exemplo, antígeno cognato medido, por exemplo, por um radioimunoensaio (RIA), um ensaio de titulação de peptídeo ou um ensaio repórter.

[00345] Em algumas modalidades, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, pode ser avaliada quanto à segurança ou atividade de ligação fora do alvo usando qualquer um de uma série de ensaios de triagem conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, a geração de uma resposta imune a uma determinada molécula de ligação, por exemplo, TCR, pode ser medida na presença de células que são conhecidas por não expressarem o epítopo do peptídeo-alvo, como células derivadas de tecido (s) normal (is), linhagens celulares alogênicas que expressam um ou mais tipos diferentes de MHC ou outros tecidos

ou fontes de células. Em algumas modalidades, as células ou tecidos incluem células ou tecidos normais. Por exemplo, em alguns casos, células ou tecidos podem incluir cérebro, músculo, fígado, cólon, rim, pulmão, ovário, placenta, coração, pâncreas, próstata, epitélio ou pele, testículo, adrenal, intestino, medula óssea ou baço. Em algumas modalidades, a ligação às células pode ser testada em culturas bidimensionais. Em algumas modalidades, a ligação às células pode ser testada em culturas tridimensionais. Em algumas modalidades, como um controle, os tecidos ou células podem ser aqueles que são conhecidos por expressar o epítopo-alvo. A resposta imune pode ser avaliada direta ou indiretamente, como avaliando a ativação de células imunes, como células T (por exemplo, atividade citotóxica), produção de citocina (por exemplo, interferon gama) ou ativação de uma cascata de sinalização, como por ensaios repórter.

[00346] Em algumas modalidades, potenciais alvos indesejados podem ser identificados realizando uma varredura de homologia do genoma humano usando o epítopo-alvo específico, por exemplo, para identificar potenciais epítopos relacionados à sequência. Em alguns casos, um banco de dados de sequência de proteína pode ser analisado para identificar peptídeos com semelhança com o epítopo de peptídeo-alvo. Em algumas modalidades, para facilitar a identificação de epítopos de interesse relacionados à sequência potencial, um motivo de ligação pode primeiro ser identificado. Em algumas modalidades, o motivo de ligação pode ser identificado por varredura de peptídeo, como uma varredura de mutagênese de alanina, do epítopo-alvo (por exemplo, epítopo de HPV 16 E6 ou E7 apresentado em SEQ ID NO: 268 ou 271) para identificar o motivo de ligação reconhecido pela molécula de ligação, veja, por exemplo, WO2014/096803. Em algumas modalidades, o motivo de ligação pode ser identificado por mutagênese do peptídeo-alvo de modo que uma série de mutantes seja gerada

em que cada aminoácido ou um subconjunto do mesmo é alterado para outro resíduo de aminoácido, testado quanto à sua atividade em relação ao epítopo-alvo original, e os resíduos que estão envolvidos ou necessários para a ligação são identificados. Em algumas modalidades, uma série de mutantes pode ser feita em que o resíduo de aminoácido em cada posição do epítopo-alvo é mutado para todos os aminoácidos alternativos. Em alguns casos, uma vez que o motivo de ligação é identificado (isto é, resíduos de aminoácidos que são não tolerados e estão envolvidos ou são necessários para a ligação), bancos de dados de proteínas podem ser pesquisados em busca de proteínas que contenham o motivo de ligação.

[00347] Em algumas modalidades, os bancos de dados de proteínas adequados incluem, mas não estão limitados a UniProtKB/Swiss-Prot (http://www.uniprot.org/), Protein Information Resource (PIR) (http://pir.georgetown.edu/pirwww /index.shtml) e/ou Sequência de Referência (refseq) (www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq). A busca por um motivo peptídico pode ser realizada usando qualquer uma de uma série de ferramentas, que podem ser encontradas em sites de recursos de bioinformática, como ExPASY (http://www.expasy.org/). Por exemplo, a ferramenta de pesquisa scanprosite identifica motivos definidos pelo usuário em todas as sequências de proteínas no UniProtkb/Swiss-Prot Protein Knowledgebase (De Castro *et al.* Nucleic Acids Res. 1 de Julho de 2006; 34 (Web server issue): W362 - 5). Em alguns casos, a pesquisa pode ser realizada por peptídeos que são de origem humana ou de organismos que estão comumente presentes em seres humanos, como patógenos virais ou bacterianos, ou bactérias comensais.

[00348] Em algumas modalidades, se um potencial epítopo fora do alvo for identificado, a molécula de ligação, por exemplo, TCR, pode ser redesenhada de modo que não haja mais qualquer reatividade cruzada com o peptídeo fora do alvo (s), enquanto mantém a ligação,

de preferência com alta afinidade, ao epítopo do peptídeo-alvo. Por exemplo, os receptores de células T podem ser redesenhados por mutagênese usando os métodos descritos em WO 03/020763.

[00349] Em algumas modalidades, as moléculas de ligação, por exemplo, células modificadas compreendendo as moléculas de ligação, por exemplo, TCRs, induzem uma resposta imune ao HPV 16. Em algumas modalidades, os linfócitos T citotóxicos (CTL) podem ser ativados quando as células contendo as moléculas de ligação, por exemplo, TCRs, são contatados com células-alvo, tais como células cancerosas, aquelas que estão infectadas com HPV ou contêm sequências de DNA de HPV e/ou aquelas que expressam HPV 16, como HPV 16 E6 ou HPV 16 E7. Por exemplo, as células que contêm os TCRs exibem atividade citotóxica se induzem a lise de células-alvo, como células cancerosas ou células conhecidas por expressar HPV ou contêm sequências de DNA de HPV, incluindo células de expressão de HPV 16, por exemplo, células de expressão de HPV 16 E6 ou E7. Em alguns casos, a atividade citotóxica pode ser avaliada por incubação ou contato da linhagem de células exemplares SCC152 com células T expressando moléculas de ligação fornecidas, tais como qualquer um dos TCRs fornecidos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos.

[00350] Em certas modalidades, a capacidade das células modificadas para destruir células-alvo pode ser medida usando qualquer método adequado conhecido na técnica, como ensaios de citotoxicidade ou ativação de CTL, tal como descrito em, por exemplo, Kochenderfer *et al.*, J. Immunotherapy, 32 (7): 689-702 (2009) e Herman *et al.* J. Immunological Methods, 285 (1): 25 - 40 (2004). Existe uma variedade de técnicas para avaliar a atividade de CTL. Em algumas modalidades, a atividade de CTL pode ser avaliada pelo ensaio da cultura quanto à presença de CTLs que lisam células-alvo radiomarcadas, tais como

alvos específicos pulsados com peptídeo. Essas técnicas incluem a marcação de células-alvo com radionuclídeos, como Na_2, $^{51}CrO_4$ ou ^{3}H-timidina, e a medição da liberação ou retenção dos radionuclídeos das células-alvo como um índice de morte celular. Em algumas modalidades, os CTL são conhecidos por liberar uma variedade de citocinas quando são estimulados por uma célula alvo apropriada, tal como uma célula tumoral que expressa a molécula de MHC relevante e o epítopo de peptídeo correspondente, e a presença de tais CTLs específicos de epítopo pode ser determinado pela medição da liberação de citocinas. Exemplos não limitativos de tais citocinas incluem IFN-γ, TNF-α e GM-CSF. Os ensaios para essas citocinas são bem conhecidos na técnica e sua seleção é deixada para o especialista na técnica. A metodologia para medir a morte de células-alvo e a liberação de citocinas como uma medida de reatividade de CTL é fornecida em coligan, J. E. *Et al.* (Current Protocols in Immunology, 1999, John Wiley & Sons, Inc., New York).

[00351] Em alguns aspectos, a capacidade das moléculas de ligação, como células de expressão das moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou CARs, para induzir uma resposta imune pode ser determinada medindo a liberação de citocinas. Em algumas modalidades, em resposta à cocultura ou exposição a células de expressão de as moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou CARs, uma variedade de citocinas são liberadas quando as células são estimuladas por uma célula alvo apropriada conhecida por expressar HPV 16, como HPV 16 E6 ou HPV 16 E7. Exemplos não limitantes de tais citocinas incluem IFN-γ, TNF-α e GM-CSF. Em algumas modalidades, a produção de citocinas pode ser medida como um indicador de uma resposta imune. Em alguns casos, essas citocinas medidas podem incluir, sem limitação, interleucina-2 (IL-2), interferon gama (IFNγ), interleucina-4 (IL-4), TNF-alfa, interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12

(IL-12) ou TGF-beta. Os ensaios para medir citocinas são bem conhecidos na técnica e incluem, sem limitação, ELISA, manchamento de citocina intracelular, matriz de grânulos citométricos, RT-PCR, ELISPOT, citometria de fluxo e bioensaios nos quais as células responsivas à citocina relevante são testadas para responsividade (por exemplo, proliferação) na presença de uma amostra de teste.

[00352] Células exemplares conhecidas por expressarem HPV 16 incluem, mas não estão limitadas a, células CaSki (ATCC No. CRL-1550, que contém cerca de 600 cópias de HPV16 integrado), SCC152 ou outra célula tumoral que expressa a molécula de MHC relevante e o epítopo de peptídeo correspondente, por exemplo, epítopo de HPV 16 E6 ou E7, tal como qualquer um dos apresentados em SEQ ID NO: 268 ou 271.

[00353] Em algumas modalidades, as células expostas às moléculas de ligação, por exemplo, as células contendo as moléculas de ligação, como TCRs ou CARs, são avaliadas para uma leitura imunológica, como o uso de um ensaio de células T. Em algumas modalidades, as células contendo a molécula de ligação podem ativar uma resposta de células T CD8+. Em uma modalidade, as respostas de células T CD8+ podem ser avaliadas monitorando a reatividade de CTL usando ensaios que incluem, mas não estão limitados a, lise de células-alvo via liberação de ^{51}Cr ou detecção de liberação de interferon gama, tal como por ensaio de ponto imunossorvente ligado a enzima (ELISA), manchamento de citocina intracelular ou ELISPOT. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação, por exemplo, células contendo as moléculas de ligação, como TCRs ou CARs, pode ativar uma resposta de células T CD4+. Em alguns aspectos, as respostas das células T CD4+ podem ser avaliadas por ensaios que medem a proliferação, como por incorporação de [3H]-timidina no DNA celular e/ou pela produção de citocinas, como por ELISA, manchamento de citocina intra-

celular ou ELISPOT. Em alguns casos, a citocina pode incluir, por exemplo, interleucina-2 (IL-2), interferon gama (IFN-gama), interleucina-4 (IL-4), TNF-alfa, interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), interleucina-12 (IL-12) ou TGF beta. Em algumas modalidades, o reconhecimento ou a ligação do epítopo de peptídeo, como um epítopo de MHC classe II, pela molécula de ligação pode induzir ou ativar uma resposta de células T CD4+ e/ou uma resposta de células T CD8+.

[00354] Em algumas modalidades, a especificidade e/ou função de ligação (por exemplo, capacidade de induzir uma resposta imune ao HPV 16) da molécula de ligação, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, é pelo menos parcialmente independente de CD8. Em alguns casos, o reconhecimento de um peptídeo por TCR no contexto de uma molécula de MHC e a ativação subsequente de células T é facilitado na presença de um correceptor de CD8. Por exemplo, o envolvimento do correceptor CD8 pode facilitar as interações de afinidade de TCR de baixa a moderada e/ou ativação de células T (Veja, por exemplo, Kerry *et al.* J. Immunology (2003) 171 (9): 4493 - 4503 e Robbins *et al.*, J Immunology (2008) 180 (9): 6116-6131). Entre as moléculas de ligação fornecidas estão as moléculas, por exemplo, TCRs, que exibem ligação independente de CD8 para um epítopo de peptídeo E6 ou E7 de HPV. Um exemplo de tal TCR é um TCR designado TCR 57 como aqui descrito ou um TCR contendo cdrs de um TCR designado TCR 57 e/ou uma cadeia Vα ou Vβ de tal TCR, veja, por exemplo, tabelas 5, 6 e 7. Em algumas modalidades, tais moléculas de ligação, por exemplo, o TCR pode ter maior avidez ou afinidade funcional do que os TCRs ou seus fragmentos de ligação ao antígeno que requerem a presença de coexpressão de CD8. Em alguns aspectos, as moléculas de ligação independentes de CD8 fornecidas, tais como TCRs, podem ser expressas ou modificadas em células, por exemplo, células T, que não expressam CD8, como po-

dem ser expressas ou modificadas em células CD4+. Em algumas modalidades, entre as células modificadas que não expressam CD8, por exemplo, as células CD4+ são células de expressão de uma molécula de ligação recombinante, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno, que exibem pelo menos ou pelo menos cerca de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % de ou mais da especificidade de ligação, afinidade e/ou avidez para um peptídeo no contexto de uma molécula de MHC como a mesma molécula de ligação (por exemplo, TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno) que é expressa em uma célula T CD8+.

III. MÉTODOS PARA IDENTIFICAR E GERAR RECEPTORES DE CÉLULAS T

[00355] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para identificar e gerar receptores de células T direcionados a um antígeno alvo. Em alguns aspectos, os métodos envolvem submeter amostras biológicas contendo células T, como células T primárias, incluindo aquelas derivadas de doadores normais ou pacientes com uma doença ou condição de interesse, a múltiplas rodadas de exposição e avaliação ao antígeno. Em alguns aspectos, as rodadas envolvem o uso de células apresentadoras de antígeno artificiais ou modificadas, como células dendríticas autólogas ou outras APCs pulsadas com um antígeno de peptídeo desejado, para promover a apresentação em um MHC, como um MHC classe I ou II. Em alguns aspectos, vários ciclos de exposição ao antígeno são realizados e, em alguns aspectos, as células T são classificadas após uma ou mais dos ciclos, por exemplo, com base na capacidade de se ligar ao antígeno desejado (como tetrâmeros de peptídeo-MHC). Em alguns aspectos, a classificação é realizada por citometria de fluxo. Em alguns aspectos, as células de células consideradas como se ligando ao antígeno desejado (fração positiva) e células consideradas não ligando ao antígeno são avalia-

das, por exemplo, por métodos de sequenciamento de célula única. Em alguns aspectos, os métodos sequenciam e identificam, em um nível de célula única, pares de TCR presentes em cada amostra. Em alguns aspectos, os métodos podem quantificar o número de cópias de um determinado par de TCR presente em uma amostra e, como tal, podem avaliar a abundância de um determinado TCR em uma determinada amostra e/ou enriquecimento do mesmo sobre outra amostra, como enriquecimento ou abundância na fração positiva (ligação ao antígeno), por exemplo, ao longo de uma ou mais ciclos, por exemplo, em comparação com a fração negativa. Em alguns aspectos, tais ensaios são realizados para gerar receptores de células T específicos para antígenos (TCRs) que se ligam especificamente a antígenos peptídicos do vírus do papiloma humano 16 ou 18, como peptídeos derivados de E6 ou E7, como peptídeo E6 (29-38) ou E7 (11-19), por exemplo, apresentado em moléculas de MHC-I e sobreviveu e/ou foi enriquecido ao longo do tempo, após múltiplos ciclos de estimulação com antígeno. Em alguns aspectos, as linhas de células T clonais são geradas e as sequências de cadeias alfa e beta de TCR emparelhadas individuais e a abundância das mesmas em várias populações foram determinadas em uma base de célula única, usando sequenciamento de TCR emparelhado de alto rendimento.

[00356] Em alguns aspectos, HLA: A02: 01APCs pulsados com peptídeo foram gerados com peptídeo de HPV 16 E6 (29-38) (TIHDIILECV; SEQ ID NO: 268) ou peptídeo E7 (11 - 19) (YMLDLQPET; SEQ ID NO: 271). Células T CD8+ autólogas de doadores humanos normais são incubadas em vários ciclos com as células pulsadas com peptídeo, e as seleções foram realizadas com base na ligação a tetrâmeros de MHC autólogos carregados com peptídeo.

[00357] Em alguns aspectos, as células foram submetidas a múltiplos, como um total de dois ou três ou mais, ciclos de estimulação, na

presença de células pulsadas por peptídeo (tal como com uma concentração de peptídeo particular de 1000ng/mL mantida ao longo das três ciclos) Após um ou mais de, tal como após a primeira e/ou após a segunda e terceira ciclos de estimulação, as células foram classificadas por citometria de fluxo em populações positivas e negativas, respectivamente, para ligação a tetrâmeros de peptídeo-MHC contendo o tetrâmero apropriado. Células das populações tetrâmero-positivas e negativas após cada um ou um ou mais de um ou mais, como o segundo e o terceiro, ciclos em alguns aspectos são submetidas a sequenciamento de TCR de célula única, para avaliar a presença e frequência de TCRs individuais nas diferentes populações, e a persistência de clones de TCR ao longo de múltiplos ciclos de estimulação de antígeno.

[00358] Em alguns aspectos, as populações de células das frações positivas e negativas (isto é, classificadas por citometria de fluxo com base na manchamento positivo e negativo, respectivamente, para ligação ao antígeno relevante, como peptídeo-MHC, como tetrâmeros carregados, por exemplo, conforme determinado pelo fluxo citometria), após uma ou mais ciclos, estão indivíduos a sequenciamento de célula única de alto rendimento para pares de cadeias alfa e beta de TCR. O sequenciamento de TCR de célula única de alto rendimento em alguns aspectos é realizado como geralmente descrito em pedidos de Patente PCT publicados, publicações com números WO2012/048340, WO2012/048341 e WO2016/044227. Os métodos de sequenciamento, portanto, em alguns aspectos empregam gotículas de células únicas e códigos de barras de amostra e moleculares, para identificar pares individuais de sequências de cadeia alfa e beta de TCR em um nível de célula única, para cada um de um grande número (por exemplo, milhões) de células individuais presente em uma única composição inicial e para avaliar a abundância de cada par de TCR nas várias popula-

ções avaliadas. A capacidade de identificar e quantificar pares de TCR em um nível de célula única em algumas modalidades permite a avaliação da frequência de cada um dos vários pares de TCR em cada uma das frações individuais positivas e negativas e para avaliar o enriquecimento e persistência de TCRs ao longo de vários ciclos de estimulação de antígeno.

[00359] Em alguns aspectos, os métodos geram, identificam, isolam e/ou selecionam pares de TCR que são enriquecidos na ligação ao antígeno, por exemplo, ligação do peptídeo, frações seguindo pelo menos um e em alguns aspectos, uma pluralidade de ciclos múltiplos de estimulação. Em alguns aspectos, os TCRs estão presentes e/ou presentes em uma abundância desejada e/ou preferencialmente enriquecida após os ciclos 1, 2 e/ou e 3 e em alguns aspectos pelo menos múltiplos ciclos de exposição ao antígeno. Em alguns aspectos, os TCRs são enriquecidos na população ao longo do tempo após vários ciclos de exposição ao antígeno. Também são fornecidos TCRs gerados ou identificados usando tais métodos, tais como TCRs com tais propriedades, tais como a capacidade de sobreviver e/ou expandir ao longo de múltiplos ciclos de exposição ao antígeno, tal como em um ensaio de APC pulsado por peptídeo.

IV. CÉLULAS MODIFICADAS

[00360] Também são fornecidas células, tais como células que foram modificadas para conter a molécula de ligação aqui descrita. Também são fornecidas populações de tais células, composições contendo tais células e/ou enriquecidas para tais células, tais como em que as células de expressão de a molécula de ligação constituem pelo menos 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de ou mais por cento do total de células na composição ou células de um determinado tipo, como células T ou células CD8+ ou CD4+. Em al-

gumas modalidades, as células são células T primárias. Entre as composições estão composições farmacêuticas e formulações para administração, como para terapia celular adotiva. Também são fornecidos métodos terapêuticos para administrar as células e composições a indivíduos, por exemplo, pacientes.

[00361] Desse modo, também são fornecidas células geneticamente modificadas que expressam as moléculas de ligação. As células geralmente são células eucarióticas, como células de mamíferos e, normalmente, são células humanas. Em algumas modalidades, as células são derivadas do sangue, medula óssea, linfa ou órgãos linfoides, são células do sistema imunológico, tais como células da imunidade inata ou adaptativa, por exemplo, células mieloides ou linfoides, incluindo linfócitos, tipicamente células T e/ou células NK. Outras células exemplares incluem células-tronco, como células-tronco multipotentes e pluripotentes, incluindo células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). As células são tipicamente células primárias, como aquelas isoladas diretamente de um indivíduo e/ou isoladas de um indivíduo e congeladas. Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais subconjuntos de células T ou outros tipos de células, como populações de células T inteiras, células CD4+, células CD8+ e subpopulações das mesmas, como aquelas definidas por função, estado de ativação, maturidade, potencial para capacidade de diferenciação, expansão, recirculação, localização e/ou persistência, especificidade do antígeno, tipo de receptor de antígeno, presença em um órgão ou compartimento particular, perfil de secreção de marcador ou citocina e/ou grau de diferenciação. Com referência ao indivíduo a ser tratado, as células podem ser alogênicas e/ou autólogas. Entre os métodos, estão os métodos prontos para uso. Em alguns aspectos, como para tecnologias prontas para uso, as células são pluripotentes e/ou multipotentes, como células-tronco, como células-tronco pluripotentes induzidas

(iPSCs). Em algumas modalidades, os métodos incluem isolar células do indivíduo, preparar, processar, cultivar e/ou modificá-las, conforme descrito neste documento, e reintroduzi-las no mesmo paciente, antes ou após a criopreservação.

[00362] Entre os subtipos e subpopulações de células T e/ou de células T CD4+ e/ou CD8+ estão as células T (T_N) virgens, células T efetoras (T_{EFF}), células T de memória e seus subtipos, como células T de memória de células-tronco (T_{SCM}), T de memória central (T_{CM}), T de memória efetora (T_{EM}) ou T de memória efetoras diferenciadas terminalmente, linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), células T imaturas, células T maduras, células T auxiliares, Células T citotóxicas, células T invariantes associadas à mucosa (MAIT), células T reguladoras adaptativas e de ocorrência natural (Treg), células T auxiliares, como células TH1, células TH2, células TH3, células TH17, células TH9, células TH22, células T auxiliares foliculares, células T alfa/beta e células T delta/gama.

[00363] Em algumas modalidades, as células são células exterminadoras naturais (NK). Em algumas modalidades, as células são monócitos ou granulócitos, por exemplo, células mieloides, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos e/ou basófilos.

[00364] Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais ácidos nucleicos introduzidos por meio de engenharia genética e, desse modo, expressam produtos recombinantes ou geneticamente modificados de tais ácidos nucleicos. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos são heterólogos, ou seja, normalmente não estão presentes em uma célula ou amostra obtida da célula, como uma obtida de outro organismo ou célula, que, por exemplo, não é normalmente encontrado na célula sendo modificada e/ou um organismo do qual essa célula é derivada. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos não ocorrem naturalmente, como um ácido nucleico não encontrado na nature-

za, incluindo um que compreende combinações quiméricas de ácidos nucleicos que codificam vários domínios de vários tipos de células diferentes.

[00365] Em algumas modalidades, genes e/ou produtos gênicos (e/ou expressão dos mesmos) nas células fornecidas e/ou composições contendo tais células, são reduzidas, deletadas, eliminadas, nocauteadas ou interrompidas. Tais genes e/ou produtos gênicos em alguns aspectos incluem um ou mais dos genes que codificam (ou produtos do mesmo) TCR alfa (TRAC) e/ou TCR beta (TRBC), por exemplo, para reduzir ou prevenir a expressão do TCR endógeno na célula, por exemplo, célula T e/ou uma cadeia das mesmas. Em algumas modalidades, reduzir ou prevenir a expressão de TCR endógeno pode levar a um risco reduzido ou chance de pareamento incorreto entre as cadeias do TCR modificado e o TCR endógeno, criando assim um novo TCR que poderia potencialmente resultar em um risco maior de reconhecimento de antígeno indesejado ou não intencional e/ou efeitos colaterais e/ou podem reduzir os níveis de expressão do TCR exógeno desejado. Em alguns aspectos, reduzir ou prevenir a expressão de TCR endógeno pode aumentar a expressão do TCR modificado nas células em comparação com as células nas quais a expressão do TCR não é reduzida ou evitada, como aumentada em 1,5 vezes, 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes ou mais. Por exemplo, em alguns casos, a expressão subideal de um TCR modificado ou recombinante pode ocorrer devido à competição com um TCR endógeno e/ou com TCRs com cadeias pareadas incorretamente, para as moléculas de sinalização de CD3 invariantes que estão envolvidas em permitir a expressão do complexo na superfície celular. Em algumas modalidades, a redução, deleção, eliminação, nocaute ou ruptura é realizada por edição de gene, como o uso de uma nuclease de dedo de zinco (ZFN), TALEN ou um sistema CRISPR/Cas com um RNA de guia único (gRNA) modi-

ficado que cliva um Gene TCR. Em algumas modalidades, a redução da expressão de um TCR endógeno é realizada usando uma molécula de ácido nucleico inibidora contra um ácido nucleico alvo que codifica TCRs específicos (por exemplo, TCR-α e TCR-β). Em algumas modalidades, o ácido nucleico inibidor é ou contém ou codifica um pequeno RNA de interferência (siRNA), um shRNA adaptado a microRNA, um RNA em formato de grampo de cabelo curto (shRNA), um siRNA em formato de grampo de cabelo, um microRNA (precursor de miRNA) ou um microRNA (miRNA). Métodos exemplares para reduzir ou prevenir a expressão de TCR endógeno são conhecidos na técnica, veja, por exemplo, Patente Norte-americana No. 9.273.283; Publicação Norte-americana No. US2014/0301990; e publicação PCT Nº WO2015/161276.

A. Preparação de células para engenharia genética

[00366] Em algumas modalidades, a preparação das células modificadas inclui uma ou mais etapas de cultura e/ou preparação. As células para introdução da molécula de ligação, por exemplo, TCR ou CAR, podem ser isoladas de uma amostra, como uma amostra biológica, por exemplo, uma obtida ou derivada de um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo do qual a célula é isolada é aquele que tem a doença ou condição ou precisa de uma terapia celular ou ao qual a terapia celular será administrada. o indivíduo em algumas modalidades é um ser humano em necessidade de uma intervenção terapêutica particular, como a terapia celular adotiva para a qual as células estão sendo isoladas, processadas e/ou modificadas.

[00367] Consequentemente, as células em algumas modalidades são células primárias, por exemplo, células humanas primárias. As amostras incluem tecido, fluido e outras amostras retiradas diretamente do indivíduo, bem como amostras resultantes de uma ou mais etapas de processamento, como separação, centrifugação, engenharia

genética (por exemplo, transdução com vetor viral), lavagem e/ou incubação. A amostra biológica pode ser uma amostra obtida diretamente de uma fonte biológica ou uma amostra que é processada. As amostras biológicas incluem, mas não estão limitadas a, fluidos corporais, como sangue, plasma, soro, fluido cerebrospinal, fluido sinovial, urina e suor, amostras de tecido e órgãos, incluindo amostras processadas derivadas dos mesmos.

[00368] Em alguns aspectos, a amostra da qual as células são derivadas ou isoladas é sangue ou uma amostra derivada de sangue, ou é ou é derivada de um produto de aférese ou leucaférese. Amostras exemplares incluem sangue total, células mononucleares de sangue periférico (PBMCs), leucócitos, medula óssea, timo, biópsia de tecido, tumor, leucemia, linfoma, nódulo linfático, tecido linfoide associado ao intestino, tecido linfoide associado à mucosa, baço, outros tecidos linfoides, fígado, pulmão, estômago, intestino, cólon, rim, pâncreas, mama, osso, próstata, colo do útero, testículos, ovários, amígdalas ou outro órgão e/ou células derivadas deles. As amostras incluem, no contexto da terapia celular, por exemplo, terapia celular adotiva, amostras de fontes autólogas e alogênicas.

[00369] Em algumas modalidades, as células são derivadas de linhas de células, por exemplo, linhas de células T. As células em algumas modalidades são obtidas de uma fonte xenogênica, por exemplo, de camundongo, rato, primata não humano ou porco.

[00370] Em algumas modalidades, o isolamento das células inclui uma ou mais etapas de preparação e/ou separação de células com base em não afinidade. Em alguns exemplos, as células são lavadas, centrifugadas e/ou incubadas na presença de um ou mais reagentes, por exemplo, para remover componentes indesejados, enriquecer para componentes desejados, lisar ou remover células sensíveis a reagentes específicos. Em alguns exemplos, as células são separadas com

base em uma ou mais propriedades, como densidade, propriedades aderentes, tamanho, sensibilidade e/ou resistência a componentes específicos.

[00371] Em alguns exemplos, as células do sangue circulante de um indivíduo são obtidas, por exemplo, por aférese ou leucaférese. As amostras, em alguns aspectos, contêm linfócitos, incluindo células T, monócitos, granulócitos, células B, outros glóbulos brancos nucleados, glóbulos vermelhos e/ou plaquetas, e em alguns aspectos contém células diferentes de glóbulos vermelhos e plaquetas.

[00372] Em algumas modalidades, as células sanguíneas coletadas do indivíduo são lavadas, por exemplo, para remover a fração de plasma e para colocar as células em um tampão ou meio apropriado para as etapas de processamento subsequentes. Em algumas modalidades, as células são lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em algumas modalidades, a solução de lavagem carece de cálcio e/ou magnésio e/ou muitos ou todos os cátions divalentes. Em alguns aspectos, uma etapa de lavagem é realizada em uma centrífuga de "fluxo direto" semiautomática (por exemplo, o processador de células Cobe 2991, Baxter) de acordo com as instruções do fabricante. Em alguns aspectos, uma etapa de lavagem é realizada por filtração de fluxo tangencial (TFF) de acordo com as instruções do fabricante. Em algumas modalidades, as células são ressuspensas em uma variedade de tampões biocompatíveis após a lavagem, como, por exemplo, PBS livre de Ca^{++}/Mg^{++}. Em certas modalidades, os componentes de uma amostra de células sanguíneas são removidos e as células diretamente ressuspensas no meio de cultura.

[00373] Em algumas modalidades, os métodos incluem métodos de separação de células com base na densidade, como a preparação de glóbulos brancos a partir do sangue periférico por lise dos glóbulos vermelhos e centrifugação através de um gradiente de Percoll ou Fi-

coll.

[00374] Em algumas modalidades, os métodos de isolamento incluem a separação de diferentes tipos de células com base na expressão ou presença na célula de uma ou mais moléculas específicas, como marcadores de superfície, por exemplo, proteínas de superfície, marcadores intracelulares ou ácido nucleico. Em algumas modalidades, qualquer método conhecido para separação com base em tais marcadores pode ser usado. Em algumas modalidades, a separação é uma separação baseada em afinidade ou imunoafinidade. Por exemplo, o isolamento em alguns aspectos inclui a separação de células e populações de células com base na expressão de células ou nível de expressão de um ou mais marcadores, normalmente marcadores de superfície celular, por exemplo, por incubação com um anticorpo ou parceiro de ligação que se liga especificamente a tais marcadores, seguidos geralmente por etapas de lavagem e separação de células que se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação, daquelas células que não se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação.

[00375] Essas etapas de separação podem ser baseadas na seleção positiva, na qual as células que se ligaram aos reagentes são retidas para uso posterior e/ou seleção negativa, na qual as células que não se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação são retidas. Em alguns exemplos, ambas as frações são retidas para uso posterior. Em alguns aspectos, a seleção negativa pode ser particularmente útil onde nenhum anticorpo está disponível que identifique especificamente um tipo de célula em uma população heterogênea, de modo que a separação seja melhor realizada com base em marcadores expressos por células diferentes da população desejada.

[00376] A separação não precisa resultar em 100 % de enriquecimento ou remoção de uma determinada população de células ou células de expressão de um determinado marcador. Por exemplo, a sele-

ção positiva ou enriquecimento de células de um tipo particular, como aquelas que expressam um marcador, refere-se ao aumento do número ou porcentagem de tais células, mas não precisa resultar em uma ausência completa de células que não expressam o marcador. Da mesma forma, a seleção negativa, remoção ou depleção de células de um tipo particular, como aquelas que expressam um marcador, refere-se à diminuição do número ou porcentagem de tais células, mas não precisa resultar na remoção completa de todas essas células.

[00377] Em alguns exemplos, vários ciclos de etapas de separação são realizados, em que a fração selecionada positiva ou negativamente de uma etapa é submetida a outra etapa de separação, como uma seleção positiva ou negativa subsequente. Em alguns exemplos, uma única etapa de separação pode esgotar células de expressão de vários marcadores simultaneamente, como por meio da incubação de células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação, cada um específico para um marcador direcionado para seleção negativa. Da mesma forma, vários tipos de células podem ser simultaneamente selecionados positivamente incubando células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação expressos nos vários tipos de células.

[00378] Por exemplo, em alguns aspectos, subpopulações específicas de células T, como células positivas ou que expressam altos níveis de um ou mais marcadores de superfície, por exemplo, células T $CD28^+$, $CD62L^+$, $CCR7^+$, $CD27^+$, $CD127^+$, CD4+, $CD8^+$, $CD45RA^+$ e/ou $CD45RO^+$ são isoladas por técnicas de seleção positiva ou negativa.

[00379] Por exemplo, células T $CD3^+$, $CD28^+$ podem ser selecionadas positivamente usando contas magnéticas conjugadas anti-CD3/anti-CD28 (por exemplo, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Expander).

[00380] Em algumas modalidades, o isolamento é realizado por en-

riquecimento para uma determinada população de células por seleção positiva, ou depleção de uma determinada população de células, por seleção negativa. Em algumas modalidades, a seleção positiva ou negativa é realizada incubando células com um ou mais anticorpos ou outro agente de ligação que se ligam especificamente a um ou mais marcadores de superfície expressos ou expressos (marcador$^+$) em um nível relativamente mais alto (marcador alto) nas células positiva ou negativamente selecionadas, respectivamente.

[00381] Em algumas modalidades, as células T são separadas de uma amostra de PBMC por seleção negativa de marcadores expressos em células não T, como células B, monócitos ou outras células brancas do sangue, como CD14. Em alguns aspectos, uma etapa de seleção CD4$^+$ ou CD8$^+$ é usada para separar células T auxiliares CD4$^+$ e CD8$^+$ citotóxicas. Essas populações CD4$^+$ e CD8$^+$ podem ser ainda classificadas em subpopulações por seleção positiva ou negativa para marcadores expressos ou expressos em um grau relativamente mais alto em uma ou mais subpopulações de células T ingênuas, de memória e/ou efetoras.

[00382] Em algumas modalidades, as células CD8$^+$ são ainda enriquecidas ou depletadas de células-tronco ingênuas, de memória central, de memória efetora e/ou de memória central, como por seleção positiva ou negativa com base em antígenos de superfície associados à respectiva subpopulação. Em algumas modalidades, o enriquecimento para células T de memória central (TCM) é realizado para aumentar a eficácia, como para melhorar a sobrevivência a longo prazo, expansão e/ou enxerto após a administração, o que em alguns aspectos é particularmente robusto em tais subpopulações. Veja, Terakura *et al.* (2012) Blood.1:72–82; Wang *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701. Em algumas modalidades, a combinação de células T CD8$^+$ enriquecidas com TCM e células T CD4$^+$ aumenta ainda mais a eficá-

cia.

[00383] Em modalidades, as células T de memória estão presentes em ambos os subconjuntos $CD62L^+$ e $CD62L^-$ de linfócitos de sangue periférico $CD8^+$. PBMC pode ser enriquecido ou depletado de frações $CD62L^-CD8^+$ e/ou $CD62L^+$ $CD8^+$, como o uso de anticorpos anti-CD8 e anti-CD62L.

[00384] Em algumas modalidades, o enriquecimento para células T de memória central (TCM) é baseado na expressão de superfície positiva ou alta de CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 e/ou CD 127; em alguns aspectos, é baseado na seleção negativa para células de expressão de ou expressam CD45RA e/ou granzima B. Em alguns aspectos, o isolamento de uma população $CD8^+$ enriquecida para células TCM é realizado pela depleção de células de expressão de CD4, CD14, CD45RA, e seleção positiva ou enriquecimento para células de expressão de CD62L. Em um aspecto, o enriquecimento para células T de memória central (TCM) é realizado começando com uma fração negativa de células selecionadas com base na expressão de CD4, que é submetida a uma seleção negativa com base na expressão de CD14 e CD45RA, e uma seleção positiva com base em CD62L. Essas seleções em alguns aspectos são realizadas simultaneamente e em outros aspectos são realizadas sequencialmente, em qualquer ordem. Em alguns aspectos, a mesma etapa de seleção baseada na expressão de CD4 usada na preparação da população ou subpopulação de células $CD8^+$ também é usada para gerar a população ou subpopulação de células $CD4^+$, de modo que ambas as frações positivas e negativas da separação baseada em CD4 são retidos e usados em etapas subsequentes dos métodos, opcionalmente após uma ou mais etapas de seleção positiva ou negativa adicionais.

[00385] Em um exemplo específico, uma amostra de PBMCs ou outra amostra de glóbulos brancos é submetida à seleção de células

$CD4^+$, onde ambas as frações negativas e positivas são retidas. A fração negativa é então submetida a seleção negativa com base na expressão de CD14 e CD45RA, e seleção positiva com base em um marcador característico de células T de memória central, como CD62L ou CCR7, onde as seleções positiva e negativa são realizadas em qualquer ordem.

[00386] As células T auxiliares $CD4^+$ são classificadas em células ingênuas, de memória central e efetoras por meio da identificação de populações de células que possuem antígenos de superfície celular. Os linfócitos $CD4^+$ podem ser obtidos por métodos padrão. Em algumas modalidades, os linfócitos T $CD4^+$ virgens são células T $CD45RO^-$, $CD45RA^+$, $CD62L^+$, $CD4^+$. Em algumas modalidades, as células $CD4^+$ de memória central são $CD62L^+$ e $CD45RO^+$. Em algumas modalidades, as células efetoras $CD4^+$ são $CD62L^-$ e $CD45RO^-$.

[00387] Em um exemplo, para enriquecer as células $CD4^+$ por seleção negativa, um coquetel de anticorpos monoclonais inclui tipicamente anticorpos para CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR e CD8. Em algumas modalidades, o anticorpo ou parceiro de ligação é ligado a um suporte ou matriz sólida, como uma conta magnética ou conta paramagnética, para permitir a separação de células para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, em algumas modalidades, as células e populações de células são separadas ou isoladas usando técnicas de separação imunomagnética (ou afinidade magnética) (revisadas em Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2:Cell Behavior In Vitro and In Vivo, pp. 17 - 25 Editado por: SA Brooks e U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ).

[00388] Em alguns aspectos, a amostra ou composição de células a serem separadas é incubado com material pequeno, magnetizável ou magneticamente responsivo, como partículas ou micropartículas magneticamente responsivas, como contas paramagnéticas (por exemplo,

como Dynalbeads ou contas MACS). O material magneticamente responsivo, por exemplo, partícula, geralmente é direta ou indiretamente ligado a um parceiro de ligação, por exemplo, um anticorpo, que se liga especificamente a uma molécula, por exemplo, marcador de superfície, presente na célula, células ou população de células que ele é desejado separar, por exemplo, que é desejado selecionar negativamente ou positivamente.

[00389] Em algumas modalidades, a partícula magnética ou grânulo compreende um material magneticamente responsivo ligado a um membro de ligação específico, como um anticorpo ou outro parceiro de ligação. Existem muitos materiais responsivos magneticamente bem conhecidos usados em métodos de separação magnética. Partículas magnéticas adequadas incluem aquelas descritas em Molday, Pat. No. 4.452.773, e na Especificação de Patente Europeia EP 452342 B, que são aqui incorporadas por referência. Partículas de tamanho coloidal, tais como aquelas descritas em Owen U.S. Pat. No. 4.795.698, e Liberti *et al.*, Patente Norte-americana No. 5.200.084 são outros exemplos.

[00390] A incubação geralmente é realizada sob condições em que os anticorpos ou parceiros de ligação, ou moléculas, tais como anticorpos secundários ou outros reagentes, que se ligam especificamente a tais anticorpos ou parceiros de ligação, que estão ligados à partícula magnética ou grânulo, se ligam especificamente à célula moléculas de superfície se presentes nas células dentro da amostra.

[00391] Em alguns aspectos, a amostra é colocada em um campo magnético e as células que têm partículas magneticamente responsivas ou magnetizáveis ligadas a ela serão atraídas para o ímã e separadas das células não marcadas. Para a seleção positiva, as células que são atraídas pelo ímã são retidas; para a seleção negativa, as células que não são atraídas (células não marcadas) são retidas. Em al-

guns aspectos, uma combinação de seleção positiva e negativa é realizada durante a mesma etapa de seleção, onde as frações positivas e negativas são retidas e posteriormente processadas ou sujeitas a outras etapas de separação.

[00392] Em certas modalidades, as partículas responsivas magneticamente são revestidas com anticorpos primários ou outros parceiros de ligação, anticorpos secundários, lectinas, enzimas ou estreptavidina. Em certas modalidades, as partículas magnéticas são fixadas às células por meio de um revestimento de anticorpos primários específicos para um ou mais marcadores. Em certas modalidades, as células, em vez dos grânulos, são marcadas com um anticorpo primário ou parceiro de ligação e, em seguida, partículas magnéticas revestidas com anticorpo secundário específico do tipo de célula ou outro parceiro de ligação (por exemplo, estreptavidina) são adicionadas. Em certas modalidades, partículas magnéticas revestidas com estreptavidina são usadas em conjunto com anticorpos primários ou secundários biotinilados.

[00393] Em algumas modalidades, as partículas responsivas magneticamente são deixadas ligadas às células que serão subsequentemente incubadas, cultivadas e/ou modificadas; em alguns aspectos, as partículas são deixadas presas às células para administração a um paciente. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis ou responsivas magneticamente são removidas das células. Métodos para remover partículas magnetizáveis de células são conhecidos e incluem, por exemplo, o uso de anticorpos não marcados concorrentes, partículas magnetizáveis ou anticorpos conjugados com ligantes cliváveis, etc. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis são biodegradáveis.

[00394] Em algumas modalidades, a seleção baseada em afinidade é via classificação de células ativadas magneticamente (MACS) (Mil-

tenyi Biotec, Auburn, CA). Os sistemas Magnetic Activated Cell Sorting (MACS) são capazes de seleção de alta pureza de células com partículas magnetizadas ligadas a elas. Em certas modalidades, o MACS opera em um modo em que as espécies não alvo e alvo são sequencialmente eluídas após a aplicação do campo magnético externo. Ou seja, as células anexadas às partículas magnetizadas são mantidas no lugar enquanto as espécies não anexadas são eluídas. Então, após a conclusão dessa primeira etapa de eluição, as espécies que ficaram presas no campo magnético e foram impedidas de serem eluídas são liberadas de alguma maneira para que possam ser eluídas e recuperadas. Em certas modalidades, as células não alvo são marcadas e depletadas da população heterogênea de células.

[00395] Em certas modalidades, o isolamento ou separação é realizado usando um sistema, dispositivo ou aparelho que realiza uma ou mais das etapas de isolamento, preparação de células, separação, processamento, incubação, cultura e/ou formulação dos métodos. Em alguns aspectos, o sistema é usado para realizar cada uma dessas etapas em um ambiente fechado ou estéril, por exemplo, para minimizar o erro, manuseio do usuário e/ou contaminação. Em um exemplo, o sistema é um sistema conforme descrito no Pedido de Patente Internacional, Publicação Número WO2009/072003 ou US 2011/0003380 A1.

[00396] Em algumas modalidades, o sistema ou aparelho realiza um ou mais, por exemplo, todas, dentre as etapas de isolamento, processamento, modificação e formulação em um sistema integrado ou independente e/ou de forma automatizada ou programável. Em alguns aspectos, o sistema ou aparelho inclui um computador e/ou programa de computador em comunicação com o sistema ou aparelho, o que permite que um usuário programe, controle, avalie o resultado e/ou ajuste vários aspectos do processamento, isolamento, modificação e

etapas de formulação.

[00397] Em alguns aspectos, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS (Miltenyi Biotec), por exemplo, para separação automatizada de células em um nível de escala clínica em um sistema fechado e estéril. Os componentes podem incluir um microcomputador integrado, unidade de separação magnética, bomba peristáltica e várias válvulas de aperto. O computador integrado em alguns aspectos controla todos os componentes do instrumento e direciona o sistema para realizar procedimentos repetidos em uma sequência padronizada. A unidade de separação magnética em alguns aspectos inclui um ímã permanente móvel e um suporte para a coluna de seleção. A bomba peristáltica controla a taxa de fluxo em todo o conjunto de tubos e, junto com as válvulas de aperto, garante o fluxo controlado do tampão através do sistema e a suspensão contínua das células.

[00398] O sistema CliniMACS, em alguns aspectos, usa partículas magnetizáveis acopladas a anticorpos que são fornecidas em uma solução estéril não pirogênica. Em algumas modalidades, após a marcação das células com partículas magnéticas, as células são lavadas para remover o excesso de partículas. Um saco de preparação de células é então conectado ao conjunto de tubos, que por sua vez é conectado a um saco contendo tampão e um saco de coleta de células. O conjunto de tubos consiste em tubos estéreis pré-montados, incluindo uma pré-coluna e uma coluna de separação, e são para uso único. Após o início do programa de separação, o sistema aplica automaticamente a amostra de células na coluna de separação. As células marcadas são retidas na coluna, enquanto as células não marcadas são removidas por uma série de etapas de lavagem. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos descritos neste documento não são marcadas e não são retidas na coluna.

Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos descritos neste documento são marcadas e são retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos descritos neste documento são eluídas da coluna após a remoção do campo magnético e são coletadas dentro do saco de coleta de células.

[00399] Em certas modalidades, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec). O sistema CliniMACS Prodigy em alguns aspectos é equipado com uma unidade de processamento de células que permite a lavagem automática e o fracionamento de células por centrifugação. O sistema CliniMACS Prodigy também pode incluir uma câmera integrada e um software de reconhecimento de imagem que determina o ponto final de fracionamento de célula ideal ao discernir as camadas macroscópicas do produto de célula de origem. Por exemplo, o sangue periférico pode ser automaticamente separado em eritrócitos, glóbulos brancos e camadas de plasma. O sistema CliniMACS Prodigy também pode incluir uma câmara de cultivo de células integrada que realiza protocolos de cultura de células, como, por exemplo, diferenciação e expansão de células, carregamento de antígeno e cultura de células de longo prazo. As portas de entrada podem permitir a remoção estéril e o reabastecimento de mídia e as células podem ser monitoradas usando um microscópio integrado. Veja, por exemplo, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 651–660, Terakuraet al. (2012) Blood.1:72–82 e Wang *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701.

[00400] Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou depletada) por meio de citometria de fluxo, na qual as células coradas para múltiplos marcadores de superfície celular são transportadas em uma corrente fluídica. Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada

e enriquecida (ou depletada) por meio de classificação em escala preparativa (FACS). Em certas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou depletada) pelo uso de chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS) em combinação com um sistema de detecção baseado em FACS (veja, por exemplo, WO 2010/033140, Cho *et al.* (2010) *Lab Chip* 10, 1567 - 1573; e Godin *et al.* (2008) J Biophoton. 1 (5): 355 - 376. Em ambos os casos, as células podem ser marcadas com vários marcadores, permitindo o isolamento de subconjuntos de células T bem definidos em alta pureza.

[00401] Em algumas modalidades, os anticorpos ou parceiros de ligação são marcados com um ou mais marcadores detectáveis, para facilitar a separação para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, a separação pode ser baseada na ligação a anticorpos marcados com fluorescência. Em alguns exemplos, a separação de células com base na ligação de anticorpos ou outros parceiros de ligação específicos para um ou mais marcadores de superfície celular são transportados em uma corrente fluídica, tal como por classificação de células ativadas por fluorescência (FACS), incluindo chips de escala preparativa (FACS) e/ou sistemas microeletromecânicos (MEMS), por exemplo, em combinação com um sistema de detecção de citometria de fluxo. Esses métodos permitem a seleção positiva e negativa com base em vários marcadores simultaneamente.

[00402] Em algumas modalidades, os métodos de preparação incluem etapas para congelamento, por exemplo, criopreservação das células, antes ou depois do isolamento, incubação e/ou modificação. Em algumas modalidades, a etapa de congelamento e descongelamento subsequente remove granulócitos e, até certo ponto, monócitos na população de células. Em algumas modalidades, as células são suspensas em uma solução de congelamento, por exemplo, após uma etapa de lavagem para remover o plasma e as plaquetas. Qualquer

uma de uma variedade de soluções e parâmetros de congelamento conhecidos em alguns aspectos podem ser usados. Um exemplo envolve o uso de PBS contendo 20 % de DMSO e 8 % de albumina de soro humano (HSA) ou outro meio de congelamento de células adequado. Este é então diluído 1:1 com meio de modo que a concentração final de DMSO e HSA sejam 10 % de e 4 %, respectivamente. As células são então congeladas a -80 °C a uma taxa de 1 ° por minuto e armazenadas na fase de vapor de um tanque de armazenamento de nitrogênio líquido.

[00403] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos incluem cultivo, incubação, cultura e/ou etapas de engenharia genética. Por exemplo, em algumas modalidades, são fornecidos métodos para incubar e/ou manipular as populações de células depletadas e composições de iniciação de cultura.

[00404] Desse modo, em algumas modalidades, as populações de células são incubadas em uma composição de iniciação de cultura. A incubação e/ou modificação pode ser realizada em um recipiente de cultura, como uma unidade, câmara, cavidade, coluna, tubo, conjunto de tubulação, válvula, frasco, prato de cultura, saco ou outro recipiente para cultura ou células de cultivo.

[00405] Em algumas modalidades, as células são incubadas e/ou cultivadas antes ou em conexão com a engenharia genética. As etapas de incubação podem incluir cultura, cultivo, estimulação, ativação e/ou propagação. Em algumas modalidades, as composições ou células são incubadas na presença de condições estimulantes ou um agente estimulador. Tais condições incluem aquelas concebidas para induzir a proliferação, expansão, ativação e/ou sobrevivência de células na população, para imitar a exposição ao antígeno e/ou para preparar as células para engenharia genética, tal como para a introdução de um receptor de antígeno.

[00406] As condições podem incluir um ou mais dos meios particulares, temperatura, conteúdo de oxigênio, conteúdo de dióxido de carbono, tempo, agentes, por exemplo, nutrientes, aminoácidos, antibióticos, íons e/ou fatores estimuladores, tais como citocinas, quimiocinas, antígenos, ligação parceiros, proteínas de fusão, receptores solúveis recombinantes e quaisquer outros agentes modificados para ativar as células.

[00407] Em algumas modalidades, as condições ou agentes estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo, ligante, que é capaz de ativar um domínio de sinalização intracelular de um complexo de TCR. Em alguns aspectos, o agente liga ou inicia a cascata de sinalização intracelular de TCR/CD3 em uma célula T. Esses agentes podem incluir anticorpos, tais como aqueles específicos para um componente de TCR e/ou receptor coestimulador, por exemplo, anti-CD3. Em algumas modalidades, as condições de estimulação incluem um ou mais agentes, por exemplo, ligante, que é capaz de estimular um receptor coestimulador, por exemplo, anti-CD28. Em algumas modalidades, tais agentes e/ou ligantes podem ser ligados a um suporte sólido, como um grânulo, e/ou uma ou mais citocinas. Opcionalmente, o método de expansão pode compreender ainda a etapa de adição de anticorpo anti-CD3 e/ou anti-CD28 ao meio de cultura (por exemplo, a uma concentração de pelo menos cerca de 0,5 ng/ml). Em algumas modalidades, os agentes estimulantes incluem IL-2, IL-15 e/ou IL-7. Em alguns aspectos, a concentração de IL-2 é de pelo menos cerca de 10 unidades/mL.

[00408] Em alguns aspectos, a incubação é realizada de acordo com técnicas tais como aquelas descritas na Patente Norte-americana No. 6.040.177 de Riddell *et al.*, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 651–660, Terakura *et al.* (2012) Blood.1:72–82 e/ou Wang *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701.

[00409] Em algumas modalidades, as células T são expandidas adicionando à composição de iniciação de cultura células alimentadoras, tais como células mononucleares de sangue periférico sem divisão (PBMC), (por exemplo, de modo que a população de células resultante contenha pelo menos cerca de 5, 10, 20 ou 40 ou mais células alimentadoras de PBMC para cada linfócito T na população inicial a ser expandida); e incubar a cultura (por exemplo, por um tempo suficiente para expandir o número de células T). Em alguns aspectos, as células alimentadoras sem divisão podem compreender células alimentadoras de PBMC com radiação gama. Em algumas modalidades, os PBMC são irradiados com raios gama na faixa de cerca de 3.000 a 3600 rads para evitar a divisão celular. Em alguns aspectos, as células alimentadoras são adicionadas ao meio de cultura antes da adição das populações de células T.

[00410] Em algumas modalidades, as condições de estimulação incluem temperatura adequada para o crescimento de linfócitos T humanos, por exemplo, pelo menos cerca de 25 graus Celsius, geralmente pelo menos cerca de 30 graus e geralmente a ou cerca de 37 graus Celsius. Opcionalmente, por outro lado, a incubação pode ainda compreender a adição de células linfoblastoides transformadas por EBV sem divisão (LCL) como células alimentadoras. LCL pode ser irradiado com raios gama na faixa de cerca de 6.000 a 10.000 rads. As células alimentadoras de LCL em alguns aspectos são fornecidas em qualquer quantidade adequada, como uma relação de células alimentadoras de LCL para linfócitos T iniciais de pelo menos cerca de 10:1.

[00411] Em modalidades, as células T específicas do antígeno, como células T $CD4^+$ e/ou $CD8^+$ específicas do antígeno, são obtidas estimulando linfócitos T virgens ou específicos do antígeno com antígeno. Por exemplo, linhas de células T específicas para antígeno ou clones podem ser gerados para antígenos de citomegalovírus isolando

células T de indivíduos infectados e estimulando as células *in vitro* com o mesmo antígeno.

B. Vetores e métodos para engenharia genética

[00412] Também são fornecidos métodos, ácidos nucleicos, composições e Kits para expressar as moléculas de ligação e para produzir as células geneticamente modificadas que expressam tais moléculas de ligação. A engenharia genética envolve geralmente a introdução de um ácido nucleico que codifica a molécula de ligação, por exemplo, TCR ou CAR, por exemplo, CAR semelhante a TCR, para a célula, como por transdução, transfecção ou transformação retroviral.

[00413] Em algumas modalidades, a transferência de genes é realizada estimulando primeiro a célula, por exemplo, combinando-a com um estímulo que induz uma resposta, como proliferação, sobrevivência e/ou ativação, por exemplo, conforme medido pela expressão de uma citocina ou marcador de ativação, seguido pela transdução das células ativadas e expansão em cultura para números suficientes para aplicações clínicas.

[00414] Em alguns contextos, a superexpressão de um fator estimulador (por exemplo, uma linfocina ou uma citocina) pode ser tóxica para um indivíduo. Desse modo, em alguns contextos, as células modificadas incluem segmentos gênicos que fazem com que as células sejam suscetíveis à seleção negativa *in vivo*, como após a administração em imunoterapia adotiva. Por exemplo, em alguns aspectos, as células são modificadas de modo que possam ser eliminadas como resultado de uma mudança na condição *in vivo* do paciente ao qual são administradas. O fenótipo selecionável negativo pode resultar da inserção de um gene que confere sensibilidade a um agente administrado, por exemplo, um composto. Genes selecionáveis negativos incluem o gene da timidina cinase do vírus do Herpes simples tipo I (HSV-I TK) (Wigler *et al.*, Cell 2:223, 1977) que confere sensibilidade ao ganciclo-

vir; o gene celular hipoxantina fosfribosiltransferase (HPRT), o gene celular adenina fosforibosiltransferase (APRT), citosina desaminase bacteriana, (Mullen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992)).

[00415] Em alguns aspectos, as células são ainda modificadas para promover a expressão de citocinas ou outros fatores. Vários métodos para a introdução de componentes geneticamente modificados são bem conhecidos e podem ser usados com os métodos e composições fornecidos. Métodos exemplares incluem aqueles para a transferência de ácidos nucleicos que codificam as moléculas de ligação, incluindo via viral, por exemplo, transdução retroviral ou lentiviral, transposons e eletroporação.

[00416] Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para células usando partículas de vírus infecciosas recombinantes, como, por exemplo, vetores derivados do vírus símio 40 (SV40), adenovírus, vírus adenoassociado (AAV). Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para células T usando vetores lentivirais recombinantes ou vetores retrovirais, tais como vetores gamarretrovirais (veja, por exemplo, Koste *et al.* (2014) Gene Therapy 3 de abril de 2014. doi: 10.1038/gt. 2014.25; Carlens *et al.* (2000) Exp Hematol 28 (10): 1137 - 46; Alonso-Camino *et al.* (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park *et al.*, Trends Biotechnol. 29 de novembro de 2011 (11): 550–557.

[00417] Em algumas modalidades, o vetor retroviral tem uma sequência de repetição terminal longa (LTR), por exemplo, um vetor retroviral derivado do vírus da leucemia murina Moloney (MoMLV), vírus do sarcoma mieloproliferativo (MPSV), vírus da célula-tronco embrionária murina (MESV), vírus de células-tronco de murino (MSCV) ou vírus formador de foco do baço (SFFV). A maioria dos vetores retrovirais são derivados de retrovírus murinos. Em algumas modalidades, os retrovírus incluem aqueles derivados de qualquer fonte de células de

aves ou mamíferos. Os retrovírus são tipicamente anfotrópicos, o que significa que são capazes de infectar células hospedeiras de várias espécies, incluindo seres humanos. Em uma modalidade, o gene a ser expresso substitui as sequências retrovirais gag, pol e/ou env. Uma série de sistemas retrovirais ilustrativos foram descritos (por exemplo, Patentes Norte-americanas Nos. 5.219.740; 6.207.453; 5.219.740; Miller e Rosman (1989) BioTechniques 7: 980-990; Miller, AD (1990) Human Gene Therapy 1:5 - 14 ; Scarpa *et al.* (1991) Virology 180: 849-852; Burns *et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 8033 - 8037; e Boris-Lawrie e Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102 - 109.

[00418] Métodos de transdução lentiviral são conhecidos. Métodos exemplares são descritos em, por exemplo, Wang *et al.* (2012) *J. Immunother*. 35 (9): 689-701; Cooper *et al.* (2003) *Blood*. 101:1637–1644; Verhoeyen *et al.* (2009) *Methods Mol Biol*. 506: 97 - 114; e Cavalieri *et al.* (2003) Blood. 102 (2): 497 - 505.

[00419] Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para células T via eletroporação (veja, por exemplo, Chicaybam et al, (2013) PLoS ONE8 (3): E60298 e Van Tedeloo *et al.* (2000) *Gene Therapy* 7 (16): 1431 -1437). Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para células T via transposição (veja, por exemplo, Manuri *et al.* (2010) Hum Gene Ther 21 (4): 427 - 437; Sharma *et al.* (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, E74; e Huang *et al.* (2009) *Methods Mol Biol* 506: 115 - 126). Outros métodos de introdução e expressão de material genético em células imunes incluem transfecção de fosfato de cálcio (por exemplo, como descrito em Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York. N.Y.), fusão de protoplastos, transfecção mediada por lipossoma catiônico; bombardeio de micropartículas facilitado por partículas de tungstênio (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); e co-precipitação com DNA de fosfato de estrôncio (Brash *et al.*, Mol. Cell

Biol., 7: 2031 - 2034 (1987)).

[00420] Outras abordagens e vetores para a transferência dos ácidos nucleicos que codificam as moléculas de ligação ou produtos recombinantes são aqueles descritos, por exemplo, no pedido de Patente internacional, Publicação No.: WO2014/055668 e Patente Norte-americana No. 7.446.190.

[00421] Entre os ácidos nucleicos adicionais, por exemplo, os genes para introdução são aqueles para melhorar a eficácia da terapia, como por meio da promoção da viabilidade e/ou função das células Transferidas; genes para fornecer um marcador genético para seleção e/ou avaliação das células, como para avaliar a sobrevivência ou localização *in vivo*; genes para melhorar a segurança, por exemplo, tornando a célula suscetível à seleção negativa *in vivo*, conforme descrito por Lupton S. D. *et al.*, *Mol. and Cell Biol*., 11:6 (1991); e Riddell *et al.*, *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992); veja também as publicações de PCT/US91/08442 e PCT/US94/05601 de Lupton *et al.* descrevendo o uso de genes de fusão selecionáveis bifuncionais derivados da fusão de um marcador selecionável positivo dominante com um marcador selecionável negativo. Veja, por exemplo, Riddell *et al.*, Patente Norte-americana No. 6.040.177, nas colunas 14 - 17.

[00422] Desse modo, são fornecidas em algumas modalidades células modificadas, tais como aquelas contendo uma molécula de ligação (tal como TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo), ácido nucleico ou vetor como aqui descrito. Em alguns aspectos, a célula é produzida transduzindo a célula *in vitro* ou *ex vivo* com um vetor aqui descrito. Em alguns aspectos, a célula é uma célula T, como uma célula T CD8+ ou CD4+. Em algumas modalidades, a molécula de ligação é heteróloga para a célula.

V. COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E USOS

[00423] Também são fornecidas composições incluindo as moléculas de ligação, por exemplo, TCRs e células modificadas, incluindo composições e formulações farmacêuticas, e métodos de uso e usos das moléculas e composições, como no tratamento de doenças, condições e distúrbios em que HPV16 E6 ou E7 é expresso e/ou detecção, métodos de diagnóstico e prognóstico.

C. Composições e Formulações Farmacêuticas

[00424] São fornecidas formulações farmacêuticas incluindo as moléculas de ligação, por exemplo, TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e/ou as células modificadas que expressam as moléculas de ligação. As composições e formulações farmacêuticas geralmente incluem um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis opcionais. Em algumas modalidades, a composição inclui pelo menos um agente terapêutico adicional.

[00425] O termo "formulação farmacêutica" refere-se a uma preparação que está em uma forma que permite que a atividade biológica de um ingrediente ativo nela contido seja eficaz, e que não contém componentes adicionais que são inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[00426] Um "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, diferente de um ingrediente ativo, que não é tóxico para um indivíduo. Um veículo farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, um tampão, excipiente, estabilizador ou conservante.

[00427] Em alguns aspectos, a escolha do veículo é determinada em parte pela célula particular ou molécula de ligação e/ou pelo método de administração. Consequentemente, existe uma variedade de formulações adequadas. Por exemplo, a composição farmacêutica pode conter conservantes. Conservantes adequados podem incluir, por

exemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio. Em alguns aspectos, uma mistura de dois ou mais conservantes é usada. O conservante ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,0001 % de a cerca de 2 % de em peso da composição total. Os veículos são descritos, por exemplo, por Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edição, Osol, A. Ed. (1980). Os veículos farmaceuticamente aceitáveis são geralmente não tóxicos para os destinatários nas dosagens e concentrações utilizadas, e incluem, mas não estão limitados a: tampões tais como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (tais como cloreto de octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio; cloreto de benzetônio; fenol, butil ou álcool benzílico; alquilparabenos, tais como metil ou propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclo-hexanol; 3 - pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos de cerca de 10 resíduos); proteínas, tais como albumina sérica, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos, incluindo glicose, manose ou dextrinas; agentes quelantes como EDTA; açúcares como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contraíons formadores de sal, tais como sódio; complexos de metal (por exemplo, complexos de proteína Zn); e/ou tensoativos não iônicos, tais como polietileno glicol (PEG).

[00428] Os agentes tamponantes em alguns aspectos estão incluídos nas composições. Os agentes tamponantes adequados incluem, por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de potássio e vários outros ácidos e sais. Em alguns aspectos, uma mistura de dois ou mais agentes tamponantes é usada. O agente tamponante ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quanti-

dade de cerca de 0,001 % de a cerca de 4 % de em peso da composição total. Métodos para preparar composições farmacêuticas administráveis são conhecidos. Métodos exemplares são descritos com mais detalhes, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21ª ed. (1 de maio de 2005).

[00429] As formulações das moléculas de ligação podem incluir formulações liofilizadas e soluções aquosas. A formulação ou composição também pode conter mais de um ingrediente ativo útil para a indicação, doença ou condição particular a ser tratada com as moléculas ou células de ligação, de preferência aquelas com atividades complementares à molécula ou célula de ligação, onde as respectivas atividades não prejudicam afetam um ao outro. Tais ingredientes ativos estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para o propósito pretendido. Desse modo, em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui ainda outros agentes ou fármacos farmaceuticamente ativos, tais como agentes quimioterápicos, por exemplo, asparaginase, bussulfano, carboplatina, cisplatina, daunorubicina, doxorrubicina, fluorouracila, gencitabina, hidroxiureia, metotrexato, paclitaxel, ritublastinaxel, ritublastinebe, vincristina, etc. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação são administradas na forma de um sal, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem aqueles derivados de ácidos minerais, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico e ácidos orgânicos, tais como ácidos tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzóico, glicólico, glicônico, succínico e arilsulfônico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico.

[00430] Os ingredientes ativos podem ser aprisionados em microcápsulas, em sistemas de entrega de fármacos coloidais (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas

e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada como um complexo de inclusão, como o complexo de inclusão de ciclodextrina ou como um lipossoma. Os lipossomas podem servir para direcionar as células hospedeiras (por exemplo, células T ou células NK) para um tecido particular. Muitos métodos estão disponíveis para preparar lipossomas, tais como aqueles descritos em, por exemplo, Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980) e Patentes Norte-americanas 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 e 5.019.369.

[00431] A composição farmacêutica em alguns aspectos pode empregar sistemas de liberação de liberação prolongada, liberação retardada e liberação sustentada de modo que a administração da composição ocorra antes e com tempo suficiente para causar a sensibilização do sítio a ser tratado. Muitos tipos de sistemas de liberação de liberação estão disponíveis e são conhecidos. Tais sistemas podem evitar administrações repetidas da composição, aumentando assim a conveniência para o indivíduo e o médico.

[00432] A composição farmacêutica em algumas modalidades contém as moléculas de ligação e/ou células em quantidades eficazes para tratar ou prevenir a doença ou condição, tal como uma quantidade terapeuticamente eficaz ou profilaticamente eficaz. A eficácia terapêutica ou profilática em algumas modalidades é monitorada por avaliação periódica dos indivíduos tratados. Para administrações repetidas durante vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento é repetido até que ocorra a supressão desejada dos sintomas da doença. No entanto, outros regimes de dosagem podem ser úteis e podem ser determinados. A dosagem desejada pode ser entregue por uma única administração em bolo da composição, por múltiplas administrações em bolo da composição ou por administração por infusão contínua da composição.

[00433] Em certas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas contendo as moléculas de ligação, um indivíduo é administrado na faixa de ou cerca de um milhão a ou cerca de 200 bilhões de células, tal como, por exemplo, 1 milhão a ou cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, em ou cerca de 5 milhões de células, em ou cerca de 25 milhões de células, em ou cerca de 500 milhões de células, em ou cerca de 1 bilhão de células, em ou cerca de 5 bilhões de células, em ou cerca de 20 bilhões de células, em ou cerca de 30 bilhões células, em ou cerca de 40 bilhões de células, ou um intervalo definido por quaisquer dois dos valores anteriores), ou tal como em ou cerca de 10 milhões a ou cerca de 100 bilhões de células (por exemplo, em ou cerca de 20 milhões de células, em ou cerca de 30 milhões de células, ou cerca de 40 milhões de células, ou cerca de 60 milhões de células, ou cerca de 70 milhões de células, ou cerca de 80 milhões de células, ou cerca de 90 milhões de células, ou cerca de 10 bilhões de células, ou cerca de 25 bilhões de células, ou cerca de 50 bilhões de células, ou cerca de 75 bilhões de células, ou cerca de 90 bilhões de células, ou um intervalo definido por quaisquer dois dos valores anteriores), e em alguns casos em ou cerca de 100 milhões de células a ou cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, em ou cerca de 120 milhões de células, em ou cerca de 250 milhões de células, em ou cerca de 350 milhões de células, em ou cerca de 450 milhões de células, em ou cerca de 650 milhões de células, em ou cerca de 800 milhões de células, em ou cerca de 900 milhões de células, em ou cerca de 3 bilhões de células, em ou cerca de 30 bilhões de células, em ou cerca de 45 bilhões de células) ou qualquer valor entre esses intervalos e/ou tal número de células por quilograma de peso corporal do indivíduo.

[00434] As células ou moléculas de ligação podem ser administradas usando técnicas de administração padrão, formulações e/ou dis-

positivos. São fornecidas formulações e dispositivos, como seringas e frascos, para armazenamento e administração das composições. A administração das células pode ser autóloga ou heteróloga. Por exemplo, células imunorresponsivas ou progenitores podem ser obtidos de um indivíduo e administrados ao mesmo indivíduo ou a um indivíduo compatível diferente. Células imunorresponsivas derivadas de sangue periférico ou sua progênie (por exemplo, *in vivo*, *ex vivo* ou derivadas *in vitro*) podem ser administradas por meio de injeção localizada, incluindo administração de cateter, injeção sistêmica, injeção localizada, injeção intravenosa ou administração parenteral. Ao administrar uma composição terapêutica (por exemplo, uma composição farmacêutica contendo uma célula imunorresponsiva geneticamente modificada), ela geralmente será formulada em uma forma injetável de dosagem unitária (solução, suspensão, emulsão).

[00435] As formulações incluem aquelas para administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual ou supositório. Em algumas modalidades, as populações de células são administradas por via parenteral. O termo "parenteral", quando aqui usado, inclui administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, vaginal, intracraniana, intratorácica e intraperitoneal. Em algumas modalidades, as populações de células são administradas a um indivíduo usando entrega sistêmica periférica por injeção intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea.

[00436] As composições em algumas modalidades são fornecidas como preparações líquidas estéreis, por exemplo, soluções aquosas isotônicas, suspensões, emulsões, dispersões ou composições viscosas, que podem, em alguns aspectos, ser tamponadas a um pH selecionado. As preparações líquidas são normalmente mais fáceis de preparar do que géis, outras composições viscosas e composições

sólidas. Além disso, as composições líquidas são um pouco mais convenientes de administrar, especialmente por injeção. As composições viscosas, por outro lado, podem ser formuladas dentro da faixa de viscosidade apropriada para fornecer períodos de contato mais longos com tecidos específicos. As composições líquidas ou viscosas podem compreender veículos, que podem ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, solução salina, solução salina tamponada com fosfato, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol líquido) e suas misturas adequadas.

[00437] Soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando a molécula de ligação em um solvente, tal como em mistura com um veículo, diluente ou excipiente adequado, tal como água estéril, soro fisiológico, glicose, dextrose ou semelhantes.

[00438] As formulações a serem utilizadas para administração *in vivo* são geralmente estéreis. A esterilidade pode ser facilmente alcançada, por exemplo, por filtração através de membranas de filtração estéreis.

D. Métodos e usos terapêuticos e profiláticos

[00439] Também são fornecidos métodos de administração e usos, tais como usos terapêuticos e profiláticos, das moléculas de ligação, incluindo TCRs e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e/ou células modificadas que expressam as moléculas de ligação. Tais métodos e usos incluem métodos e usos terapêuticos, por exemplo, envolvendo a administração das moléculas, células ou composições contendo as mesmas, a um indivíduo que tem uma doença, condição ou distúrbio que expressa ou está associado a HPV, por exemplo, HPV16, e/ou em que células ou tecidos expressam, por exemplo, expressam especificamente HPV16, por exemplo, HPV16 E6 ou E7. Em algumas modalidades, a molécula, célula e/ou composição é adminis-

trada em uma quantidade eficaz para efetuar o tratamento da doença ou distúrbio. Os usos incluem o uso de moléculas e células de ligação em tais métodos e tratamentos e na preparação de um medicamento para realizar tais métodos terapêuticos. Em algumas modalidades, os métodos são realizados administrando as moléculas ou células de ligação, ou composições compreendendo as mesmas, ao indivíduo que tem, teve ou suspeita de ter a doença ou condição. Em algumas modalidades, os métodos tratam assim a doença ou condição ou distúrbio no indivíduo.

[00440] Quando aqui usado, "tratamento" (e variações gramaticais dos mesmos, como "tratar" ou "tratando") refere-se à melhoria ou redução completa ou parcial de uma doença ou condição ou distúrbio, ou um sintoma, efeito adverso ou resultado, ou fenótipo associado com isso. Os efeitos desejáveis do tratamento incluem, mas não estão limitados a, prevenção da ocorrência ou recorrência da doença, alívio dos sintomas, diminuição de quaisquer consequências patológicas diretas ou indiretas da doença, prevenção da metástase, diminuição da taxa de progressão da doença, melhoria ou paliação do estado de doença e remissão ou melhor prognóstico. Os termos não implicam na cura completa de uma doença ou na eliminação completa de qualquer sintoma ou efeito (s) em todos os sintomas ou resultados.

[00441] Quando aqui usado, "retardar o desenvolvimento de uma doença" significa adiar, impedir, diminuir a velocidade, retardar, estabilizar, suprimir e/ou adiar o desenvolvimento da doença (como o câncer). Este atraso pode ser de vários períodos de tempo, dependendo de a história da doença e/ou indivíduo a ser tratado. Como é evidente para alguém versado na técnica, um atraso suficiente ou significativo pode, com efeito, englobar a prevenção, em que o indivíduo não desenvolve a doença. Por exemplo, um atraso câncer em estágio, como o desenvolvimento de metástases, pode ser retardado.

[00442] "Prevenção", quando aqui usado, inclui o fornecimento de profilaxia com relação à ocorrência ou recorrência de uma doença em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, mas ainda não foi diagnosticado com a doença. Em algumas modalidades, as moléculas e composições fornecidas são usadas para retardar o desenvolvimento de uma doença ou para retardar a progressão de uma doença.

[00443] Quando aqui usado, "suprimir" uma função ou atividade é reduzir a função ou atividade em comparação com as mesmas condições, exceto para uma condição ou parâmetro de interesse ou, alternativamente, em comparação com outra condição. Por exemplo, uma molécula de ligação ou composição ou célula que suprime o crescimento do tumor reduz a taxa de crescimento do tumor em comparação com a taxa de crescimento do tumor na ausência da molécula de ligação ou composição ou célula.

[00444] Uma "quantidade eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação farmacêutica, molécula de ligação ou células, ou composição, no contexto da administração, refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens/quantidades e por períodos de tempo necessários, para atingir um resultado desejado, tal como um resultado terapêutico ou profilático.

[00445] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação farmacêutica, molécula de ligação ou células, refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para atingir um resultado terapêutico desejado, tal como para o tratamento de uma doença, condição ou distúrbio e/ou efeito farmacocinético ou farmacodinâmico do tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar de acordo com fatores como o estado de doença, idade, sexo e peso do indivíduo e as populações de células administradas. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a administração das moléculas de ligação,

células e/ou composições em quantidades eficazes, por exemplo, quantidades terapeuticamente eficazes.

[00446] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para atingir o resultado profilático desejado. Normalmente, mas não necessariamente, uma vez que uma dose profilática é usada em indivíduos antes ou em um estágio inicial da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor do que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[00447] Quando aqui usado, um "indivíduo" é um mamífero, como um ser humano ou outro animal, e normalmente é ser humano.

[00448] Entre as doenças a serem tratadas estão os cânceres. Em algumas modalidades, o câncer é um câncer associado ao HPV, e qualquer doença associada ao HPV, por exemplo, associada ao HPV 16, doenças ou condições ou doenças nas quais uma oncoproteína do HPV, por exemplo, E6 ou E7, como uma oncoproteína do HPV 16, por exemplo, HPV 16 E6 ou E7 é expressa. Em certas doenças e condições, a proteína viral tal como a oncoproteína tal como o HPV 16 E6 ou E7 é expressa em ou por células malignas e cânceres, e/ou um epítopo de peptídeo do mesmo é expresso em tais cânceres malignos ou tecidos, como por meio de apresentação de MHC. Em algumas modalidades, a doença ou condição é um câncer que expressa HPV16. Em algumas modalidades, o câncer é um carcinoma, melanoma ou outro estado pré-canceroso ou canceroso causado por ou de outra forma associado a HPV, como HPV-16. Em algumas modalidades, o carcinoma pode ser uma célula escamosa ou adenocarcinoma. Em algumas modalidades, a doença ou condição pode ser caracterizada por uma anormalidade das células epiteliais associada à infecção oncogênica por HPV, como coilocitose; hiperceratose; condições pré-cancerosas que abrangem neoplasias intraepiteliais ou lesão intraepi-

telial; displasias de alto grau; e cânceres invasivos ou malignos. Entre as doenças ou condições associadas ao HPV 16 que podem ser tratadas incluem, mas não estão limitadas a, câncer cervical, câncer uterino, câncer anal, câncer colorretal, câncer vaginal, câncer vulvar, câncer peniano, câncer orofaríngeo, câncer de amígdala, câncer faríngeo (câncer de faringe), câncer laríngeo (câncer de laringe), câncer oral, câncer de pele, câncer de esôfago, câncer de cabeça e pescoço, como um carcinoma de células escamosas (SCC), câncer de cabeça e pescoço ou câncer de pulmão de células pequenas. Em algumas modalidades, a doença ou condição é um carcinoma cervical.

[00449] Em algumas modalidades, os métodos podem incluir etapas ou recursos para identificar um indivíduo que tem, é suspeito de ter, ou está em risco de desenvolver uma doença ou distúrbio associado ao HPV 16 (veja, por exemplo, Patentes Norte-americanas Nos. 6.355.424 e 8.968.995) e/ou o indivíduo a ser tratado pode ser um indivíduo identificado como tendo ou estando em risco de ter ou desenvolver tal doença ou condição associada ao HPV ou câncer. Portanto, são fornecidos em alguns aspectos métodos para identificar indivíduos com doenças ou distúrbios associados à expressão de HPV 16 E6 ou E7 e selecioná-los para tratamento e/ou tratamento de tais indivíduos, por exemplo, tratar seletivamente tais indivíduos, com uma molécula de ligação de HPV 16 fornecida, incluindo em alguns aspectos com células modificadas para expressar tais moléculas de ligação, incluindo em alguns aspectos qualquer um dos TCRs de HPV 16 E6 ou E7 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos ou anticorpos anti-HPV 16 E6 ou E7, por exemplo, fragmentos de anticorpos e proteínas contendo os mesmos, tais como os receptores quiméricos, por exemplo, CARs semelhantes a TCR e/ou células modificadas que expressam os TCRs ou CARs.

[00450] Por exemplo, um indivíduo pode ser rastreado quanto à

presença de uma doença ou distúrbio associado à expressão de HPV 16 E6 ou E7, tal como um câncer de expressão de HPV 16 E6 ou E7. Em algumas modalidades, os métodos incluem o rastreamento ou detecção da presença de uma doença associada a HPV 16 E6 ou E7, por exemplo, um tumor. Desse modo, em alguns aspectos, uma amostra pode ser obtida de um paciente com suspeita de ter uma doença ou distúrbio associado à expressão de HPV 16 E6 ou E7 e testada para o nível de expressão de HPV 16 E6 ou E7. Em alguns aspectos, um indivíduo que testa positivo para uma doença ou distúrbio associado a HPV 16 E6 ou E7 pode ser selecionado para tratamento pelos presentes métodos e pode ser administrado uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma molécula de ligação aqui descrita, um CAR expressando tal molécula de ligação, células contendo a molécula de ligação, ou uma composição farmacêutica das mesmas como aqui descrito. Em algumas modalidades, os métodos podem ser usados para monitorar o tamanho ou a densidade de um tecido que expressa HPV 16 E6 ou E7, por exemplo, tumor, ao longo do tempo, por exemplo, antes, durante ou após o tratamento pelos métodos. Em alguns aspectos, os indivíduos tratados pelos métodos fornecidos neste documento foram selecionados ou testados como positivos para a expressão de HPV de acordo com tais métodos, por exemplo, antes do início ou durante o tratamento.

[00451] Em algumas modalidades, a administração de uma molécula de ligação de HPV 16 fornecida, incluindo qualquer um dos TCRs de HPV 16 E6 ou E7 ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos ou anticorpos anti-HPV 16 E6 ou E7, por exemplo, fragmentos de anticorpos e proteínas contendo os mesmos, tais como os receptores quiméricos, por exemplo, CARs semelhantes a TCR e/ou células modificadas que expressam os TCRs ou CARs, podem ser combinados com outro terapêutico para o tratamento de uma doença por HPV. Por

exemplo, o tratamento terapêutico adicional pode incluir o tratamento com outro agente anticâncer para o tratamento do câncer cervical. As dosagens adequadas para esse agente coadministrado podem ser reduzidas devido à ação combinada (sinergia) do agente e a molécula de ligação ao HPV 16 fornecida.

[00452] Em algumas modalidades, o indivíduo tem doença persistente ou recidivante, por exemplo, após tratamento com outra molécula de ligação específica do HPV 16 e/ou células de expressão de uma molécula de ligação direcionada ao HPV 16 e/ou outra terapia, incluindo quimioterapia, radiação e/ou transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), por exemplo, TCTH alogênico. Em algumas modalidades, a administração trata efetivamente o indivíduo, apesar do indivíduo ter se tornado resistente a outra terapia direcionada ao HPV 16. Em algumas modalidades, o indivíduo não teve uma recaída, mas está determinado a estar em risco de recaída, como um alto risco de recaída e, portanto, o composto ou a composição é administrada profilaticamente, por exemplo, para reduzir a probabilidade de ou prevenir recaídas.

[00453] Em algumas modalidades, o tratamento não induz uma resposta imune pelo indivíduo à terapia e/ou não induz tal resposta a um grau que impeça o tratamento eficaz da doença ou condição. Em alguns aspectos, o grau de imunogenicidade e/ou resposta do enxerto versus hospedeiro é menor do que o observado com um tratamento diferente, mas comparável. Por exemplo, no caso de terapia celular adotiva usando células de expressão de TCRs ou CARs incluindo as moléculas de ligação fornecidas, o grau de imunogenicidade em algumas modalidades é reduzido em comparação com TCRs ou CARs incluindo uma molécula de ligação diferente.

[00454] Em algumas modalidades, os métodos incluem terapia celular adotiva, em que células geneticamente modificadas que expres-

sam as moléculas de ligação fornecidas são administradas a indivíduos. Tal administração pode promover a ativação das células (por exemplo, ativação de células T) de uma maneira direcionada ao HPV 16, de modo que as células da doença ou distúrbio sejam direcionadas para destruição.

[00455] Desse modo, os métodos e usos fornecidos incluem métodos e usos para terapia celular adotiva. Em algumas modalidades, os métodos incluem a administração das células ou uma composição contendo as células a um indivíduo, tecido ou célula, tal como aquele que tem, está em risco ou é suspeito de ter a doença, condição ou distúrbio. Em algumas modalidades, as células, populações e composições são administradas a um indivíduo com a doença ou condição específica a ser tratada, por exemplo, por meio de terapia com células adotivas, tal como terapia com células T adotivas. Em algumas modalidades, as células ou composições são administradas ao indivíduo, como um indivíduo com ou em risco para a doença ou condição. Em alguns aspectos, os métodos tratam desse modo, por exemplo, melhoram um ou mais sintomas da doença ou condição, tal como diminuindo a carga tumoral em um câncer que expressa HPV 16 E6 ou E7.

[00456] Os métodos para administração de células para terapia celular adotiva são conhecidos e podem ser usados em conexão com os métodos e composições fornecidos. Por exemplo, métodos de terapia com células T adotivas são descritos, por exemplo, na Publicação do Pedido de Patente Norte-americana No. 2003/0170238 para Gruenberg et al; Patente Norte-americana No. 4.690.915 de Rosenberg; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8 (10): 577 - 85). Veja, por exemplo, Themeli *et al.* (2013) Nat Biotechnol. 31 (10): 928-933; Tsukahara *et al.* (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84 - 9; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): E61338.

[00457] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo,

terapia de células adotivas, por exemplo, terapia de células T adotivas, é realizada por transferência autóloga, na qual as células são isoladas e/ou preparadas de outra forma a partir do indivíduo que vai receber a terapia celular, ou de uma amostra derivada de tal indivíduo. Desse modo, em alguns aspectos, as células são derivadas de um indivíduo, por exemplo, paciente, que necessita de um tratamento e as células, após isolamento e processamento, são administradas ao mesmo indivíduo.

[00458] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, terapia de células adotivas, por exemplo, terapia de células T adotivas, é realizada por transferência alogênica, na qual as células são isoladas e/ou preparadas de um indivíduo diferente de um indivíduo que está para receber ou quem finalmente recebe a terapia celular, por exemplo, um primeiro indivíduo. Em tais modalidades, as células são então administradas a um indivíduo diferente, por exemplo, um segundo indivíduo da mesma espécie. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo indivíduos são geneticamente idênticos. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo indivíduos são geneticamente semelhantes. Em algumas modalidades, o segundo indivíduo expressa a mesma classe ou supertipo de HLA que o primeiro indivíduo.

[00459] Em algumas modalidades, o indivíduo, a quem as células, populações de células ou composições são administradas, é um primata, como um ser humano. Em algumas modalidades, o primata é um macaco ou um símio. O indivíduo pode ser homem ou mulher e pode ter qualquer idade adequada, incluindo crianças, jovens, adolescentes, adultos e indivíduos geriátricos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero não primata, como um roedor. Em alguns exemplos, o paciente ou indivíduo é um modelo animal validado para doença, terapia de células adotivas e/ou para avaliar resultados tóxicos, como síndrome de liberação de citocina (CRS).

[00460] As moléculas de ligação fornecidas, tais como TCRs e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, e células que os expressam, podem ser administradas por qualquer meio adequado, por exemplo, por injeção, por exemplo, injeções intravenosas ou subcutâneas, injeção intraocular, injeção periocular, injeção sub-retiniana, injeção intravítrea, injeção trans-septal, injeção subescleral, injeção intracoroidal, injeção intracameral, injeção subconjetval, injeção subconjuntival, injeção subtenoniana, injeção retrobulbar, injeção peribulbar ou distribuição justascleral posterior. Em algumas modalidades, eles são administrados por via parenteral, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para tratamento local, administração intralesional. As infusões parenterais incluem administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intracraniana, intratorácica ou subcutânea. A dosagem e a administração podem depender em parte se a administração é breve ou crônica. Vários esquemas de dosagem incluem, mas não estão limitados a administrações únicas ou múltiplas ao longo de vários momentos, administração em bolo e infusão de pulso.

[00461] Para a prevenção ou tratamento da doença, a dosagem apropriada da molécula de ligação ou célula pode depender do tipo de doença a ser tratada, o tipo de molécula de ligação, a gravidade e o curso da doença, se a molécula de ligação é administrada para fins preventivos ou para fins terapêuticos, terapia anterior, história clínica do paciente e resposta à molécula de ligação, e a critério do médico assistente. As composições e moléculas e células são, em algumas modalidades, adequadamente administradas ao paciente em um momento ou ao longo de uma série de tratamentos.

[00462] Em certas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas contendo as moléculas de ligação, um indivíduo é administrado na faixa de ou cerca de um milhão a ou cerca de 200 bi-

lhões de células, tal como, por exemplo, 1 milhão a ou cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, em ou cerca de 5 milhões de células, em ou cerca de 25 milhões de células, em ou cerca de 500 milhões de células, em ou cerca de 1 bilhão de células, em ou cerca de 5 bilhões de células, em ou cerca de 20 bilhões de células, em ou cerca de 30 bilhões de células, em ou cerca de 40 bilhões de células, ou um intervalo definido por quaisquer dois dos valores anteriores), ou tal como em ou cerca de 10 milhões a ou cerca de 100 bilhões de células (por exemplo, em ou cerca de 20 milhões de células, em ou cerca de 30 milhões de células, ou cerca de 40 milhões de células, ou cerca de 60 milhões de células, ou cerca de 70 milhões de células, ou cerca de 80 milhões de células, ou cerca de 90 milhões de células, ou cerca de 10 bilhões de células, ou cerca de 25 bilhões células, em ou cerca de 50 bilhões de células, em ou cerca de 75 bilhões de células, em ou cerca de 90 bilhões de células, ou ar idade definida por quaisquer dois dos valores anteriores), e em alguns casos em ou cerca de 100 milhões de células a ou cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, em ou cerca de 120 milhões de células, em ou cerca de 250 milhões de células, em ou cerca de 350 milhões de células, em ou cerca de 450 milhões de células, em ou cerca de 650 milhões de células, em ou cerca de 800 milhões de células, em ou cerca de 900 milhões de células, em ou cerca de 3 bilhões de células, em ou cerca de 30 bilhões de células, em ou cerca de 45 bilhões de células) ou qualquer valor entre esses intervalos e/ou tal número de células por quilograma de peso corporal do indivíduo. Em algumas modalidades, no contexto de células geneticamente modificadas compreendendo as moléculas de ligação, um indivíduo é administrado em ou cerca de 10 milhões de células, em ou cerca de 100 milhões de células, em ou cerca de 1 bilhão de células, em ou cerca de 10 bilhões de células, em ou cerca de 100 bilhões de células, ou qualquer valor entre essas faixas e/ou por quilograma de

peso corporal. Novamente, as dosagens podem variar dependendo dos atributos específicos da doença ou distúrbio e/ou paciente e/ou outros tratamentos.

[00463] As dosagens podem variar dependendo dos atributos específicos da doença ou distúrbio e/ou paciente e/ou outros tratamentos. Em algumas modalidades, tais valores referem-se a números de células de expressão de receptores recombinantes.

[00464] Em algumas modalidades, por exemplo, quando o indivíduo é um ser humano, a dose inclui menos do que cerca de 2×10^{11} células de expressão de o receptor recombinante total (por exemplo, TCR), por exemplo, na faixa de ou cerca de 1×10^{6} a ou cerca de $1,5 \times 10^{11}$ no total de tais células, como em ou cerca de 1×10^{7}, 3×10^{7}, 1×10^{8}, 5×10^{8}, 1×10^{9}, 1×10^{10}, 5×10^{10}, 1×10^{11}, $1,25 \times 10^{11}$ no total tais células, ou o intervalo entre quaisquer dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, por exemplo, quando o indivíduo é um ser humano, a dose inclui mais do que ou cerca de 1 x 107 células expressando o receptor recombinante total (por exemplo, TCR), e menos do que ou cerca de 1×10^{11} receptores recombinantes totais (por exemplo, células de expressão de TCR, por exemplo, na faixa de ou cerca de 1×10^{7} a ou cerca de 1×10^{11} de tais células, tais como em ou cerca de 5×10^{7}, 1×10^{8}, 5×10^{8}, 1×10^{9}, 1×10^{10}, 5×10^{10}, $7,5 \times 10^{10}$, 1×10^{11} no total de tais células ou o intervalo entre quaisquer dois dos valores anteriores.

[00465] Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende de ou cerca de 1×10^{6} a ou cerca de 2×10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1×10^{6} a ou cerca de $1,5 \times 10^{11}$ células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1×10^{6} a ou cerca de 1×10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1×10^{6} a ou cerca de 5×10^{10} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1×10^{6} a ou cerca de 1×10^{10} células de expres-

são de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 1 x 10^9 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 5 x 108 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 1 x 108 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 5 x 10^7 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 1 x 10^7 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 5 x 10^6 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 2,5 x 10^6 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 2 x 10^6 células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 2 x 10^6 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 2,5 x 10^6 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 5 x 10^6 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^7 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 3 x 10^7 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 108 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 5 x 108 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^9 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^{10} a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 5 x 10^{10} a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1 x 10^6 a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, de ou cerca de 1,5 x 10^{10} a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR totais. Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende de ou cerca de 1 x 10^7 a ou cerca de 1 x 10^{11} células de expressão de TCR totais, tal como de ou cerca de 1 x 10^9 a ou cerca de 1 x 10^{10} células de expressão de TCR totais.

[00466] Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende pelo menos a ou cerca de 2 x 10^{11} células de

expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1.75 x 10^{11} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1,5 x 10^{11} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1,25 x 10^{11} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1 x 10^{11} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 7,5 x 10^{10} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 5 x 10^{10} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 2,5 x 10^{10} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1 x 10^{10} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 5 x 10^{9} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1 x 10^{9} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 5 x 108 células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 6 x 10^{7} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 3 x 10^{7} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1 x 10^{7} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 5 x 10^{6} células de expressão de TCR, pelo menos a ou cerca de 1 x 10^{6} células de expressão de TCR.

[00467] Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende a ou cerca de 2 x 10^{11} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1.75 x 10^{11} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1,5 x 10^{11} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1,25 x 10^{11} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1 x 10^{11} células de expressão de TCR, a ou cerca de 7,5 x 10^{10} células de expressão de TCR, a ou cerca de 5 x 10^{10} células de expressão de TCR, a ou cerca de 2,5 x 10^{10} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1 x 10^{10} células de expressão de TCR, a ou cerca de 5 x 10^{9} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1 x 10^{9} células de expressão de TCR, a ou cerca de 5 x 108 células de expressão de TCR a ou cerca de 1 x 10^{8} células de expressão de TCR, a ou cerca de 5 x 10^{7} células de expressão de TCR, a ou cerca de 3 x 10^{7} células de expressão de TCR, a ou cerca de 1 x 10^{7} células de expressão de TCR, a ou cerca de 5 x

10^6 células de expressão de TCR, a ou cerca de 1 x 10^6 células de expressão de TCR.

[00468] Em algumas modalidades, a dose de células, por exemplo, células T que expressam o receptor recombinante (por exemplo, células de expressão de TCR), é administrada ao indivíduo como uma dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais. Em algumas modalidades, o indivíduo recebe uma ou mais doses.

[00469] Em algumas modalidades, as moléculas ou células de ligação são administradas como parte de um tratamento de combinação, tal como simultaneamente ou sequencialmente com, em qualquer ordem, outra intervenção terapêutica, tal como outro TCR, anticorpo ou célula ou receptor modificado ou agente, tal como um agente citotóxico ou terapêutico.

[00470] As células ou anticorpos em algumas modalidades são coadministrados com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou em conexão com outra intervenção terapêutica, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Em alguns contextos, as células são coadministradas com outra terapia suficientemente próxima no tempo de modo que as populações de células aumentem o efeito de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou vice-versa. Em algumas modalidades, as células ou anticorpos são administrados antes de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, as células ou anticorpos são administrados após um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

[00471] Uma vez que as células são administradas a um mamífero (por exemplo, um humano), a atividade biológica das populações de células modificadas e/ou moléculas de ligação em alguns aspectos é medida por qualquer um de uma série de métodos conhecidos. Os parâmetros para avaliar incluem a ligação específica de uma célula T

modificada ou natural ou outra célula imune ao antígeno, *in vivo*, por exemplo, por imagem, ou *ex vivo*, por exemplo, por ELISA ou citometria de fluxo. Em certas modalidades, a capacidade das células modificadas de destruir células-alvo pode ser medida usando qualquer método adequado conhecido na técnica, tal como ensaios de citotoxicidade descritos em, por exemplo, Kochenderfer *et al.*, J. Immunotherapy, 32 (7): 689-702 (2009) e Herman *et al.* J. Immunological Methods, 285 (1): 25 - 40 (2004). Em certas modalidades, a atividade biológica das células Também pode ser medida pelo ensaio da expressão e/ou secreção de certas citocinas, como CD 107a, IFNγ, IL-2 e TNF. Em alguns aspectos, a atividade biológica é medida avaliando o resultado clínico, como a redução no fardo ou carga tumoral.

[00472] Em certas modalidades, as células modificadas são modificadas de várias maneiras, de modo que sua eficácia terapêutica ou profilática seja aumentada. Por exemplo, os TCRs modificados ou CARs que expressam anticorpos expressos pelas células modificadas em algumas modalidades são conjugados direta ou indiretamente através de um ligante a uma fração de direcionamento. A prática de conjugação de compostos, por exemplo, o TCR ou CAR, para alvejar frações é conhecida na técnica. Veja, por exemplo, wadwa *et al.*, J. Drug Targeting 3:111 (1995) e Patente Norte-americana 5.087.616.

E. Métodos de Diagnóstico e Detecção

[00473] Também são fornecidos métodos envolvendo o uso das moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, TCRs ou fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos e anticorpos e fragmentos de ligação ao antígeno dos mesmos, na detecção de HPV 16, por exemplo, HPV 16 E6 ou HPV 16 E7, por exemplo, em métodos de diagnóstico e/ou prognóstico em associação com uma doença ou condição que expressa o HPV 16. Os métodos em algumas modalidades incluem incubar uma amostra biológica com a molécula de ligação e/ou administrar a

molécula de ligação a um indivíduo. Em certas modalidades, uma amostra biológica inclui uma célula ou tecido, como tumor ou tecido canceroso. Em certa molécula de ligação a uma região ou epítopo de peptídeo de HPV 16, por exemplo, HPV 16 E6 ou E7, e detectar se um complexo é formado entre a molécula de ligação e o epítopo de peptídeo. Tal método pode ser um método *in vitro* ou *in vivo*. Em uma modalidade, uma molécula de ligação anti-HPV 16 é usada para selecionar indivíduos elegíveis para terapia com moléculas de ligação anti-HPV 16 ou células modificadas compreendendo tais moléculas, por exemplo, onde HPV 16, por exemplo, HPV 16 E6 ou E7 é um biomarcador para seleção de pacientes.

[00474] Em algumas modalidades, uma amostra, como uma célula, amostra de tecido, lisado, composição ou outra amostra derivada da mesma é colocada em contato com a molécula de ligação e ligação ou formação de um complexo entre a molécula de ligação e a amostra (por exemplo, região ou epítopo de HPV16 na amostra) é determinado ou detectado. Quando a ligação na amostra de teste é demonstrada ou detectada em comparação com uma célula de referência do mesmo tipo de tecido, pode indicar a presença de uma doença ou condição associada. Em algumas modalidades, a amostra é de tecidos humanos.

[00475] Vários métodos conhecidos na técnica para detectar a ligação ao antígeno da molécula de ligação específica podem ser usados. Os imunoensaios exemplares incluem imunoensaio de polarização de fluorescência (FPIA), imunoensaio de fluorescência (FIA), imunoensaio enzimático (EIA), imunoensaio de inibição nefelométrica (NIA), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e radioimunoensaio (RIA). Uma porção indicadora, ou grupo marcador, pode ser ligado às moléculas de ligação em questão e pode ser selecionado de modo a atender às necessidades de vários usos do método que são frequentemente dita-

dos pela disponibilidade de equipamento de ensaio e procedimentos de imunoensaio compatíveis. Marcadores exemplares incluem radionuclídeos (por exemplo, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S, ^{3}H ou ^{32}P), enzimas (por exemplo, fosfatase alcalina, peroxidase de rábano silvestre, luciferase ou β-glactosidase), porções ou proteínas fluorescentes (por exemplo, fluoresceína, rodamina, ficoeritrina, GFP, ou BFP), ou porções luminescentes (por exemplo, nanopartículas Qdot^{T}M fornecidas pela Quantum Dot corporation, Palo Alto, Califórnia). As técnicas gerais a serem utilizadas na realização dos vários imunoensaios observados acima são conhecidas dos versados na técnica.

[00476] Para fins de diagnóstico, as moléculas de ligação podem ser marcadas com uma porção detectável incluindo, mas não se limitando a radioisótopos, marcadores fluorescentes e vários marcadores enzima-substrato conhecidos na técnica. Métodos de conjugação de marcadores a moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou anticorpos, são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação não precisam ser marcadas e a presença das mesmas pode ser detectada usando um anticorpo marcado que se liga às moléculas de ligação.

[00477] As moléculas de ligação fornecidas em algumas modalidades podem ser empregadas em qualquer método de ensaio conhecido, como ensaios de ligação competitiva, ensaios de sanduíche diretos e indiretos e ensaios de imunoprecipitação. As moléculas de ligação também podem ser usadas para ensaios de diagnóstico *in vivo*, como imagiologia *in vivo*. Geralmente, a molécula de ligação é marcada com um radionuclídeo (tal como ^{111}IN, ^{99}TC, ^{14}C, ^{131}I, ^{125}I ou ^{3}H) de modo que as células ou tecido de interesse possam ser localizados *in vivo* após a administração a um indivíduo. A molécula de ligação também pode ser usada como reagente de manchamento em patologia, por exemplo, usando técnicas conhecidas.

VI. ARTIGOS DE FABRICAÇÃO

[00478] Também são fornecidos artigos de fabricação contendo as moléculas de ligação fornecidas, por exemplo, TCRs, anticorpos e CARs e/ou células modificadas e/ou composições. Os artigos de fabricação podem incluir um recipiente e um rótulo ou encarte da embalagem no recipiente ou associado a ele. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, sacos de solução IV, etc. Os recipientes podem ser formados de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico. O recipiente em algumas modalidades contém uma composição que é por si só ou combinada com outra composição eficaz para tratar, prevenir e/ou diagnosticar a condição. Em algumas modalidades, o contêiner tem uma porta de acesso estéril. Os recipientes exemplares incluem sacos de solução intravenosa, frascos, incluindo aqueles com rolhas perfuráveis por uma agulha para injeção. O rótulo ou encarte da embalagem pode indicar que a composição é usada para tratar a doença ou condição associada ou expressando HPV 16 E6 ou E7. O artigo de fabricação pode incluir (a) um primeiro recipiente com uma composição nele contida, em que a composição inclui o anticorpo ou receptor de antígeno modificado; e (b) um segundo recipiente com uma composição nele contida, em que a composição inclui um outro agente, tal como um agente citotóxico ou de outro modo terapêutico. O artigo de fabricação pode ainda incluir um encarte da embalagem indicando que as composições podem ser usadas para tratar uma condição particular. Alternativamente, ou adicionalmente, o artigo de fabricação pode incluir ainda outro ou o mesmo recipiente que compreende um tampão farmaceuticamente aceitável. Pode ainda incluir outros materiais, tais como outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e/ou seringas.

VII. DEFINIÇÕES

[00479] A menos que definido de outra forma, todos os termos da

técnica, notações e outros termos técnicos e científicos ou terminologia usados neste documento se destinam a ter o mesmo significado que é comumente entendido por alguém versado na técnica ao qual o assunto reivindicado pertence. Em alguns casos, os termos com significados comumente compreendidos são definidos neste documento para maior clareza e/ou para pronta referência, e a inclusão de tais definições neste documento não deve necessariamente ser interpretada como representando uma diferença substancial sobre o que é geralmente entendido na técnica.

[00480] Os termos "polipeptídeo" e "proteína" são usados alternadamente para se referir a um polímero de resíduos de aminoácidos e não estão limitados a um comprimento mínimo. Os polipeptídeos, incluindo os anticorpos fornecidos e cadeias de anticorpos e outros peptídeos, por exemplo, ligantes, podem incluir resíduos de aminoácidos, incluindo resíduos de aminoácidos naturais e/ou não naturais. Os termos também incluem modificações pós-expressão do polipeptídeo, por exemplo, glicosilação, sialilação, acetilação, fosforilação e semelhantes. Em alguns aspectos, os polipeptídeos podem conter modificações em relação a uma sequência nativa ou natural, desde que a proteína mantenha a atividade desejada. Essas modificações podem ser deliberadas, como por meio de mutagênese direcionada ao sítio, ou podem ser acidentais, como por meio de mutações de hospedeiros que produzem as proteínas ou erros devido à amplificação de PCR.

[00481] Um ácido nucleico "isolado" se refere a uma molécula de ácido nucleico que foi separada de um componente de seu ambiente natural. Um ácido nucleico isolado inclui uma molécula de ácido nucleico contida em células que normalmente contêm a molécula de ácido nucleico, mas a molécula de ácido nucleico está presente extracromossomicamente ou em uma localização cromossômica que é dife-

rente de sua localização cromossômica natural.

[00482] "Ácido nucleico isolado que codifica um TCR ou um anticorpo" refere-se a uma ou mais moléculas de ácido nucleico que codificam cadeias alfa ou beta de TCR (ou seus fragmentos) ou cadeias pesadas e leves de anticorpo (ou fragmentos dos mesmos), incluindo tais moléculas de ácido nucleico em um único vetor ou vetores separados, e tais moléculas de ácido nucleico presentes em um ou mais sítios em uma célula hospedeira.

[00483] Os termos “célula hospedeira”, “linhagem celular hospedeira” e “cultura de células hospedeiras” são usados indistintamente e referem-se a células nas quais o ácido nucleico exógeno foi introduzido, incluindo a progênie de tais células. As células hospedeiras incluem "transformantes" e "células Transformadas", que incluem a célula Transformada primária e a progênie derivada dela, independentemente do número de passagens. A progênie pode não ser completamente idêntica em conteúdo de ácido nucleico a uma célula-mãe, mas pode conter mutações. A progênie mutante que tem a mesma função ou atividade biológica como rastreada ou selecionada na célula originalmente transformada está incluída aqui.

[00484] Quando aqui usado, "porcentagem (%) de identidade de sequência de aminoácidos" e "porcentagem de identidade" quando usadas em relação a uma sequência de aminoácidos (sequência de polipeptídeo de referência) são definidas como a porcentagem de resíduos de aminoácidos em uma sequência candidata (por exemplo, o indivíduo ou fragmento) que são idênticos aos resíduos de aminoácidos na sequência de polipeptídeo de referência, após alinhar as sequências e introduzir lacunas, se necessário, para atingir a porcentagem máxima de identidade de sequência e não considerar quaisquer substituições conservadoras como parte da identidade de sequência. O alinhamento para fins de determinação da identidade percentual da

sequência de aminoácidos pode ser alcançado de várias maneiras que estão dentro da experiência na técnica, por exemplo, usando software de computador disponível publicamente, como software BLAST, BLAST-2, ALIGN ou Megalign (DNASTAR). Aqueles versados na técnica podem determinar os parâmetros apropriados para o alinhamento de sequências, incluindo quaisquer algoritmos necessários para atingir o alinhamento máximo ao longo do comprimento total das sequências sendo comparadas.

[00485] Uma substituição de aminoácido pode incluir a substituição de um aminoácido em um polipeptídeo por outro aminoácido. As substituições de aminoácidos podem ser introduzidas em uma molécula de ligação, por exemplo, TCR ou anticorpo, de interesse e os produtos selecionados para uma atividade desejada, por exemplo, ligação de antígeno retida/melhorada, imunogenicidade diminuída ou atividade citolítica melhorada.

[00486] Os aminoácidos geralmente podem ser agrupados de acordo com as seguintes propriedades comuns da cadeia lateral:

(1) hidrofóbica: norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) hidrofílica neutro: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) ácida: Asp, Glu;

(4) básica: His, Lys, Arg;

(5) resíduos que influenciam a orientação da cadeia: Gly, Pro;

(6) aromática: Trp, Tyr, Phe.

[00487] Em algumas modalidades, as substituições conservadoras podem envolver a troca de um membro de uma dessas classes por outro membro da mesma classe. Em algumas modalidades, as substituições não conservadoras de aminoácidos podem envolver a troca de um membro de uma dessas classes por outra classe.

[00488] O termo "vetor", quando aqui usado, refere-se a uma molé-

cula de ácido nucleico capaz de propagar outro ácido nucleico ao qual está ligada. O termo inclui o vetor como uma estrutura de ácido nucleico autorreplicante, bem como o vetor incorporado no genoma de uma célula hospedeira na qual foi introduzido. Certos vetores são capazes de direcionar a expressão de ácidos nucleicos aos quais estão operacionalmente ligados. Esses vetores são aqui referidos como "vetores de expressão".

[00489] O termo "encarte da embalagem" é usado para se referir a instruções normalmente incluídas em embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informações sobre as indicações, uso, dosagem, administração, terapia combinada, contraindicações e/ou advertências relativas ao uso de tais produtos terapêuticos.

[00490] Quando aqui usado, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente o contrário. Por exemplo, “um” ou “uma” significa “pelo menos um” ou “um ou mais”. Entende-se que os aspectos e variações aqui descritos incluem "consistindo" e/ou "consistindo essencialmente em" aspectos e variações.

[00491] Ao longo desta descrição, vários aspectos do assunto reivindicado são apresentados em um formato de faixa. Deve ser entendido que a descrição em formato de faixa é meramente por conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível no escopo do assunto reivindicado. Consequentemente, a descrição de uma faixa deve ser considerada como tendo descrito especificamente todas as subfaixas possíveis bem como valores numéricos individuais dentro dessa faixa. Por exemplo, onde uma faixa de valores é fornecida, entende-se que cada valor intermediário, entre o limite superior e inferior dessa faixa e qualquer outro valor declarado ou intermediário nessa faixa declarada, está englobado dentro do assunto reivindicado. Os limites superior e inferior dessas faixas menores podem

ser independentemente incluídos nas faixas menores e também são abrangidos dentro do assunto reivindicado, submetido a qualquer limite especificamente excluído na faixa declarada. Quando a faixa declarada inclui um ou ambos os limites, faixas excluindo um ou ambos os limites incluídos também estão incluídas no assunto reivindicado. Isso se aplica independentemente da amplitude da faixa.

[00492] O termo "cerca de", quando aqui usado, refere-se à faixa de erro usual para o respectivo valor prontamente conhecido por alguém versado neste campo técnico. A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro aqui inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a esse valor ou parâmetro *per se*. Por exemplo, a descrição referente a “cerca de X” inclui a descrição de “X”.

[00493] Quando aqui usado, uma composição refere-se a qualquer mistura de dois ou mais produtos, substâncias ou compostos, incluindo células. Pode ser uma solução, uma suspensão, líquido, pó, uma pasta, aquosa, não aquosa ou qualquer combinação dos mesmos.

[00494] Quando aqui usado, uma declaração de que uma célula ou população de células é "positiva" para um marcador particular refere-se à presença detectável na ou na célula de um marcador particular, tipicamente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo se refere à presença de expressão de superfície detectada por citometria de fluxo, por exemplo, por coloração com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e detecção do referido anticorpo, em que a coloração é detectável por citometria de fluxo em um nível substancialmente acima da coloração detectada realizando o mesmo procedimento com um controle compatível com isotipo sob condições idênticas de outra forma e/ou em um nível substancialmente semelhante ao da célula conhecida como positiva para o marcador e/ou em um nível substancialmente mais alto do que para uma célula conhecida como negativa para o marcador.

[00495] Quando aqui usado, uma declaração de que uma célula ou população de células é "negativa" para um marcador particular refere-se à ausência de presença detectável substancial em ou na célula de um marcador particular, tipicamente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo se refere à ausência de expressão de superfície detectada por citometria de fluxo, por exemplo, por coloração com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e detecção do referido anticorpo, em que a coloração não é detectada por citometria de fluxo em um nível substancialmente acima da coloração detectada realizando o mesmo procedimento com um controle compatível com isotipo sob condições idênticas de outra forma e/ou em um nível substancialmente inferior ao da célula conhecida como positiva para o marcador e/ou em um nível substancialmente semelhante ao de uma célula conhecida como negativa para o marcador.

VIII. MODALIDADES EXEMPLARES

[00496] Entre as modalidades fornecidas estão:

1. Um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 %

de identidade de sequência com a mesma.

2. Um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

3. O receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 1 ou modalidade 2, em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; ou

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 103, 126 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

4. Um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 3, em que:

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 180 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 206, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90,5 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 114 ou 137, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 157, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 98,5 %, ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 88, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 99,5 % de identidade de sequência com a mesma.

5. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 4, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo do peptídeo é ou compreende E7 (11 - 19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

6. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 5, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cance-

rosa alvo, opcionalmente em que a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16, opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

7. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 7, em que a célula cancerosa alvo expressa um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11 - 19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

8. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 7, em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221; e/ou

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232.

9. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1 - 8, em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 50, 80, 106, 129, 150, 172, 198 ou 224; e/ou

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de

aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 63, 91, 115, 138, 158, 183, 209 ou 235.

10. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 9, em que a região Vα compreende:

uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 48, 78, 104, 127, 170, 196 ou 222; e/ou

uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 49, 79, 105, 128, 171, 197 ou 223.

11. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo da modalidade 9 ou modalidade 10, em que a região Vβ compreende:

uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 61, 89, 181, 207 ou 233; e/ou

uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 62, 90, 182, 208 ou 234.

12. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 11, em que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 78, 79 e 80, respectivamente, e a região Vβ compreende uma

CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 91, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 104, 105 e 106, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 115, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 129, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 138, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 150, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 158, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 170, 171 e 172, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 181, 182 e 183, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as se-

quências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente; ou

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

13. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 10, em que:

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99,5 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98,5 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90,5 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %,ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

14. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 12, em que:

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de ami-

noácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente; ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente.

15. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 14, em que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63; e/ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

16. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 14, em que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as se-

quências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente; e/ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente.

17. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 14, em que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente; e/ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente.

18. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 17, em que a cadeia alfa compreende ainda uma região alfa constante (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região beta constante (Cβ).

19. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 18, em que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo.

20. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 18, em que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas.

21. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 18-20, em que as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

22. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

de acordo com qualquer uma das modalidades 18, 19 e 21, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

23. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 18, 19, 21 e 22, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 44, 74, 100, 123, 146, 166, 192 ou 218, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 57, 85, 111, 134, 154, 177, 203 ou 229, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com ela ; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 44 e 57, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 74 e 85, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 100 e 111, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 123 e 134, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 146 e 154, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 166 e 177, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 192 e 202, respectivamente; ou as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de

SEQ ID NOS: 218 e 229, respectivamente.

24. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 18, 20 e 21, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

25. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 18, 20 e 21, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

26. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 21 - 25, em que a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína.

27. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 21 - 26, em que a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com a numeração apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em um posição correspondente à posição 49 com numeração conforme apresentado em SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente

à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

28. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 18, 20, 21 e 24 - 27, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 56, 84, 110, 133, 153, 176, 202 ou 228, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com ela ; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 73 e 84, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 99 e 110, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 122 e 133, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 145 e 153, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 165 e 176, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 191 e 202, respectivamente; ou as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 228, respectivamente.

29. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 18, 20, 21, 23 e 25 - 27, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217,

ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 359, 370, 371, 372, 373, 374, 375 ou 376, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 73 e 370, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 99 e 371, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 122 e 372, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 145 e 373, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 165 e 374, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 191 e 375, respectivamente; ou as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente.

30. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 29, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

(i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 44 e 57, respectivamente;

(ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 43 e SEQ ID NO: 56, respectivamente; ou

(iii) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %,

99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

31. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 30, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente, em que a cadeia alfa compreende uma CDR -1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

32. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 31, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente.

33. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 31, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente.

34. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 29, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

(i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 192 e 203, respectivamente;

(ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 202, respectivamente; ou

(iii) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente.

35. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 29 e 34, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 375.

36. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 29, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

(i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 218 e 229, respectivamente;

(ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 217 e SEQ ID NO: 228,

respectivamente; ou

(iii) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

37. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 29 e 36, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente.

38. Um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a

mesma.

39. Um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

40. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 38 ou modalidade 39, em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma qualquer uma das SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

41. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 38-40, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo

de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E6 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo do peptídeo é ou compreende E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268).

42. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 38-41, em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e/ou

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258.

43. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 42, em que a região Vα compreende:

uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e/ou

uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247.

44. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 42 ou modalidade 43, em que a região Vβ compreende:

uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258; e/ou

uma região de determinação de complementaridade 2

(CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258.

45. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 38-44, em que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250; e/ou

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261.

46. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 38-45, em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 247; e/ou

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respecti-

vamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 258.

47. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 38-46, em que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente.

48. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 38-47, em que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

49. O TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 38-48, em que: as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente.

50. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 38-49, em que a cadeia alfa compreende ainda uma região alfa constante (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região beta constante (Cβ).

51. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 50, em que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo.

52. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 50, em que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes

humanas.

53. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 50-52, em que as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

54. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 50, 51 e 53, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

55. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 50, 51, 53 e 54, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 244, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 255, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 244 e 255, respectivamente.

56. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 50, 52 e 53, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

57. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 50, 52 e 53, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

58. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 53 - 57, em que a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína.

59. O TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 53 - 58, a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição correspondendo à posição 49 com a numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região

Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

60. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 38-59, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 243, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 254, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 243 e 254, respectivamente.

61. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 38-59, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 243, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 377, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmen-

te em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 243 e 377, respectivamente.

62. Um receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma de SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

63. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma de SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a

mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

64. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 62 ou modalidade 63, em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

65. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 62 - 64, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo, opcionalmente em que a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16 e/ou opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

66. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 62 - 65, em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9; e/ou

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 27, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24.

67. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 66, em que a região Vα compreende:

uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 10 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9; e/ou

uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9.

68. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno da modalidade 66 ou modalidade 67, em que a região Vβ compreende:

uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24; e/ou

uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24.

69. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 68, em que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 10; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma se-

quência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12; e/ou

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 27.

70. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 69, em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 9; e/ou

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 24.

71. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 70, em que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências

de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente.

72. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 71, em que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 9 e 24, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

73. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 72, em que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 9 e 24, respectivamente.

74. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 73, em que a cadeia alfa compreende ainda uma região alfa constante (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região beta constante (Cβ).

75. O TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno, da modalidade 74, em que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo.

76. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, da modalidade 74, em que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas.

77. O TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 74 - 76, em que as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

78. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 74, 75 e 77, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos

que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

79. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 74, 75, 77 e 78, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 6, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 21, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 6 e 21, respectivamente.

80. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 74, 76 e 77, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

81. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 74, 76 e 77, em que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

82. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 77-81, em que a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo não cisteína por um resíduo de cisteína.

83. O TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 81 - 88, a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição correspondendo à posição 49 com a numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

84. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 83, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 5, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em

SEQ ID NOS: 20, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 5e 20, respectivamente.

85. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 62 - 83, em que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 5, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 369, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 5 e 369, respectivamente.

86. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 85, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que foi otimizada por códons.

87. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo,

de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 86, em que a cadeia alfa e/ou beta compreende ainda um peptídeo de sinal.

88. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 87, que é isolado ou purificado ou é recombinante.

89. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 88, que é humano.

90. O TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 89, que é monoclonal.

91. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 90, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é de cadeia simples.

92. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 91, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende duas cadeias.

93. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das modalidades 1 - 92, em que a especificidade do antígeno é pelo menos parcialmente independente de CD8.

94. O TCR ou fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 7-37 e 41 - 61, em que a molécula de MHC é uma molécula HLA-A2.

95. Molécula de ácido nucleico que codifica o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno de qualquer uma das modalidades 1 - 94, ou uma cadeia alfa ou beta do mesmo.

96. A molécula de ácido nucleico da modalidade 95, em que a sequência de nucleotídeos é otimizada por códons.

97. A molécula de ácido nucleico da modalidade 95 ou modalidade 96, em que a sequência de nucleotídeos que codifica a ca-

deia alfa e a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta são separadas por uma sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma.

98. Molécula de ácido nucleico, de acordo com a modalidade 97, em que o peptídeo que causa o salto do ribossoma é um peptídeo P2A ou T2A e/ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 32 ou 302.

99. O ácido nucleico de qualquer uma das modalidades 95 - 98, em que o ácido nucleico é sintético.

100. O ácido nucleico de qualquer uma das modalidades 95 - 99, em que o ácido nucleico é cDNA.

101. Um vetor que compreende o ácido nucleico de qualquer uma das modalidades 95 - 100.

102. O vetor da modalidade 101, em que o vetor é um vetor de expressão.

103. O vetor da modalidade 101 ou modalidade 102, em que o vetor é um vetor viral.

104. O vetor, de acordo com a modalidade 103, em que o vetor viral é um vetor retroviral.

105. O vetor da modalidade 103 ou modalidade 104, em que o vetor viral é um vetor lentiviral.

106. O vetor da modalidade 105, em que o vetor lentiviral é derivado de HIV-1.

107. Uma célula modificada que compreende a molécula de ácido nucleico de qualquer uma das modalidades 95 - 100 ou vetor de qualquer uma das modalidades 101 - 106.

108. Uma célula modificada, que compreende o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo de qualquer uma das modalidades 1 - 94.

109. A célula modificada da modalidade 107 ou modalidade

108, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é heterólogo para a célula.

110. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-109, em que a célula modificada é uma linhagem celular.

111. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-110, em que a célula modificada é uma célula primária obtida de um indivíduo.

112. A célula modificada, de acordo com a modalidade 111, em que o indivíduo é um indivíduo mamífero.

113. A célula modificada da modalidade 111 ou modalidade 112, em que o indivíduo é um humano.

114. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 111 - 113, em que a célula modificada é uma célula T.

115. A célula modificada da modalidade 114, em que a célula T é CD8+.

116. A célula modificada da modalidade 114, em que a célula T é CD4+.

117. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-116, em que:

a) o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região constante alfa humana (Cα) e uma região constante beta humana (Cβ) e a célula modificada compreende ou expressa um TCR humano endógeno;

b) a célula modificada compreende ou expressa uma proteína de cadeia alfa de TCR humana endógena e/ou uma proteína de cadeia beta de TCR endógena; e/ou

c) a célula modificada compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica uma cadeia alfa de TCR humana endógena completa e/ou uma cadeia beta de TCR humana endógena completa.

118. A célula modificada de qualquer uma das modalidades

107-117, em que a região Vα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63

119. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-118, em que a região Vα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 47 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 60, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

120. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-119, em que as regiões Vα e Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

121. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-120, em que:

a região Cα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo

menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

122. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 107-121, que compreende uma ruptura genética de um gene da constante alfa do receptor de células T (*TRAC*) e/ou um gene da constante beta do receptor de células T (*TRBC*).

123. A célula modificada, de acordo com a modalidade 122, em que o gene da TRBC é um ou ambos de um gene da constante beta 1 do receptor de células T (*TRBC1*) ou da constante beta 2 do receptor de células T (*TRBC2*).

124. Um método para produzir uma célula de qualquer uma das modalidades 107-123, que compreende a introdução de um vetor de qualquer uma das modalidades 84 - 89 em uma célula *in vitro* ou *ex vivo*.

125. O método, de acordo com a modalidade 124, em que o vetor é um vetor viral e a introdução é realizada por transdução.

126. O método da modalidade 124 ou modalidade 125, que compreende ainda a introdução na célula de um ou mais agentes, em que cada um dos um ou mais agentes é independentemente capaz de induzir uma ruptura genética de um gene da constante alfa do receptor de células T (*TRAC*) e/ou um gene da constante beta do receptor de células T (*TRBC*).

127. O método, de acordo com qualquer modalidade 126, em que um ou mais agentes capazes de induzir uma ruptura genética compreende uma proteína de ligação ao DNA ou ácido nucleico de ligação ao DNA que se liga ou hibridiza especificamente com o sítio alvo.

128. O método, de acordo com a modalidade 127, em que um ou mais agentes capazes de induzir uma ruptura genética compreendem (a) uma proteína de fusão que compreende uma proteína de direcionamento de DNA e uma nuclease ou (b) uma nuclease guiada

por RNA.

129. O método, de acordo com a modalidade 128, em que a proteína de direcionamento de DNA ou nuclease guiada por RNA compreende uma proteína dedo de zinco (ZFP), uma proteína TAL ou uma nuclease associada ao ácido nucleico palindrômico curto regularmente interespaçado agrupado (CRISPR) (Cas) específica para um sítio alvo dentro do gene de *TRAC* e/ou *TRBC*.

130. O método, de acordo com a modalidade 129, em que o um ou mais agentes compreende uma nuclease de dedo de zinco (ZFN), uma nuclease efetora TAL (TALEN) ou uma combinação CRISPR-Cas9 que se liga especificamente a, reconhece ou hibridiza com o sítio alvo.

131. O método, de acordo com a modalidade 129 ou modalidade 130, em que cada um de um ou mais agentes compreende um RNA guia (gRNA) com um domínio de direcionamento que é complementar a pelo menos um sítio alvo.

132. O método, de acordo com a modalidade 131, em que o um ou mais agentes é introduzido como um complexo de ribonucleoproteína (RNP) compreendendo o gRNA e uma proteína Cas9.

133. O método, de acordo com a modalidade 132, em que a RNP é introduzida por meio de eletroporação, pistola de partículas, transfecção de fosfato de cálcio, compressão ou aperto de células.

134. O método da modalidade 132 ou modalidade 133, em que a RNP é introduzida por meio de eletroporação.

135. O método, de acordo com a modalidade 131, em que o um ou mais agentes é introduzido como um ou mais polinucleotídeos que codificam o gRNA e/ou uma proteína Cas9.

136. Uma célula modificada, que compreende um TCR humano recombinante que compreende uma região constante alfa humana (Cα) e uma região constante beta humana (Cβ), e a célula modi-

ficada compreende ou expressa um TCR humano endógeno.

137. A célula modificada da modalidade 136, em que o TCR humano recombinante compreende uma região Vα que compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e uma região Vβ que compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

138. A célula modificada da modalidade 136 ou modalidade 137, em que o TCR humano recombinante compreende uma região Vα que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 47 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e uma região Vβ que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 60, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

139. A célula modificada de qualquer uma das modalidades 136 - 138, em que o TCR humano recombinante compreende uma região Vα e uma região Vβ compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

140. A célula modificada, de acordo com qualquer uma das modalidades 136 - 139, em que o TCR humano recombinante compreende uma região Cα que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou uma região Cβ que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

141. Um método para produzir a célula modificada de qualquer uma das modalidades 107 - 123 e 136 - 140, que compreende a introdução de um vetor de qualquer uma das modalidades 108 - 113 em uma célula *in vitro* ou *ex vivo*.

142. O método, de acordo com a modalidade 141, em que o vetor é um vetor viral e a introdução é realizada por transdução.

143. Uma composição que compreende células modificadas de qualquer uma das modalidades 107 - 123 e 136 - 140.

144. A composição da modalidade 143, em que as células modificadas compreendem células T CD4+ e/ou CD8+.

145. A composição da modalidade 144 ou modalidade 145, em que as células modificadas compreendem células T CD4+ e CD8+.

146. Uma composição que compreende uma célula CD8+ modificada da modalidade 115 e uma célula CD4+ modificada da modalidade 116.

147. A composição de qualquer uma das modalidades 143 - 146, em que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de uma molécula de MHC que é pelo menos parcialmente independente de CD8.

148. A composição de qualquer uma das modalidades 143 - 147, em que a célula CD8+ e a célula CD4+ são modificadas com o mesmo TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e/ou são cada uma modificada com um TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga a ou reconhece o mesmo epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de uma molécula de MHC.

149. A composição de qualquer uma das modalidades 143 - 148, que compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.

150. Um método de tratamento, que compreende a admi-

nistração da célula modificada de qualquer uma das modalidades 107 - 123 e 136 - 140 a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV.

151. Um método de tratamento, que compreende a administração da composição de qualquer uma das modalidades 143 - 149 a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV.

152. O método, de acordo com a modalidade 150 ou modalidade 151, em que a doença ou distúrbio está associado ao HPV16.

153. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades 150 - 152, em que a doença ou distúrbio é câncer.

154. Um método de tratamento, que compreende a administração da célula modificada de qualquer uma das modalidades 107 - 123 e 136 - 140 a um indivíduo com câncer.

155. Um método de tratamento, que compreende a administração da composição de qualquer uma das modalidades 143 - 149 a um indivíduo com câncer.

156. O método, de acordo com qualquer uma das modalidades 151 - 155, em que o indivíduo é um humano.

157. Uma composição de qualquer uma das modalidades 143 – 149, para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao HPV em um indivíduo.

158. Uso de uma composição de qualquer uma das modalidades 143 - 149 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao HPV em um indivíduo.

159. A composição da modalidade 157 ou uso da modalidade 158, em que a doença ou distúrbio está associado ao HPV16.

160. A composição ou uso de qualquer uma das modalidades 157-159, em que a doença ou distúrbio é câncer.

161. Uma composição de qualquer uma das modalidades

143 – 149, para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo.

162. Uso de uma composição de qualquer uma das modalidades 143 – 149, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer em um indivíduo.

163. A composição ou uso de qualquer uma das modalidades 157-162, em que o indivíduo é um humano.

IX. EXEMPLOS

[00497] Os exemplos seguintes são incluídos apenas para fins ilustrativos e não pretendem limitar o escopo da invenção.

Exemplo 1: Rastreamento e Seleção de Receptores de Célula T Específicos para Epítopos de HPV-16 E6 e E7 de Doadores

[00498] Um processo de rastreamento usando células dendríticas e T autólogas foi realizado para gerar receptores de células T específicos para antígenos (TCRs) que se ligaram especificamente ao peptídeo do vírus do papiloma humano 16 (HPV16) E6 (29-38) ou E7 (11 - 19) apresentado nas moléculas MHC-I e sobreviveram e/ou foram enriquecidas ao longo do tempo, após vários ciclos de estimulação com antígeno. As linhagens de células T clonais foram geradas e avaliadas quanto à ligação a tetrâmeros de peptídeo-MHC e atividade citolítica. As sequências de cadeias alfa e beta de TCR pareadas individuais em linhagens de células T clonais com atividade de ligação ou funcional observada foram, então, determinadas em uma base de célula única, usando sequenciamento de TCR pareado de alta produtividade.

A. Geração e clonagem de células T específicas de HPV humanas e TCRs

[00499] Resumidamente, as células apresentadoras de antígeno pulsadas com peptídeo foram geradas a partir de células mononucleares de sangue periférico (PBMCs). Especificamente, HLA:A02:01APCs pulsados com peptídeo foram gerados com o peptídeo de HPV 16 E6 (29-38) (TIHDIILECV; SEQ ID NO: 268) ou E7 (11 - 19) (YMLDLQPET;

SEQ ID NO: 271). Células T CD8+ autólogas de doadores humanos normais (ou, no caso de TCR identificado designado TCR 56 e TCR 65, doadores com câncer de cabeça e pescoço HPV+) foram incubadas em múltiplos ciclos com as células pulsadas com peptídeo, e as seleções foram realizadas com base na ligação a tetrâmeros de MHC autólogos carregados com peptídeo. Geralmente, as células foram submetidas a dois ciclos de estimulação, na presença de células pulsadas com peptídeo (com uma concentração de peptídeo de 100 ng/mL mantida ao longo dos dois ciclos).

[00500] Após os dois ciclos de estimulação, as células foram classificadas por citometria de fluxo em populações positivas e negativas, respectivamente, para ligação a tetrâmeros de peptídeo-MHC contendo o tetrâmero apropriado. Após as estimulações repetidas, as populações de células com coloração positiva para tetrâmeros de MHC autólogos carregados com peptídeo foram identificadas por citometria de fluxo.

B. Determinação de Sequências

[00501] As populações de células selecionadas acima com base na ligação de tetrâmero foram submetidas a sequenciamento de célula única de alta produtividade para pares de cadeias alfa e beta de TCR. A sequenciação de TCR de célula única de alta produtividade foi realizada como geralmente descrito em pedidos de Patente PCT publicados, números de publicação WO2012/048340, WO2012/048341 e WO2016/044227. Os métodos de sequenciamento empregaram gotículas de uma célula única e códigos de barras de amostra e moleculares, para identificar pares individuais de sequências de cadeia alfa e beta de TCR em um nível de célula única, para cada um de um grande número (por exemplo, milhões) de células únicas presentes em uma única composição de partida e para avaliar a abundância de cada par de TCR em várias populações avaliadas. A capacidade de identificar e

quantificar pares de TCR em um nível de célula única permitiu a avaliação da frequência de cada um dos vários pares de TCR em cada uma das frações individuais positivas e negativas e para avaliar o enriquecimento e a persistência de TCRs ao longo de vários ciclos de estimulação de antígeno. Os pares de TCR identificados neste ensaio foram selecionados com base na sua presença nas frações de ligação ao peptídeo após os ciclos 2 e 3, maior abundância nas frações positivas versus negativas em cada uma desses ciclos e enriquecimento ao longo do tempo após múltiplos ciclos de exposição ao antígeno.

[00502] As sequências de nucleotídeos que codificam a cadeia beta e a cadeia alfa, respectivamente, dos TCRs clonados, foram separadas por uma sequência que codifica um polipeptídeo P2A e inseridas em um vetor, por exemplo, vetor lentiviral, que foi usado para expressar a cadeia de TCR em linhagens de células T e células T primárias usando os métodos padrão. Os TCRs foram clonados para conter uma região constante de camundongo contendo uma cisteína adicionada nas cadeias alfa e beta para criar uma ligação dissulfeto modificada. A ligação dissulfeto não nativa foi promovida pela modificação das cadeias de TCR no resíduo 48 na região Cα de Thr para Cys e o resíduo 57 da região Cβ de Ser para Cys (veja, Kuball et al. (2007) Blood, 109:2331-2338). Os construtos lentivirais também continham sequências que codificam um receptor truncado como um marcador substituto para transdução e expressão, separadas das sequências de codificação de TCR recombinantes por uma sequência que codifica uma sequência de salto do ribossoma T2A.

C. Avaliação Funcional de Células Transduzidas com Receptores de Células T

[00503] As células T CD4+ e CD8+ primárias foram transduzidas com uma partícula de vetor lentiviral que codifica TCRs selecionados. Essas células T transduzidas foram avaliadas quanto à atividade fun-

cional, como a capacidade de se ligar especificamente ao antígeno e exibir atividade lítica em resposta às células que expressam o peptídeo:MHC.

[00504] As células T CD8+ e CD4+ foram isoladas de doadores humanos normais e foram estimuladas com reagente anti-CD3/anti-CD28 e, em seguida, foram transduzidas com uma preparação lentiviral que codifica vários TCRs, ou foram submetidas a um controle de transdução simulada (células Tratadas sob as mesmas condições utilizadas para a transdução lentiviral, poroém, sem adição de lentivírus). Seguinte à transdução, as células foram cultivadas em meio contendo soro humano e citocinas.

[00505] Após a transdução, as células foram avaliadas por citometria de fluxo para coloração com um anticorpo que reconheceu o marcador substituto, um anticorpo anti-CD8 e um complexo de peptídeo de HPV 16 E6(29-38) ou HPV16 E7(11-19)-tetrâmero de MHC. As células que expressam um TCR de referência conhecido por se ligar a um TCR específico de E6(29-38) exemplar ou de E7(11-19) exemplar também foram avaliadas neste estudo (descrito na Publicação PCT Internacional No. WO 2015/184228). O TCR de referência contém uma região constante do camundongo.

[00506] As células T primárias transduzidas por TCR, incluindo controles de referência, também foram avaliadas quanto à sua capacidade de lisar células-alvo de uma maneira específica para o antígeno usando uma linhagem de células cancerosas de expressão de antígeno. As células T transduzidas por TCR foram incubadas com a linhagem de células de carcinoma de células escamosas UPCI:SCC152 (ATCC® CRL-3240™) em várias relações efetor:alvo (E:T) incluindo 10:1, 5:1 e 2,5:1. Culturas com células-alvo que não expressaram um TCR com atividade citolítica (“Neg”) foram utilizadas como controles negativos. As células T que expressam TCR49, um TCR específico de E7(11-19),

também foram testadas. As células SCC152 alvo foram marcadas com NucLight Red (NLR) para permitir seu rastreamento por microscopia. A atividade citolítica foi avaliada medindo a perda de células-alvo viáveis ao longo de um período de dois dias por cerca de 48 a 72 horas, conforme determinado pelo sinal fluorescente vermelho (usando o IncuCyte® Live Cell Analysis System, Essen Bioscience). A atividade citolítica contra células-alvo SCC152 de células T transduzidas por TCR exemplares na relação E:T de 10:1 é mostrada na **FIG. 1**. A atividade citolítica de células T de expressão de TCR 57 em cada uma das relações E:T avaliadas, 10:1 (alta), 5:1 (média) e 2,5:1 (baixa) em comparação com um TCR de referência conhecido por ligar o mesmo epítopo de peptídeo é mostrada na FIG. 2. Como mostrado, as células T de expressão de TCR 57 exibiram atividade citolítica substancial mesmo na relação E:T mais baixa avaliada.

[00507] Os resultados dos estudos de atividade de ligação e citolítica para TCRs identificados exemplares estão resumidos na **Tabela E1**. As colunas 3 e 4 apresentam a porcentagem de células CD8+ e células CD8- (células CD4+) positivas para coloração com tetrâmero específico para E7(11-19) em citometria de fluxo. As colunas 5 e 6 apresentam a porcentagem de células CD8+ e células CD8- (células CD4+) positivas para coloração com tetrâmero específico para E6(29-38) em citometria de fluxo. Como mostrado, o TCR 57 exibiu ligação independente de CD8-. A coluna 7 da tabela resume a atividade de ligação ao peptídeo relevante das colunas 3 - 6, indicando a capacidade dos TCRs expressos por células T primárias para se ligarem especificamente ao peptídeo no contexto de HLA:A02:01. Como mostrado na Coluna 8, quatro células T de expressão de TCR (TCR 56, TCR 57, TCR63 e TCR64), e as células T de expressão de TCR de controle de referência, foram observadas para exibir atividade lítica contra células-alvo apresentando o peptídeo derivado de HPV16 relevante no contex-

to de HLA-A02:01. De interesse, a atividade lítica neste ensaio foi observada para células de expressão de TCR que não exibiram ligação detectável ao tetrâmero conforme medido por citometria de fluxo.

Tabela E1: Sequências de Aminoácidos e Nucleotídeos de TCRs Específicos de HPV 16 E6(29-38)

		E7(11 - 19)		E6(29 - 38)		Ligação de	
TCR	**Epítopo**	**CD8+**	**CD8-**	**CD8+**	**CD8-**	**Tetrâmero**	**Atividade Citolítica**
TCR 56	-	0,05	0,13	0,07	0,12	Não	Sim
TCR 57	E7(11 - 19)	94,97	86,03	0,23	0,19	Sim	Sim
TCR 58	E7(11 - 19)	9,91	0,10	0,14	0,11	Sim	Não
TCR 59	E7(11 - 19)	28,00	0,16	0,11	0,16	Sim	Não
TCR 60	E7(11 - 19)	21,47	0,13	0,15	0,07	Sim	Não
TCR 61	E7(11 - 19)	17,20	0,13	0,15	0,12	Sim	Não
TCR 62	E7(11 - 19)	38,83	0,07	0,20	0,04	Sim	Não
TCR 63	E7(11 - 19)	0,30	0,25	0,23	0,12	Não	Sim
TCR 64	E7(11 - 19)	0,13	0,06	0,17	0,11	Não	Sim
TCR 65	E6(29-38)	0,26	0,07	5,20	0,23	Sim	Não
Referência	E7(11 - 19)	92,37	82,69	0,18	0,10	Sim	Sim
Referência	E6(29-38)	0,10	0,27	9,23	0,24	Sim	-

D. TCRs Identificados Exemplares

[00508] Os TCRs identificados também foram reformatados em um formato totalmente humano contendo uma cadeia constante humana. Semelhante às sequências da região constante de camundongo, mutação(ões) para promover a formação de uma ligação dissulfeto não nativa na interface entre os domínios constantes de TCR para aumentar o pareamento e a estabilidade do TCR foi(foram) incluída(s) pela modificação das cadeias de TCR no resíduo 48 na região Cα de Thr para Cys e o resíduo 57 da região Cβ de Ser para Cys (veja, Kuball et al. (2007) Blood, 109:2331 - 2338).

[00509] A **Tabela E2** lista os TCRs específicos de E6(29 - 38) e E7(11 - 19) exemplares isolados, avaliados e sequenciados usando métodos descritos acima. Os identificadores de sequência (SEQ ID NO:) para as sequências de nucleotídeos e de aminoácidos das cadeias alfa e beta, e com sequências de região constante humana ou de camundongo, são indicados. A tabela também lista o identificador de sequência (SEQ ID NO:) correspondente a uma sequência de aminoácidos codificada de tamanho natural exemplar contendo as sequências de cadeia beta e alfa de cada TCR respectivo, separadas por uma sequência que codifica uma sequência P2A de salto do ribosso-

ma (ligante P2A apresentado na SEQ ID NO: 32 codificado pelos nucleotídeos apresentados na SEQ ID NO: 31) (designado “beta-P2A-alfa”). Em alguns casos, o TCR 57 e/ou os outros TCRs foram alternativamente formatados com uma região constante beta humana apresentada na SEQ ID NO: 350.

Tabela E2: Sequência de Aminoácidos e Nucleotídeos de TCRs de HPV

TCR	SEQ ID NO.									
	beta-P2A-Alfa AA de tamanho natural		Alfa nt		Alfa aa		Beta nt		Beta aa	
	Constante humana	Constante de camundongo	Constante humana	Constante de camundongo	Constante humana	Constante de camundongo	Constante humana	Constante de camundongo	Constante humana	Constante de camundongo
TCR 56	37	38	1	2	5	6	16 ou 411	17	20	21
TCR 57	69	70	39	40	43	44	52 ou 361	53	56	57
TCR 58	95	96	71	72	73	74	82 ou 414	83	84	85
TCR 59	118	119	97	98	99	100	108 ou 415	109	110	111
TCR 60	141	142	120	121	122	123	131 ou 416	132	133	134
TCR 61	161	162	143	144	145	146	151 ou 417	152	153	154
TCR 62	187	188	163	164	165	166	174 ou 418	175	176	177
TCR 63	213	214	189	190	191	192	200 ou 419	201	202	203
TCR 64	239	240	215	216	217	218	226 ou 423	227	228	229
TCR 65	265	266	241	242	243	244	252 ou 424	253	254	255

[00510] Em alguns casos, as sequências de nucleotídeos que codificam TCRs gerados conforme descrito acima foram modificadas por otimização de códons. A SEQ ID NO correspondente para as sequências de nucleotídeos modificados resultantes e as sequências de aminoácidos codificados correspondentes para a versão modificada de cada TCR é mostrada na **Tabela E3**. Para TCRs individuais modificados como descrito acima, os construtos foram gerados, os quais continham as sequências de nucleotídeos modificados que codificam a região variável da cadeia beta e da cadeia alfa, dos TCRs clonados, separados por uma sequência que codifica um polipeptídeo P2A que também é fornecida na tabela.

Tabela E3: Sequências de Nucleotídeo Otimizadas por Códon para TCRs

TCR	Epítopo	SEQ ID NO. da Versão Modificada de TCR					
		Nt de tamanho natural		alfa		beta	
		Constante humana	Constante de camundongo	Constante humana	Constante de camundongo	Constante humana	Constante de camundongo
TCR 56	-	35 ou 399	36 ou 422	3 ou 420	4 ou 421	18	19
TCR 57	E7(11 - 19)	67	68	41	42	54	55
TCR 56	-	388	-	3 ou 420	-	412	-
TCR 57	E7(11 - 19)	390	-	41	-	413	-

Exemplo 2: Avaliação da Expressão e Atividade de um Receptor de Célula T Recombinante (TCR) Exemplar

[00511] Um polinucleotídeo que codifica o TCR 57 exemplar (forma-

tado em uma região constante humana com modificações de cisteína conforme descrito no Exemplo 1D com uma região constante beta humana apresentada na SEQ ID NO: 350, e no qual as sequências que codificam as cadeias TCRα e TCRβ foram separadas por um elemento de salto do ribossoma 2A), foi incorporado em um vetor lentiviral derivado de HIV-1 exemplar. As partículas de vetor lentiviral pseudotipado foram produzidas por procedimentos padrão por transfecção transitória de células HEK-293T com os vetores resultantes, plasmídeos auxiliares (contendo plasmídeos *gagpol* e plasmídeo *rev*) e um plasmídeo de pseudotipagem e usados para transduzir células.

[00512] Células T CD4+ e CD8+ humanas primárias foram isoladas de 5 doadores independentes por métodos baseados em imunoafinidade. As células T CD8+ e CD4+ isoladas foram estimuladas separadamente com reagente anti-CD3/anti-CD28 e, em seguida, foram transduzidas separadamente com um vetor lentiviral que codifica o TCR. Como um controle, as células foram transduzidas com um vetor lentiviral que codifica o TCR específico de E7(11 - 19) de referência (contendo uma região constante de camundongo; Publicação PCT Internacional No. WO 2015/184228). Seguinte à transdução, as células foram cultivadas em meio contendo soro humano e citocinas. As células foram avaliadas quanto à atividade citolítica e capacidade de induzir a produção de citocinas.

A. TCR de Referência

[00513] Para este estudo, a comparação da atividade foi feita com o TCR específico de E7(11 - 19) de referência, que se liga e exibe atividade em resposta a E7(11 - 19) e inclui uma região constante de camundongo (Publicação Internacional PCT No. WO 2015/184228). Para avaliar se a região de ligação ao antígeno do TCR de referência exibiria atividade específica do antígeno E7(11 - 19) quando incluída em um TCR que contém regiões constantes humanas, as cadeias alfa e

beta do TCR de referência foram substituídas por regiões constantes de cadeia alfa e beta totalmente humanas, respectivamente. As regiões constantes humanas utilizadas incluíram mutação(ões) no resíduo 48 na região Cα de Thr para Cys e resíduo 57 da região Cβ de Ser para Cys (*veja*, Kuball et al. (2007) Blood, 109:2331-2338) como descrito acima. Células T CD8+ humanas primárias foram transduzidas com uma partícula de vetor lentiviral que codifica TCRs contendo as regiões variáveis de TCR de referência e as regiões constantes de camundongo ou constantes humanas, ou foram submetidas a um controle de transdução simulada (células Tratadas nas mesmas condições usadas para a transdução lentiviral, porém, sem adição de lentivírus).

[00514] As células T humanas primárias transduzidas por TCR contendo a região variável de TCR de referência foram avaliadas quanto à sua capacidade de lisar células-alvo de uma maneira específica de antígeno usando uma linhagem de células cancerosas de expressão de antígeno. Células T transduzidas por TCR foram incubadas com a linhagem de células de carcinoma de células escamosas UP-CI:SCC152 (ATCC® CRL-3240™) em relações efetor:alvo (E:T) de 5:1. As células SCC152 alvo foram marcadas com NucLight Red (NLR) para permitir seu rastreamento por microscopia. A atividade citolítica foi avaliada medindo a perda de células-alvo viáveis ao longo de um período de dois dias por cerca de 46 horas, conforme determinado pelo sinal fluorescente vermelho (usando o IncuCyte® Live Cell Analysis System, Essen Bioscience). Como mostrado na **FIG. 3**, as células T que expressam TCRs incluindo as regiões variáveis de TCR de referência exibiram atividade citolítica quando tais TCRs incluíram as regiões constantes de camundongo, porém, não exibiram atividade citolítica quando tais TCRs incluíram as regiões constantes humanas. Os resultados são consistentes com o impacto negativo da(s) cadeia(s) de TCR humano endógena(s) na expressão, atividade e/ou

função de TCRs recombinantes, incluindo as regiões variáveis do TCR de referência, quando expresso em células T humanas, e que tais impactos podem ser mitigados pela inclusão de regiões constantes de camundongo em combinação com as regiões variáveis de TCR de referência (Publicação Internacional PCT No. WO 2015/184228).

B. Atividade Citolítica e Produção de Citocinas

[00515] Células T CD8+ humanas primárias e células T CD4+ humanas primárias, individualmente, modificadas para expressar TCR 57 (contendo regiões constantes humanas) ou o TCR de referência descrito no Exemplo 2A acima (contendo regiões constantes de camundongo), foram avaliadas quanto à atividade específica do antígeno. As células que expressam os respectivos TCRs recombinantes (células efetoras) foram cultivadas com células-alvo que expressam HPV 16 E7 marcado com NucLight Red (NLR). A capacidade das células T de lisar especificamente o antígeno das células-alvo foi avaliada medindo a perda de células-alvo marcadas a cada 2 horas por 48 horas após a cocultura. A área sob a curva (AUC) para o % de morte foi calculada. A produção de citocinas foi avaliada medindo o interferon-gama (IFNγ) por ELISA no sobrenadante coletado 48 horas após a cocultura com células-alvo descritas acima. Para comparação com as células T de expressão de TCR de referência, a AUC de morte e produção de citocinas das células T de expressão de TCR de referência (CD8+ ou CD4 +) foram normalizadas para morte observada por células T de expressão de TCR 57 (CD8+ ou CD4 +), e a alteração da duplicação determinada.

[00516] Os resultados para as células T CD8+ de expressão de TCR são mostrados na **FIG. 4A** e os resultados para células T CD4+ de expressão de TCR são mostrados na **FIG. 4B**. Como mostrado, as células T CD8+ de expressão de TCR 57 e T CD4+ de expressão de TCR 57 exibiram atividade citolítica contra células-alvo e produção de

citocina específica de antígeno. Os resultados foram pelo menos comparáveis à atividade observada para as células T de expressão de TCR de referência (contendo a região constante de camundongo). A atividade observada em células T CD4+ é consistente com a capacidade das células que expressam TCR 57 ou um TCR com suas regiões de ligação ao antígeno para exibir atividade específica do antígeno de uma maneira independente de CD8. Além disso, os resultados demonstram que, ao contrário das regiões variáveis do TCR de referência, células T humanas que expressam TCRs recombinantes com as regiões de ligação ao antígeno de TCR 57 e incluindo regiões constantes humanas foram capazes de exibir tal atividade em células T humanas. Estes resultados são consistentes com a descoberta de que a capacidade de TCRs recombinantes contendo as regiões variáveis de TCR 57 pode não ser impactada negativamente pela presença de cadeias de TCR humano endógenas, ao grau que é observado para TCRs contendo outras regiões variáveis, tais como as regiões variáveis do TCR de referência. Em algumas modalidades, a capacidade dos TCRs aqui fornecidos de serem menos impactados por cadeias de TCR humano endógenas, quando expressas em células humanas, ou de tais células para manter a atividade na presença de cadeias de TCR endógenas, pode ser devido à capacidade do TCR fornecido de competir melhor com o TCR endógeno por componentes de sinalização, como componentes de sinalização de CD3. Tal capacidade em algumas modalidades pode ser conferida por uma ou mais propriedades do TCR, tais como propriedades específicas da sequência, por exemplo, da(s) região(ões) variável(is) e/ou regiões de ligação ao antígeno do TCR.

Exemplo 3: Avaliação dos Efeitos Antitumorais *in vivo* em Camundongos de Célula T Modificada para Expressar um Receptor de Célula T Recombinante (TCR)

[00517] A atividade antitumoral de células T CD4+ humanas primárias e T CD8+ humanas primárias que expressam TCRs recombinantes contendo as regiões variáveis de TCR 57 (e contendo regiões constantes humanas com modificações de cisteína como descrito no Exemplo 1D com uma região constante beta humana apresentada em SEQ ID NO: 350, e em que as sequências que codificam as cadeias TCRα e TCRβ foram separadas por um elemento de salto do ribossoma 2A) foi avaliada *in vivo* por administração das células modificadas em um modelo de tumor de camundongo. A atividade antitumoral dessas células foi comparada com a atividade de células T humanas modificadas para expressar o TCR de referência de E7(11 - 19) (contendo regiões constantes de camundongo, descritas no Exemplo 2A acima; Publicação PCT Internacional No. WO 2015/184228). O modelo de tumor de camundongo foi gerado por injeção subcutânea das células da linhagem de células de carcinoma de células escamosas UP-CI:SCC152 (ATCC® CRL-3240™) em camundongos fêmeas NOD/SCID/IL-2Rγ^{nulos} (NSG). Aproximadamente 3 semanas após a injeção, momento em que os camundongos com tumor exibiram um volume médio do tumor de cerca de 150 mm^3, os camundongos foram divididos em grupos (n = 7 camundongos/grupo). Os camundongos de cada grupo foram administrados por via intravenosa com 3 x 10^6 ou 1,5 x 10^6 células de expressão de TCR. Neste estudo, o volume médio do tumor foi avaliado duas vezes por semana por até 80 dias após a administração das células modificadas.

[00518] Os resultados são mostrados na **FIG. 5A** (volume médio do tumor) e na **FIG. 5B** (volume do tumor de camundongos individuais por grupo). Células T humanas primárias que expressam TCR 57 recombinante exibiram atividade antitumoral neste modelo que era pelo menos comparável a células que expressam o TCR de referência recombinante contendo a região constante de camundongo, conforme evi-

denciado por uma redução substancialmente completa no volume do tumor até pelo menos o dia 80, o último ponto de tempo avaliado no estudo em ambas as doses de células Testadas. Os resultados são consistentes com uma observação de que as células T modificadas para expressar um TCR tendo a região de ligação ao antígeno de TCR 57 e contendo regiões constantes humanas são capazes de exibir atividade antitumoral substancial na presença do TCR humano endógeno.

Exemplo 4: Avaliação da Expressão de um Receptor de Célula T Recombinante (TCR) Exemplar em Comparação com um TCR de Referência

[00519] A expressão da superfície celular de um receptor de células T (TCR) do vírus do papiloma anti-humano exemplar 16 (HPV16) E7(11 - 19) foi avaliada, e comparada com aqueles de um TCR anti-HPV16 de referência.

[00520] Células T CD4+ e CD8+ humanas primárias foram isoladas de doadores independentes por métodos baseados em imunoafinidade, estimuladas com reagente anti-CD3/anti-CD28 e, em seguida, foram transduzidas com um vetor lentiviral que codifica um TCR exemplar (contendo regiões variáveis de TCR 57 e regiões constantes humanas com modificações de cisteína conforme descrito no Exemplo 1D com uma região constante beta humana apresentada na SEQ ID NO: 350, e em que as sequências que codificam as cadeias TCRα e TCRβ foram separadas por um elemento de salto do ribossoma 2A), geralmente como descrito no Exemplo 2 acima. Como um controle, as células foram transduzidas com um vetor lentiviral que codifica o TCR específico de E7(11 - 19) de referência (contendo uma região constante de camundongo descrito no Exemplo 2A acima). Após a transdução e cultura, as células foram avaliadas por citometria de fluxo para a expressão da superfície celular do TCR recombinante e dependência de

CD8 por coloração com anticorpo anti-Vbeta2 (para TCR 57) ou anticorpo anti-Vbeta22 (para TCR de referência), um complexo de peptídeo de HPV16 E7(11 - 19)-tetrâmero de MHC, e um anticorpo anti-CD8.

[00521] Conforme mostrado nas **FIGURAS 6A-6B**, o TCR exemplar (contendo regiões variáveis de TCR 57 e regiões constantes humanas) foi expresso na superfície das células e ligado ao complexo de peptídeo E7(11 - 19)-tetrâmero de MHC, em níveis comparáveis ao TCR de referência contendo regiões constantes de camundongo. Em média, aproximadamente 50-60 % das células Transduzidas exibiram expressão de superfície celular do TCR, usando células de 3 ou mais doadores independentes. Os resultados mostraram altos níveis de expressão e ligação de tetrâmero específica de células CD4+ e CD8+ que expressam o TCR exemplar, mesmo na presença das cadeias de TCR humanas endógenas.

Exemplo 5: Avaliação da Atividade de um Receptor de Célula T Recombinante (TCR) Exemplar em Comparação com um TCR de Referência

[00522] A atividade citolítica e a secreção de citocinas de um receptor de células T (TCR) do vírus do papiloma anti-humano exemplar 16 (HPV16) E7(11 - 19) foram avaliadas e comparadas com aquelas de um TCR anti-HPV16 de referência.

[00523] Células T CD4+ e CD8+ humanas primárias de 3 doadores independentes, modificadas para expressar TCR 57 ou o TCR de referência como um controle (descrito nos Exemplos 3 e 4 acima), foram avaliadas quanto à atividade citolítica específica do antígeno e produção de citocina. Células que expressam o TCR exemplar (células efetoras) foram cultivadas com várias células-alvo: células de leucemia mielogenosa crônica humana K562 (CML) (ATCC® CCL-243™) que expressam HPV16 E7, células de carcinoma de células escamosas

humanas UPCI:SCC152 (ATCC® CRL-3240™), células de carcinoma de células escamosas humanas UPCI:SCC090 (ATCC® CRL-3239™) ou células de carcinoma epidermoide humanas CaSki (ATCC® CRL-1550™) que expressam HPV 16 E7, marcadas com NucLight Red (NLR), em uma relação efetor:alvo (E:T) de 1:25:1, 2,5:1,5:1 ou 10:1. A capacidade das células T de lisar especificamente para o antígeno as células-alvo foi avaliada medindo a perda de células-alvo marcadas, conforme determinado pelo sinal fluorescente vermelho (usando o IncuCyte® Live Cell Analysis System, Essen Bioscience). A área sob a curva (AUC) para o % de morte foi calculada, e os resultados foram normalizados para a AUC de controles simulados. A produção de citocina foi avaliada medindo interferon-gama (IFNγ), fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e interleucina-2 (IL-2), geralmente como descrito no Exemplo 2B acima. Como controles, a atividade citolítica e a produção de citocinas após cultura com células K562 que expressam HPV16 E6 (antígeno não específico) ou células de carcinoma de células escamosas SiHa (ATCC® HTB-35™) que expressam HPV16 E7, porém, que não expressam HLA-A02:01, também foram avaliadas.

[00524] Conforme mostrado nas **FIGURAS 7A-7D**, ambas células T CD8+ (**FIGURAS 7A-7C**) e CD4+ (**FIGURAS 7B** e **7D**) que expressam TCR 57, um TCR anti-HPV16 E7 exemplar, exibiram citotoxicidade específica do antígeno de várias células-alvo em várias relações E:T testadas, em uma extensão semelhante às células que expressam o TCR de referência contendo uma região constante de camundongo. Como mostrado na **FIG. 7E**, ambas as células T CD8+ e CD4+ produziram IFNγ seguinte à cocultura com vários tipos de células-alvo que expressam HPV16 E7, geralmente em uma extensão semelhante às células que expressam o TCR de referência contendo uma região constante de camundongo. Resultados semelhantes foram observados para a produção de TNFα e IL-2.

[00525] Os resultados foram consistentes com a atividade citolítica específica do antígeno e do subtipo HLA e a produção de citocinas por células T modificadas para expressar TCR 57 (contendo regiões constantes humanas), incluindo em relações E:T baixas, indicando a atividade potente do TCR exemplar. Os resultados também mostraram que as células CD4+ modificadas também podem contribuir por elas mesmas para a atividade citolítica, além de produzir citocinas para ajudar as células T CD8+.

Exemplo 6: Avaliação dos Efeitos Antitumorais *in vivo* em Camundongos de Células T CD4+ ou CD8+ Modificadas para Expressar um Receptor de Célula T Recombinante (TCR) Exemplar

[00526] A atividade antitumoral das células T primárias CD4+ e CD8+ de doadores humanos modificados para expressar um TCR exemplar (contendo as regiões variáveis de TCR 57 e regiões constantes humanas com modificações de cisteína, conforme descrito no Exemplo 1D com uma região constante beta humana apresentada em SEQ ID NO: 350, e em que as sequências que codificam as cadeias TCRα e TCRβ foram separadas por um elemento de salto do ribossoma 2A) com modificações de cisteína foi avaliada *in vivo* por administração das células modificadas em um modelo de camundongo de xenoenxerto de tumor SCC152, geralmente como descrito no Exemplo 3 acima com as seguintes exceções: 3 x 10^6 células CD8+ modificadas apenas ou 3 x 10^6 células CD4+ modificadas apenas foram administradas por camundongo. O volume de tumor médio foi avaliado por até 80 dias após a administração das células modificadas e em comparação ao volume de tumor médio em camundongos que receberam apenas xenoenxerto de tumor (apenas tumor), ou células T que foram transduzidas de forma simulada (simulação).

[00527] Como mostrado na **FIG. 8**, os camundongos administrados apenas com células CD4+ humanas primárias ou apenas com células

CD8+ humanas primárias modificadas, modificadas para expressar o TCR exemplar (contendo regiões variáveis de TCR 57 e regiões constantes humanas), exibiram uma redução substancialmente completa no volume do tumor. Os resultados foram consistentes com a observação de que tanto as células CD4+ quanto as células CD8+ contribuem para a atividade antitumoral no camundongo.

Exemplo 7: Avaliação da Especificidade Alvo de um Receptor de Célula T Recombinante (TCR) Exemplar

[00528] A especificidade de ligação ao alvo e a especificidade do subtipo de antígeno leucocitário humano (HLA) de um TCR anti-HPV16 E7(11 - 19) exemplar foram avaliadas.

A. Varredura de peptídeos

[00529] Uma biblioteca de varredura de peptídeo sintético foi gerada para avaliar o motivo de ligação do epítopo ligado pelo TCR anti-HPV16 E7(11 - 19) exemplar (contendo regiões variáveis de TCR 57 e regiões constantes humanas com modificações de cisteína como descrito no Exemplo 1D com uma região constante beta humana apresentada na SEQ ID NO: 350, e na qual as sequências que codificam as cadeias TCRα e TCRβ foram separadas por um elemento de salto do ribossoma 2A). Uma biblioteca de peptídeos de 180 membros foi sintetizada, com todos os 20 aminoácidos presentes em todas as 9 posições de peptídeo do HPV16 E7(11 - 19) (YMLDLQPET; SEQ ID NO: 271). Para a apresentação do antígeno, células de linfoblasto T2 (174 x CEM.T2) (ATCC® CRL-1992™) que expressam o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) tipo HLA-A02:01 e sem peptídeos endógenos foram pulsadas com os peptídeos sintetizados na biblioteca. As células T2 pulsadas com peptídeo foram cocultivadas com uma linhagem de células repórter T Jurkat expressando TCR 57 e contendo um repórter luminescente induzido pela ativação do sinal do receptor de células T, e a luminescência foi avaliada.

[00530] Os resultados do ensaio repórter identificaram resíduos potencialmente permissivos em cada posição do peptídeo E7(11 - 19), que são mostrados na **Tabela E4** abaixo.

Tabela E4. Resídeos Permissivos em Cada Posição do Peptídeo E7(11 - 19)

Posição	Resíduo E7(11 - 19)WT	Resíduos permissivos
1	Y	ANCHILMFSTWV
2	M	CQL
3	L	ACIMV
4	D	NC
5	L	CMFY
6	Q	H
7	P	C
8	E	ARNDCQGHIKMPSTWV
9	T	ADCILMFSV

[00531] O genoma humano foi pesquisado por motivos permissivos que podem estar presentes em proteínas humanas endógenas. 22 Peptídeos candidatos foram identificados, e foram pulsados em células T2 e avaliados usando o repórter Jurkat descrito acima. Dois peptídeos (Peptídeo A e Peptídeo B) exibiram sinal de luminescência usando este ensaio. Os dois péptidos foram avaliados quanto à ligação a TCR 57, por ensaio de titulação de peptídeos e análise *in silico* quanto à afinidade para HLA-A02:01 utilizando a BBase de Dados de Epítopos Imunes (IEDB).

[00532] Como mostrado na **FIG. 9**, o TCR 57 exibiu maior sensibilidade para o peptídeo de HPV16 E7(11 - 19) em comparação com sua sensibilidade para o Peptídeo A e o Peptídeo B. O Peptídeo A, porém, não o Peptídeo B, exibiu uma afinidade relativamente alta para HLA-A02:01, conforme determinado pela análise *in silico*.

[00533] Células T repórter modificadas que expressam TCR 57 também foram avaliadas quanto ao sinal de ativação (via repórter de luminescência) e atividade citolítica contra células-alvo que são conhecidas por expressarem endogenamente as proteínas contendo Peptídeo A ou Peptídeo B (células B e células T). Os resultados mostraram que o TCR 57 não exibiu ativação ou atividade citolítica contra células que expressam endogenamente o Peptídeo A ou o Peptídeo B

(células B e células T).

B. Especificidade do subtipo de HLA

A especificidade dos subtipos de antígeno leucocitário humano (HLA) reconhecida pelo TCR exemplar (contendo regiões variáveis de TCR 57 com modificações de cisteína conforme descrito no Exemplo 1D com uma região constante beta humana apresentada em SEQ ID NO: 350, e em que as sequências que codificam as cadeias TCRα e TCRβ foram separadas por um elemento de salto do ribossoma 2A) foi avaliada usando um painel de linhagens de células linfoblastoides B (BLCL) que expressam vários alelos de HLA comuns. Um painel de mais de 70 BLCLs que expressam mais de 95 alelos de HLA-A, B ou C diferentes, abrangendo 95 % dos alelos de HLA mais comuns na população Norte-Americana, exibiu peptídeos endógenos ou foram pulsados com o peptídeo E7(11-19), e foram cocultivados com a linhagem de células repórter T Jurkat que expressam TCR57 descrito acima.

[00534] Os resultados mostraram que o TCR 57 mostrou apenas atividade contra células pulsadas com peptídeo E7(11-19) que expressam HLA-A02:01. Nenhuma alorreatividade foi observada em todos os outros subtipos de HLA testados.

[00535] Os resultados foram consistentes com a observação de que o TCR exemplar (contendo regiões variáveis do TCR 57) não exibe atividade fora do alvo substancial, nem reatividade a diferentes subtipos de HLA. Os resultados mostraram que o TCR exemplar exibiu atividade específica e sensível contra o peptídeo de HPV 16 E7(11-19) e um risco reduzido ou baixo de atividade fora do alvo.

[00536] A presente invenção não se destina a ser limitada no escopo às modalidades particulares descritas, que são fornecidas, por exemplo, para ilustrar vários aspectos da invenção. Várias modificações nas composições e métodos descritos tornar-se-ão evidentes a partir da descrição e dos ensinamentos aqui. Tais variações podem

ser praticadas sem se afastar do verdadeiro escopo e espírito da descrição e se destinam a incluir-se no escopo da presente descrição.

TABELA DE SEQUÊNCIA

SEQ ID NO	SEQUÊNCIA	Descrição
1	ATGGCTCAGGAACTGGGAATGCAGTGCCAGGCTCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAG- TTTTCCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAGGCACTACAGGACAAAACATTGACCAG- CCCACTGAGATGACAGCTACGGAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACA- TCTGGGTTCAACGGGCTGTTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCT- TACAATGTTCTGGATGGTTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTC- TAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTAC- CTCTGTGCTGTGAGAGATTGGGGATATGGTGGTGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGG- CACTCTGCTTGCTGTCCAGCCAAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcg- cgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatg- tctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggag- catggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaa- atgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatg- cgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Alfa Nativa de TDR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
2	ATGGCTCAGGAACTGGGAATGCAGTGCCAGGCTCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAG- TTTTCCTTCTTTATGTTTCCATGAAGATGGGAGGCACTACAGGACAAAACATTGACCAG- CCCACTGAGATGACAGCTACGGAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACA- TCTGGGTTCAACGGGCTGTTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCT- TACAATGTTCTGGATGGTTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTC- TAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTAC- CTCTGTGCTGTGAGAGATTGGGGATATGGTGGTGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGG- CACTCTGCTTGCTGTCCAGCCAAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAG- GACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACG- TGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGG- CCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAG- GATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATGCCAC- CCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTG- TCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Alfa Nativa de TDR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
3	atggctcaagagctgggcatgcagtgtcaggccagaggaatcctgcagcagatgtggggag- tgttcctgctgtacgtgtccatgaagatgggcggcaccaccggccagaacatcgatcagccta- cagagatgaccgccaccgagggcgccatcgtgcagatcaattgcacctaccagaccagcgg- cttcaacggcctgttctggtatcagcagcatgccggcgaggcccctaccttcctgagctaca- atgtgctggacggcctggaagagaagggcagattcagcagcttcctgtccagaagcaagggc- tacagctacctgctgctgaaagaactgcagatgaaggacagcgcctcctacctgtgcgccgt- tagagattggggatacggcggagccaccaacaagctgatctttggcacaggcacactgctgg- ccgtgcagcctaatatccagaatccggagcctgccgtgtaccagctgaAATATCCAGAATCCG- GACCcgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Otimizada por Códon Alfa de TCR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
4	atggctcaagagctgggcatgcagtgtcaggccagaggaatcctgcagcagatgtggggag- tgttcctgctgtacgtgtccatgaagatgggcggcaccaccggccagaacatcgatcagccta- cagagatgaccgccaccgagggcgccatcgtgcagatcaattgcacctaccagaccagcgg- cttcaacggcctgttctggtatcagcagcatgccggcgaggcccctaccttcctgagctaca- atgtgctggacggcctggaagagaagggcagattcagcagcttcctgtccagaagcaagggc- tacagctacctgctgctgaaagaactgcagatgaaggacagcgcctcctacctgtgcgccgt- tagagattggggatacggcggagccaccaacaagctgatctttggcacaggcacactgctgg- ccgtgcagcctaatatccagaatccggagcctgccgtgtaccagctgaAATATCCAGAATCCG- GAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCAC- CGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGA- CAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCA- ATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTT- CCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGA- ATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAAC- CTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Otimizada por Códon Alfa de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
5	GQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSS-	Alfa de TCR 56 com

	FLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCAVRDWGYGGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPA- VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS- DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
6	GQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSS- FLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCAVRDWGYGGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
7	MAQELGMQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSG- FNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCA- VRDWGYGGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN- VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS- PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
8	MAQELGMQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSG- FNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCA- VRDWGYGGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINV- PKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATL- TEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
9	GQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSS- FLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCAVRDWGYGGATNKLIFGTGTLLAVQP	Região variável Alfa de TCR 56 (aa)
10	TSGFNG	CDR1 Alfa de TCR 56 (aa)
11	NVLDGL	CDR2 Alfa de TCR 56 (aa)
12	AVRDWGYGGATNKLI	CDR3 Alfa de TCR 56 (aa)
13	MAQELGMQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKMGGTT	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 56 (aa)
14	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA- VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante Humana Alfa (aa)
15	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSN- GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante de Camundongo Alfa (aa)
16	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT- CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG- CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAgaggac- ctgaataaggtgttccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctccca- cacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctg- tcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaag- gagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccac- cttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctg- tctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcgga- agcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccg- ccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
17	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT- CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG- CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAGAGGAC- CTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAA- CAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAG- CTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTA- CAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCA- CAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAG- TGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGG- CCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTG- TACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGT- CATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
18	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga-	Otimizada por Códon Beta de TCR 56 com

	gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcgaggacctgaataaggtgttccccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgagg- ccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgat- cacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagaccca- cagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcgg- ctgagagtgtctgccacctttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttt- tacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcg- tgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcaggg- cgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtg- ctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
19	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGG- CCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGAT- CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCA- CAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCA- CATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAG- GAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGG- CATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCA- CAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACAC- TGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Otimizada por Códon Beta de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
20	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMVYLQKENIIDESG- MPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDESRDSNQPQHFGDGTRLSILE- DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPL- KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
21	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMVYLQKENIIDESG- MPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDESRDSNQPQHFGDGTRLSILEDL- RNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
22	MANSAMDTRVLCCAVICLLGAGLSNAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQL- PEEGLKFMVYLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDES- RDSNQPQHFGDGTRLSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
23	MANSAMDTRVLCCAVICLLGAGLSNAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQL- PEEGLKFMVYLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDES- RDSNQPQHFGDGTRLSILEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
24	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMVYLQKENIIDESG- MPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDESRDSNQPQHFGDGTRLSIL	Região variável Beta de TCR 56 (aa)
25	KGHSH	CDR1 Beta de TCR 56 (aa)
26	LQKENI	CDR2 Beta de TCR 56 (aa)
27	ASSPDESRDSNQPQH	CDR3 Beta de TCR 56 (aa)
28	MANSAMDTRVLCCAVICLLGAGLS	Peptídeo de sinal Beta de TCR 56 (aa)
29	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPL- KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Região constante humana Beta (aa)
30	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTD-	Região constante de

	PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	camundongo Beta (aa)
31	ggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggccca	P2A (nt)
32	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A (aa)
33	gaggacctgaataaggtgttccccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgaga- tctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtg- gagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacag- cccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagag- tgtctgccacctttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacgg- cctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcg- cggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctg- tccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtg- tctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggagcaaccaa- tttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaAATATCCAGAA- TCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtt- tactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 56 com constante humana (nt)
34	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT- CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG- CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAGAGGAC- CTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAA- CAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAG- CTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTA- CAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCA- CAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAG- TGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGG- CCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTG- TACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGT- CATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaaggctccggagcaaccaatttcagcctg- ctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGCTCAGGAACTGGGAATGCA- GTGCCAGGCTCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTATGTTTCCATGAA- GATGGGAGGCACTACAGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGCTACGGAAGGTG- CCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTGTTCTGGTACCAG- CAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACAATGTTCTGGATGGTTTGGAGGA- GAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTCTAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAG- GAGCTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGAGAGATTGGGGATATGGTGG- TGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGGCACTCTGCTTGCTGTCCAGCCAAATATCCAGA- ATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTG- TTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACA- GACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGG- TCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTT- CCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGA- ATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAAC- CTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Sequência completa Nativa de TCR 56 com constante de camundongo (nt)
35	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctactttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcgaggacctgaataaggtgttccccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgagg- ccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgat- cacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagaccca- cagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcgg- ctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttt- tacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcg- tgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcaggg-	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante humana (nt)

	cgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtg- ctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggag- caaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaatggct- caagagctgggcatgcagtgtcaggccagaggaatcctgcagcagatgtggggagtgtt- cctgctgtacgtgtccatgaagatgggcggcaccaccggccagaacatcgatcagcctacaga- gatgaccgccaccgagggcgccatcgtgcagatcaattgcacctaccagaccagcggctt- caacggcctgttctggtatcagcagcatgccggcgaggcccctaccttcctgagctacaatg- tgctggacggcctggaagagaagggcagattcagcagcttcctgtccagaagcaagggcta- cagctacctgctgctgaaagaactgcagatgaaggacagcgcctcctacctgtgcgccgt- tagagattggggatacggcggagccaccaacaagctgatctttggcacaggcacactgctgg- ccgtgcagcctaatatccagaatccggagcctgccgtgtaccagctgaAATATCCAGAATCCG- GACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
36	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGG- CCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGAT- CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCA- CAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCA- CATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAG- GAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGG- CATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCA- CAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACAC- TGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaaggctccggagcaaccaatttcag- cctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaatggctcaagagctggg- catgcagtgtcaggccagaggaatcctgcagcagatgtggggagtgttcctgctgtacgtg- tccatgaagatgggcggcaccaccggccagaacatcgatcagcctacagagatgaccgccac- cgagggcgccatcgtgcagatcaattgcacctaccagaccagcggcttcaacggcctgtt- ctggtatcagcagcatgccggcgaggcccctaccttcctgagctacaatgtgctggacgg- cctggaagagaagggcagattcagcagcttcctgtccagaagcaagggctacagctacctg- ctgctgaaagaactgcagatgaaggacagcgcctcctacctgtgcgccgttagagattgggga- tacggcggagccaccaacaagctgatctttggcacaggcacactgctggccgtgcagcctaa- tatccagaatccggagcctgccgtgtaccagctgaAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTG- TACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCT- CAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGA- TATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTT- CACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATG- TGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTG- CTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGAC- CCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante de camundongo (nt)
37	MANSAMDTRVLCCAVICLLGAGLSNAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQL- PEEGLKFMVYLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDES- RDSNQPQHFGDGTRLSILEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQELG- MQCQARGILQQMWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFN- GLFWYQQHAGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCA- VRDWGYGGATNKLIFGTGTLLAVQPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN- VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS- PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência Completa de TCR 56 com constante humana (aa)
38	MANSAMDTRVLCCAVICLLGAGLSNAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQL- PEEGLKFMVYLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDES- RDSNQPQHFGDGTRLSILEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQELGMQCQAR-	Sequência Completa de TCR 56 com constante de camundongo (aa)

	GILQQMWGVFLLYVSMKMGGTTGQNIDQPTEMTATEGAIVQINCTYQTSGFNGLFWYQQHAGE- APTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSKGYSYLLLKELQMKDSASYLCAVRDWGYGGATNKLI- FGTGTLLAVQPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLD- MKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQN- LLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	
39	ATGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGTGAGCACCCAG- CTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCACTGTGTACTG- CAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTG- TCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTTCAG- TTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCaGCCCAGCCTGGTGATACAGG- CCTCTACCTCTGTGCAGGAGCTCGCAACTTCAACAAATTTTACTTTGGATCTGGGACCAAACT- CAATGTAAAACCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
40	ATGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGTGAGCACCCAG- CTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCACTGTGTACTG- CAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTG- TCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTTCAG- TTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCaGCCCAGCCTGGTGATACAGG- CCTCTACCTCTGTGCAGGAGCTCGCAACTTCAACAAATTTTACTTTGGATCTGGGACCAAACT- CAATGTAAAACCAAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGA- GCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGAC- CATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAG- CAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTT- TAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAA- GAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAA- TCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Nativa Alfa de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
41	ATGGTGCTGAAGTTTTCTGTGAGCATCCTGTGGATTCAGCTGGCCTGGGTGTCCACCCAG- CTCCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAGGGCGAGAACCTGACCGTGTACTG- CAACAGCTCTTCTGTCTTTTCATCACTGCAGTGGTATAGACAAGAACCGGGTGAAGGTCCAG- TTCTGCTGGTGACCGTCGTCACCGGCGGCGAGGTGAAGAAGCTAAAGCGCCTGACGTTCCAG- TTCGGAGACGCGCGGAAGGACTCGTCGCTGCACATCACCGCCGCCCAGCCCGGCGACACCGG- CCTGTACCTGTGCGCTGGCGCGCGCAACTTCAACAAGTTCTACTTCGGCAGCGGCACCAAG- CTGAACGTGAAACCGAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcgactcaaa- atcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Otimizada por Códon Alfa de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
42	ATGGTGCTGAAGTTTTCTGTGAGCATCCTGTGGATTCAGCTGGCCTGGGTGTCCACCCAG- CTCCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAGGGCGAGAACCTGACCGTGTACTG- CAACAGCTCTTCTGTCTTTTCATCACTGCAGTGGTATAGACAAGAACCGGGTGAAGGTCCAG- TTCTGCTGGTGACCGTCGTCACCGGCGGCGAGGTGAAGAAGCTAAAGCGCCTGACGTTCCAG- TTCGGAGACGCGCGGAAGGACTCGTCGCTGCACATCACCGCCGCCCAGCCCGGCGACACCGG- CCTGTACCTGTGCGCTGGCGCGCGCAACTTCAACAAGTTCTACTTCGGCAGCGGCACCAAG- CTGAACGTGAAACCGAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACG- GAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGAC- CATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAG- CAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTT- TAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAA- GAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAA- TCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Otimizada por Códon Alfa de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
43	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLT- FQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGTKLNVKPNIQNPDPAVYQL- RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA- NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
44	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLT- FQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGTKLNVKPNIQNPEPAVYQLKD- PRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIF- KETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)

45	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEG- PVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGT- KLNVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
46	MVLKFSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEG- PVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGT- KLNVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAM- DSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVL- RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
47	TQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEGPVLLVTVVTGGEVKKLKRLT- FQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGTKLNVKP	Região variável Alfa de TCR 57 (aa)
48	SVFSS	CDR1 Alfa de TCR 57 (aa)
49	VVTGGEV	CDR2 Alfa de TCR 57 (aa)
50	AGARNFNKFY	CDR3 Alfa de TCR 57 (aa)
51	MVLKFSVSILWIQLAWVS	Peptídeo de Sinal Alfa de TCR 57 (aa)
52	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACA- TCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGAC- TTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGG- CAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT- CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAG- CAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGATCTTGGCGGGGGGGCCTTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGG- GACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccgtg- tttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaac- cggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
53	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACA- TCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGAC- TTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGG- CAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT- CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAG- CAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGATCTTGGCGGGGGGGCCTTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGG- GACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTG- TTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCA- GAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCAC- TCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTC- TAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTG- CAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCA- GAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAG- CAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATG- CCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
54	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccg- tgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Otimizada por Códon Beta de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)

55	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Otimizada por Códon Beta de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
56	GAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNE- GSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFGPGTR- LTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
57	GAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNE- GSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFGPGTR- LTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
58	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLML- MATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFG- PGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 57 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
59	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLML- MATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFG- PGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 57 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
60	GAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNE- GSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFGPGTRLTVL	Região variável Beta de TCR 57 (aa)
61	DFQATT	CDR1 Beta de TCR 57 (aa)
62	SNEGSKA	CDR2 Beta de TCR 57 (aa)
63	SARSWRGGLEQF	CDR3 Beta de TCR 57 (aa)
64	MLLLLLLLGPGSGL	Peptídeo de sinal Beta de TCR 57 (aa)
65	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACA- TCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGAC- TTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGG- CAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT- CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAG- CAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGATCTTGGCGGGGGGGCCTTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGG- GACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccgtg- tttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaac- cggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttc- taaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGTGAG- CACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCACTG-	Sequência completa Nativa de TCR 57 com constante humana (nt)

	TGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGA- AGGTCCTGTCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGAC- TAACCTTTCAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCaGCCCAG- CCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGCTCGCAACTTCAACAAATTTTACTTTG- GATCTGGGACCAAACTCAATGTAAAACCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatat- caactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt- ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
66	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACA- TCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGAC- TTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGG- CAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT- CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAG- CAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGATCTTGGCGGGGGGGCCTTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGG- GACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTG- TTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCA- GAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCAC- TCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTC- TAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTG- CAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCA- GAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAG- CAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATG- CCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaaggctccg- gagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaA- TGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGTGAGCACCCAGCTG- CTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCACTGTGTACTG- CAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGAAGGTCCTG- TCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGACTAACCTTTCAG- TTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCaGCCCAGCCTGGTGATACAGG- CCTCTACCTCTGTGCAGGAGCTCGCAACTTCAACAAATTTTACTTTGGATCTGGGACCAAACT- CAATGTAAAACCAAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGA- GCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGAC- CATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAG- CAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTT- TAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAA- GAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAA- TCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Sequência completa Nativa de TCR 57 com constante de camundongo (nt)
67	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccg- tgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttc- taaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGGTGCTGAAGTTTTCTGTGAGCATCCTGTGGATTCAGCTGGCCTGGGTG- TCCACCCAGCTCCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAGGGCGAGAACCTGAC- CGTGTACTGCAACAGCTCTTCTGTCTTTTCATCACTGCAGTGGTATAGACAAGAACCGGG- TGAAGGTCCAGTTCTGCTGGTGACCGTCGTCACCGGCGGCGAGGTGAAGAAGCTAAAGCG- CCTGACGTTCCAGTTCGGAGACGCGCGGAAGGACTCGTCGCTGCACATCACCGCCGCCCAG- CCCGGCGACACCGGCCTGTACCTGTGCGCTGGCGCGCGCAACTTCAACAAGTTCTACTTCGG- CAGCGGCACCAAGCTGAACGTGAAACCGAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaac- tgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaacta- atgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcg- gagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtg-	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 57 com constante humana (nt)

	caaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcct- catgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
68	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaagg- ctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctgg- cccaATGGTGCTGAAGTTTTCTGTGAGCATCCTGTGGATTCAGCTGGCCTGGGTGTCCAC- CCAGCTCCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAGGGCGAGAACCTGACCGTG- TACTGCAACAGCTCTTCTGTCTTTTCATCACTGCAGTGGTATAGACAAGAACCGGGTGAAGG- TCCAGTTCTGCTGGTGACCGTCGTCACCGGCGGCGAGGTGAAGAAGCTAAAGCGCCTGACG- TTCCAGTTCGGAGACGCGCGGAAGGACTCGTCGCTGCACATCACCGCCGCCCAGCCCGGCGA- CACCGGCCTGTACCTGTGCGCTGGCGCGCGCAACTTCAACAAGTTCTACTTCGGCAGCGGCAC- CAAGCTGAACGTGAAACCGAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGAC- CCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTG- CCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATG- GACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATA- TCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACA- GAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGA- ATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 57 com constante de camundongo (nt)
69	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLML- MATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFG- PGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVLK- FSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEG- PVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGT- KLNVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 57 com constante humana (aa)
70	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLML- MATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFG- PGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVLK- FSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEG- PVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGT- KLNVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAM- DSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVL- RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 57 com constante de camundongo (aa)
71	ATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAG- CCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTCG- CTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTG- CAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTA- CAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCAG- TGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGTCAGAATTTTG- TCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGACCcgcggta- tatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt-	Nativa Alfa de TCR 58 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)

	ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
72	ATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTGGAG- CCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTGTCG- CTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGATTG- CAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTTTA- CAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCAG- TGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGTCAGAATTTTG- TCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTG- TACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCT- CAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGA- TATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTT- CACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATG- TGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTG- CTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGAC- CCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Nativa Alfa de TCR 58 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
73	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRF- TAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPNIQNPDPA- VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS- DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 58 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
74	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRF- TAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFGPGTRLSVLPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 58 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
75	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCR- KEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFG- PGTRLSVLPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 58 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
76	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCR- KEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFG- PGTRLSVLPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLD- MKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQN- LLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 58 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
77	RKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCRKEPKLLMSVYSSGNEDGRF- TAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFGPGTRLSVLP	Região variável Alfa de TCR 58 (aa)
78	NSASQS	CDR1 Alfa de TCR 58 (aa)
79	VYSSGN	CDR2 Alfa de TCR 58 (aa)
80	VVNRDNYGQNFV	CDR3 Alfa de TCR 58 (aa)
81	MMISLRVLLVILWLQLSWVWSQ	Peptídeo de Sinal Alfa de TCR 58 (aa)
82	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 58 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
83	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG-	Nativa Beta de TCR 58 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	
84	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRSSYEQYFGPGTR- LTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 58 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
85	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRSSYEQYFGPGTRLTVTEDL- RNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 58 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
86	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAS- TPRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 58 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
87	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAS- TPRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 58 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
88	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRSSYEQYFGPGTRLTVT	Região variável Beta de TCR 58 (aa)
89	SNHLY	CDR1 Beta de TCR 58, 59, 60, 61 (aa)
90	FYNNEI	CDR2 Beta de TCR 58, 59, 60 61 (aa)
91	ASTPRSSYEQY	CDR3 Beta de TCR 58 (aa)
92	MDTWLVCWAIFSLLKAGLT	Peptídeo de sinal Beta de TCR 58, 59, 60, 61 (aa)
93	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttc- taaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAG- CTGGGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGG- GAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTCTGGTACA- GACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATG- GAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGAC- TCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGTCAGAA- TTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGACCccg- cggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgactt-	Sequência completa Nativa de TCR 58 com constante humana (nt)

	cgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcg- ttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtca- gactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttcctt- caccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacct- caacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
94	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaagg- ctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctgg- cccaATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAGCTGGGTTTG- GAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGGGAGCCACTG- TCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTCTGGTACAGACAGGA- TTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATGGAAGGTT- TACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGACTCCAAGCTCA- GTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGTCAGAATTTTG- TCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTG- TACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCT- CAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGA- TATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTT- CACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATG- TGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTG- CTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGAC- CCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Sequência completa Nativa de TCR 58 com constante de camundongo (nt)
95	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAS- TPRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISL- RVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCR- KEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFG- PGTRLSVLPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 58 com constante humana (aa)
96	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAS- TPRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMISL- RVLLVILWLQLSWVWSQRKEVEQDPGPFNVPEGATVAFNCTYSNSASQSFFWYRQDCR- KEPKLLMSVYSSGNEDGRFTAQLNRASQYISLLIRDSKLSDSATYLCVVNRDNYGQNFVFG- PGTRLSVLPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLD- MKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQN- LLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 58 com constante de camundongo (aa)
97	ATGAAGAGGGAGAGGGAGATGCTACTCATCACATCAATGTTGGTCTTATGGATGCAATTGTCA- CAGGTGAATGGACAACAGGTAATGCAAATTCCTCAGTACCAGCATGTACAAGAAGGAGAGGA- CTTCACCACGTACTGCAATTCCTCAACTACTTTAAGCAATATACAGTGGTATAAGCAAAGG- CCTGGTGGACATCCCGTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGAGTGGAGAAGTGAAGAAGCA- GAAAAGACTGACATTTCAGTTTGGAGAAGCAAAAAAGAACAGCTCCCTGCACATCACAG- CCACCCAGACTACAGATGTAGGAACCTACTTCTGTGCACCCAAGCGGGAATATGGAAA- CAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGTCAAGTCCAATATCCAGAATCCGGAC- Cccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactga- cttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaag-	Nativa Alfa de TCR 59 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)

	tgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
98	ATGAAGAGGGAGAGGGAGATGCTACTCATCACATCAATGTTGGTCTTATGGATGCAATTGTCA- CAGGTGAATGGACAACAGGTAATGCAAATTCCTCAGTACCAGCATGTACAAGAAGGAGAGGA- CTTCACCACGTACTGCAATTCCTCAACTACTTTAAGCAATATACAGTGGTATAAGCAAAGG- CCTGGTGGACATCCCGTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGAGTGGAGAAGTGAAGAAGCA- GAAAAGACTGACATTTCAGTTTGGAGAAGCAAAAAAGAACAGCTCCCTGCACATCACAG- CCACCCAGACTACAGATGTAGGAACCTACTTCTGTGCACCCAAGCGGGAATATGGAAA- CAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGTCAAGTCCAATATCCAGAATCCGGAG- CCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGA- CTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAG- TGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCA- GACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACG- TGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGA- ATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTG- CTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Nativa Alfa de TCR 59 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
99	GQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLT- FQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKSNIQNPDPAVYQL- RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA- NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 59 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
100	GQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLT- FQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKSNIQNPEPAVYQLK- DPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 59 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
101	MKREREMLLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNI- QWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVG- TYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKSNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN- VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS- PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 59 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
102	MKREREMLLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNI- QWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVG- TYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKSNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINV- PKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATL- TEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 59 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
103	GQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNIQWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLT- FQFGEAKKNSSLHITATQTTDVGTYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKS	Região variável Alfa de TCR 59 (aa)
104	TTLSN	CDR1 Alfa de TCR 59 (aa)
105	LVKSGEV	CDR2 Alfa de TCR 59 (aa)
106	APKREYGNKLV	CDR3 Alfa de TCR 59 (aa)
107	MKREREMLLITSMLVLWMQLSQVN	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 59 (aa)
108	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 59 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
109	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT-	Nativa Beta de TCR 59 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	
110	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYSGRASYEQYFGPGTR- LTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 59 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
111	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYSGRASYEQYFGPGTRLTVTEDL- RNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 59 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
112	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYS- GRASYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 59 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
113	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYS- GRASYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 59 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
114	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYSGRASYEQYFGPGTRLTVT	Região variável Beta de TCR 59 (aa)
115	AYSGRASYEQY	CDR3 Beta de TCR 59 (aa)
116	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttc- taaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGAAGAGGGAGAGGGAGATGCTACTCATCACATCAATGTTGGTCTTATGGA- TGCAATTGTCACAGGTGAATGGACAACAGGTAATGCAAATTCCTCAGTACCAGCATGTA- CAAGAAGGAGAGGACTTCACCACGTACTGCAATTCCTCAACTACTTTAAGCAATATACAGTGG- TATAAGCAAAGGCCTGGTGGACATCCCGTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGAGTGGAGAAG- TGAAGAAGCAGAAAAGACTGACATTTCAGTTTGGAGAAGCAAAAAAGAACAGCTCCCTGCA- CATCACAGCCACCCAGACTACAGATGTAGGAACCTACTTCTGTGCACCCAAGCGGGAATATG- GAAACAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGTCAAGTCCAATATCCAGAATCCG- GACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata-	Sequência completa Nativa de TCR 59 com constante humana (nt)

	cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
117	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaagg- ctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctgg- cccaATGAAGAGGGAGAGGGAGATGCTACTCATCACATCAATGTTGGTCTTATGGATGCAA- TTGTCACAGGTGAATGGACAACAGGTAATGCAAATTCCTCAGTACCAGCATGTACAAGAAGGA- GAGGACTTCACCACGTACTGCAATTCCTCAACTACTTTAAGCAATATACAGTGGTATAAG- CAAAGGCCTGGTGGACATCCCGTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGAGTGGAGAAGTGAAGAAG- CAGAAAAGACTGACATTTCAGTTTGGAGAAGCAAAAAAGAACAGCTCCCTGCACATCACAG- CCACCCAGACTACAGATGTAGGAACCTACTTCTGTGCACCCAAGCGGGAATATGGAAA- CAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGTCAAGTCCAATATCCAGAATCCGGAG- CCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGA- CTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAG- TGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCA- GACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACG- TGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGA- ATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTG- CTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Sequência completa Nativa de TCR 59 com constante de camundongo (nt)
118	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYS- GRASYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKRE- REMLLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNI- QWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVG- TYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKSNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN- VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS- PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 59 com constante humana (aa)
119	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYS- GRASYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKRE- REMLLITSMLVLWMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTTLSNI- QWYKQRPGGHPVFLIQLVKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQTTDVG- TYFCAPKREYGNKLVFGAGTILRVKSNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINV- PKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATL- TEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 59 com constante de camundongo (aa)
120	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTGGAG- CCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTG- CCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATA- TTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGA- AGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCA- GCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATGTTGGGGAGTGGAGGTAGCAACTA- TAAACTGACATTTGGAAAAGGAACTCTCTTAACCGTGAATCCAAATATCCAGAATCCGGAC- Cccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactga- cttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaag- tgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 60 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)

121	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTGGAG- CCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTG- CCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATA- TTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGA- AGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCA- GCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATGTTGGGGAGTGGAGGTAGCAACTA- TAAACTGACATTTGGAAAAGGAACTCTCTTAACCGTGAATCCAAATATCCAGAATCCGGAG- CCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGA- CTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAG- TGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCA- GACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACG- TGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGA- ATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTG- CTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	Nativa Alfa de TCR 60 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
122	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRF- TAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNMLGSGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPA- VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS- DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 60 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
123	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRF- TAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNMLGSGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 60 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
124	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYR- QYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNML- GSGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS- DVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKS- FETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 60 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
125	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYR- QYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNML- GSGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT- FITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETD- MNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 60 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
126	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRF- TAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNMLGSGGSNYKLTFGKGTLLTVNP	Região variável Alfa de TCR 60 (aa)
127	DRGSQS	CDR1 Alfa de TCR 60, 61 (aa)
128	IYSNGD	CDR2 Alfa de TCR 60, 61 (aa)
129	AVNMLGSGGSNYKLT	CDR3 Alfa de TCR 60 (aa)
130	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 60, 61 (aa)
131	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 60 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
132	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG-	Nativa Beta de TCR 60 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	
133	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAISRTVSYEQYFGPGTR- LTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 60 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
134	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAISRTVSYEQYFGPGTRLTVTEDL- RNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 60 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
135	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAIS- RTVSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 60 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
136	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAIS- RTVSYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 60 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
137	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAISRTVSYEQYFGPGTRLTVT	Região variável Beta de TCR 60 (aa)
138	AISRTVSYEQY	CDR3 Beta de TCR 60 (aa)
139	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttc- taaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG- CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGG- GAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACA- GACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAA- GATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGA- CTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATGTTGGGGAGTGGAGGTAG- CAACTATAAACTGACATTTGGAAAAGGAACTCTCTTAACCGTGAATCCAAATATCCAGAA- TCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtt- tactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 60 com constante humana (nt)
140	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG-	Sequência completa Nativa de TCR 60 com constante de

	TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaagg- ctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctgg- cccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTG- GAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTG- CCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATA- TTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGA- AGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCA- GCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATGTTGGGGAGTGGAGGTAGCAACTA- TAAACTGACATTTGGAAAAGGAACTCTCTTAACCGTGAATCCAAATATCCAGAATCCGGAG- CCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGA- CTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAG- TGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCA- GACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACG- TGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGA- ATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTG- CTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	camundongo (nt)
141	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAIS- RTVSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSL- RVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPE- LIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNMLGSGGSNYKLTF- GKGTLLTVNPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 60 com constante humana (aa)
142	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAIS- RTVSYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSL- RVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPE- LIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNMLGSGGSNYKLTF- GKGTLLTVNPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLD- MKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQN- LLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 60 com constante de camundongo (aa)
143	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTGGAG- CCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTG- CCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATA- TTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGA- AGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCA- GCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATAGAGAATAACAATGCCAGACT- CATGTTTGGAGATGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAATCCGGACCccgcgg- tatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcga- cagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgtt- ctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcaga- ctttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcac- cggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaac- ttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 61 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
144	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTGGAG- CCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTG- CCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATA- TTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGA-	Nativa Alfa de TCR 61 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	AGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCA- GCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATAGAGAATAACAATGCCAGACT- CATGTTTGGAGATGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCG- TGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGAC- TTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTG- CGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGA- CATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTG- CCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAA- TCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGA- CCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
145	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRF- TAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPA- VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS- DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 61 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
146	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRF- TAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNARLMFGDGTQLVVKPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 61 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
147	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYR- QYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNAR- LMFGDGTQLVVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDK- CVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN- LNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 61 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
148	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYR- QYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNAR- LMFGDGTQLVVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDK- CVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLN- FQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 61 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
149	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRF- TAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNARLMFGDGTQLVVKP	Região variável Alfa de TCR 61 (aa)
150	AVNIENNNARLM	CDR3 Alfa de TCR 61 (aa)
151	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 61 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
152	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT- CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 61 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
153	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTKRFSYEQYFGPGTR- LTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP-	Beta de TCR 61 com Constante Humana Otimizada por Códon

	DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	(aa)
154	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTKRFSYEQYFGPGTRLTVTEDL- RNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 61 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
155	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAST- KRFSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 61 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
156	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAST- KRFSYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 61 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
157	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTKRFSYEQYFGPGTRLTVT	Região variável Beta de TCR 61 (aa)
158	ASTKRFSYEQY	CDR3 Beta de TCR 61 (aa)
159	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttc- taaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG- CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGG- GAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACA- GACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAA- GATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGA- CTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATAGAGAATAACAATGCCA- GACTCATGTTTGGAGATGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAATCCGGAC- Cccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactga- cttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaag- tgcgttctggatatgcggagcatggatttttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 61 com constante humana (nt)
160	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTG- TCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTG- CCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGG- TGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTG- TCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCA- GGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGA- CCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTAT-	Sequência completa Nativa de TCR 61 com constante de camundongo (nt)

	CAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTA- TGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaagg- ctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctgg- cccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAGCTGGGTTTG- GAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGGGAGCCATTG- CCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACAGACAATA- TTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGA- AGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCCCA- GCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATAGAGAATAACAATGCCAGACT- CATGTTTGGAGATGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCG- TGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGAC- TTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTG- CGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGA- CATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTG- CCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAA- TCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGA- CCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
161	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAST- KRFSYEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSL- RVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPE- LIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNARLMFGDGT- QLVVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 61 com constante humana (aa)
162	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAST- KRFSYEQYFGPGTRLTVTEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMMKSL- RVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPE- LIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLIRDSQPSDSATYLCAVNIENNNARLMFGDGT- QLVVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAM- DSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVL- RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 61 com constante de camundongo (aa)
163	ATGACACGAGTTAGCTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATGG- CCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGAC- CCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATTATTATTTGTTCTGGTACAAGCAG- CCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACG- GAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGA- CTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTCTCTATACCTACAAATACATCTTTG- GAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTAGCAAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatat- caactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggatttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt- ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 62 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
164	ATGACACGAGTTAGCTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATGG- CCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGAC- CCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATTATTATTTGTTCTGGTACAAGCAG- CCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACG- GAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGA- CTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTCTCTATACCTACAAATACATCTTTG- GAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTAGCAAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAG- CTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGAT- CAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATA- TGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCAC- CTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATG- CCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCG- TGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGG- CTGTGGAGCTCCTGA	Nativa Alfa de TCR 62 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

165	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATEN- RFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQL- RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA- NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 62 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
166	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATEN- RFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPEPAVYQLK- DPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 62 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
167	MTRVSLLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPS- RQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTG- TRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 62 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
168	MTRVSLLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPS- RQMILVIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTG- TRLKVLANIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAM- DSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVL- RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 62 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
169	AQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMILVIRQEAYKQQNATEN- RFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTGTRLKVLA	Região variável Alfa de TCR 62 (aa)
170	TSENNYY	CDR1 Alfa de TCR 62 (aa)
171	QEAYKQQN	CDR2 Alfa de TCR 62 (aa)
172	ALYTYKYI	CDR3 Alfa de TCR 62 (aa)
173	MTRVSLLWAVVVSTCLESGM	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 62 (aa)
174	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataagg- tgttccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacaccca- gaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctgg- tgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagca- gcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccac- cttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctg- tctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcgga- agcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccg- ccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 62 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
175	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGCGCAATG- TGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCA- GAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGG- TGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAG- TCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAAC- CCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCA- GAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTG- TGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGA- TCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGG- CCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 62 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
176	EAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPK- DRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSLDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFP- PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL- NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 62 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
177	EAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPK-	Beta de TCR 62 com

	DRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSLDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLRN- VTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
178	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQG- PKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASS- LDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 62 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
179	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQG- PKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASS- LDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 62 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
180	EAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPK- DRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSLDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVL	Região variável Beta de TCR 62 (aa)
181	SGHAT	CDR1 Beta de TCR 62 (aa)
182	FQNNGV	CDR2 Beta de TCR 62 (aa)
183	ASSLDTRGSSYNEQF	CDR3 Beta de TCR 62 (aa)
184	MGTRLLCWAALCLLGAELT	Peptídeo de sinal Beta de TCR 62 (aa)
185	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataagg- tgttccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacaccca- gaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctgg- tgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagca- gcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccac- cttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctg- tctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcgga- agcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccg- ccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctg- ccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggagcaaccaattt- cagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGACACGAGTTAG- CTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATGGCCCAGACAGTCACT- CAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGA- CACCAGTGAGAATAATTATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATT- CTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGTTTCTCTG- TGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTCACAGCTGGGGGA- CACTGCGATGTATTTCTGTGCTCTCTATACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGG- CTGAAGGTTTTAGCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaa- atcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 62 com constante humana (nt)
186	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGCGCAATG- TGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCA- GAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGG- TGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAG-	Sequência completa Nativa de TCR 62 com constante de camundongo (nt)

	TCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAAC- CCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCA- GAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTG- TGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGA- TCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGG- CCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagca- ggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGACACGAGTTAGCTTGCTGTGGGCAGTCG- TGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATGGCCCAGACAGTCACTCAGTCTCAACCAGAGATG- TCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAGTGAGAATAATTAT- TATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTATTCGCCAAGAAGCT- TATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAA- TCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATGTATTTCTGTGCTCTC- TATACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTTTAGCAAATATCCAGAA- TCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTT- CACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGA- CAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCA- ATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTT- CCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGA- ATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAAC- CTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
187	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQG- PKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASS- LDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMTRVS- LLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMIL- VIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTGTR- LKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF- KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIG- FRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 62 com constante humana (aa)
188	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQG- PKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASS- LDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMTRVS- LLWAVVVSTCLESGMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTSENNYYLFWYKQPPSRQMIL- VIRQEAYKQQNATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCALYTYKYIFGTGTR- LKVLANIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAM- DSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVL- RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 62 com constante de camundongo (aa)
189	ATGGAGACTGTTCTGCACGTACTCCTAGGGATATTGGGGTTCCAAGCAGCCTGGGTCAGTAG- CCAAGAACTGGAGCAGAGTCCTCAGTCCTTGATCGTCCAAGAGGGAAAGAATCTCACCA- TAAACTGCACGTCATCAAAGACGTTATATGGCTTATACTGGTATAAGCAAAAGTATGG- TGAAGGTCTTATCTTCTTGATGATGCTACAGAAAGGTGGGGAAGAGAAAAGTCATGAAAAGA- TAACTGCCAAGTTGGATGAGAAAAAGCAGCAAAGTTCCCTGCATATCACAGCCTCCCAG- CCCAGCCATGCAGGCATCTACCTCTGTGGAGCAGACATAGACGACTACAAGCTCAGCTTTG- GAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCAAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatat- caactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggatttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt- ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 63 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
190	ATGGAGACTGTTCTGCACGTACTCCTAGGGATATTGGGGTTCCAAGCAGCCTGGGTCAGTAG- CCAAGAACTGGAGCAGAGTCCTCAGTCCTTGATCGTCCAAGAGGGAAAGAATCTCACCA- TAAACTGCACGTCATCAAAGACGTTATATGGCTTATACTGGTATAAGCAAAAGTATGG- TGAAGGTCTTATCTTCTTGATGATGCTACAGAAAGGTGGGGAAGAGAAAAGTCATGAAAAGA- TAACTGCCAAGTTGGATGAGAAAAAGCAGCAAAGTTCCCTGCATATCACAGCCTCCCAG- CCCAGCCATGCAGGCATCTACCTCTGTGGAGCAGACATAGACGACTACAAGCTCAGCTTTG- GAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCAAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAG- CTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGAT- CAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATA- TGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCAC- CTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATG-	Nativa Alfa de TCR 63 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	CCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCG- TGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGG- CTGTGGAGCTCCTGA	
191	SQELEQSPQSLIVQEGKNLTINCTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLIFLMMLQKGGEEKSHEKI- TAKLDEKKQQSSLHITASQPSHAGIYLCGADIDDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQL- RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACA- NAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 63 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
192	SQELEQSPQSLIVQEGKNLTINCTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLIFLMMLQKGGEEKSHEKI- TAKLDEKKQQSSLHITASQPSHAGIYLCGADIDDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPEPAVYQLK- DPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 63 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
193	METVLHVLLGILGFQAAWVSSQELEQSPQSLIVQEGKNLTIN- CTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLIFLMMLQKGGEEKSHEKITAKLDEKKQQSSLHITASQPSHA- GIYLCGADIDDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN- VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPS- PESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 63 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
194	METVLHVLLGILGFQAAWVSSQELEQSPQSLIVQEGKNLTIN- CTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLIFLMMLQKGGEEKSHEKITAKLDEKKQQSSLHITASQPSHA- GIYLCGADIDDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINV- PKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATL- TEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 63 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
195	SQELEQSPQSLIVQEGKNLTINCTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLIFLMMLQKGGEEKSHEKI- TAKLDEKKQQSSLHITASQPSHAGIYLCGADIDDYKLSFGAGTTVTVRA	Região variável Alfa de TCR 63 (aa)
196	KTLYG	CDR1 Alfa de TCR 63 (aa)
197	LQKGGEE	CDR2 Alfa de TCR 63 (aa)
198	GADIDDYKLS	CDR3 Alfa de TCR 63 (aa)
199	METVLHVLLGILGFQAAWVS	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 63 (aa)
200	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataaggtgtt- ccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttgg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 63 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
201	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCC- TAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGG- TGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAG- GAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTG- TCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGA- TGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAG- CCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCG- CCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGG- CCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 63 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
202	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPS- DRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNEQFFGPGTRLTVLEDLNKVFP- PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL- NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-	Beta de TCR 63 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)

	QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	
203	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPS- DRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNEQFFGPGTRLTVLEDLRN- VTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 63 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
204	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG- PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNE- QFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 63 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
205	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG- PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNE- QFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 63 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
206	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPS- DRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNEQFFGPGTRLTVL	Região variável Beta de TCR 63 (aa)
207	SGHVS	CDR1 Beta de TCR 63 (aa)
208	FQNEAQ	CDR2 Beta de TCR 63 (aa)
209	ASRPRQGYNDNEQF	CDR3 Beta de TCR 63 (aa)
210	MGTRLLCWVVLGFLGTDHT	Peptídeo de sinal Beta de TCR 63 (aa)
211	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataaggtgtt- ccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggagcaaccaatttcagcctg- ctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGAGACTGTTCTGCACGTAC- TCCTAGGGATATTGGGGTTCCAAGCAGCCTGGGTCAGTAGCCAAGAACTGGAGCAGAGTCCT- CAGTCCTTGATCGTCCAAGAGGGAAAGAATCTCACCATAAACTGCACGTCATCAAAGACGTTA- TATGGCTTATACTGGTATAAGCAAAAGTATGGTGAAGGTCTTATCTTCTTGATGATGCTACA- GAAAGGTGGGGAAGAGAAAAGTCATGAAAAGATAACTGCCAAGTTGGATGAGAAAAAGCAG- CAAAGTTCCCTGCATATCACAGCCTCCCAGCCCAGCCATGCAGGCATCTACCTCTGTGGAGCA- GACATAGACGACTACAAGCTCAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCAAATA- TCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtg- tctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtc- tacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccg- tagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaatta- tccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaa- tcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggatt- ctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 63 com constante humana (nt)
212	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCC- TAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGG-	Sequência completa Nativa de TCR 63 com constante de camundongo (nt)

	TGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAG- GAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTG- TCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGA- TGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAG- CCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCG- CCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGG- CCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAA- CAGCtaaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggaga- atcctggcccaATGGAGACTGTTCTGCACGTACTCCTAGGGATATTGGGGTTCCAAGCAG- CCTGGGTCAGTAGCCAAGAACTGGAGCAGAGTCCTCAGTCCTTGATCGTCCAAGAGGGAAAGA- ATCTCACCATAAACTGCACGTCATCAAAGACGTTATATGGCTTATACTGGTATAAGCAAAAG- TATGGTGAAGGTCTTATCTTCTTGATGATGCTACAGAAAGGTGGGGAAGAGAAAAGT- CATGAAAAGATAACTGCCAAGTTGGATGAGAAAAAGCAGCAAAGTTCCCTGCATATCACAG- CCTCCCAGCCCAGCCATGCAGGCATCTACCTCTGTGGAGCAGACATAGACGACTACAAGCT- CAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCAAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCG- TGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGAC- TTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTG- CGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGA- CATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTG- CCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAA- TCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGA- CCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
213	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG- PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNE- QFFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETVLHVLL- GILGFQAAWVSSQELEQSPQSLIVQEGKNLTINCTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLI- FLMMLQKGGEEKSHEKITAKLDEKKQQSSLHITASQPSHAGIYLCGADIDDYKLSFGAG- TTVTVRANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 63 com constante humana (aa)
214	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG- PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNE- QFFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMETVLHVLLGILG- FQAAWVSSQELEQSPQSLIVQEGKNLTINCTSSKTLYGLYWYKQKYGEGLIFLMMLQKGGEE- KSHEKITAKLDEKKQQSSLHITASQPSHAGIYLCGADIDDYKLSFGAGTTVTVRANIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 63 com constante de camundongo (aa)
215	ATGAACATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGTATCCAG- CATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGA- CCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCAC- CAAGTGGAGAATTGGTTTTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAG- TGGTCGGTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCT- CACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTGGGGTCGATAACTATGGTCAGA- ATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGAC- Cccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactga- cttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaag- tgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 64 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
216	ATGAACATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGTATCCAG- CATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGA- CCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCAC- CAAGTGGAGAATTGGTTTTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAG- TGGTCGGTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCT- CACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTGGGGTCGATAACTATGGTCAGA- ATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGAG- CCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGA- CTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAG- TGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCA-	Nativa Alfa de TCR 64 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	GACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACG- TGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGA- ATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTG- CTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
217	AQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEIS- GRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSGVDNYGQNFVFGPGTRLSVLPNIQNPDPA- VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS- DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 64 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
218	AQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEIS- GRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSGVDNYGQNFVFGPGTRLSVLPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 64 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
219	MNMLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYE- TRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVV- DSAVYFCALSGVDNYGQNFVFGPGTRLSVLPNIQNPDPAVYQLRDSKSSD- KSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII- PEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 64 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
220	MNMLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYE- TRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLIRRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVV- DSAVYFCALSGVDNYGQNFVFGPGTRLSVLPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTL- CLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKET- NATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 64 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
221	AQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYE**TRDTTYY**LFWYKQPPSGELVFLIR**RNSFDEQN**EIS- GRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFC**ALSGVDNYGQNFV**FGPGTRLSVLP	Região variável Alfa de TCR 64 (aa)
222	TRDTTYY	CDR1 Alfa de TCR 64 (aa)
223	RNSFDEQN	CDR2 Alfa de TCR 64 (aa)
224	ALSGVDNYGQNFV	CDR3 Alfa de TCR 64 (aa)
225	MNMLTASLLRAVIASICVVSSM	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 64 (aa)
226	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGgaggacctgaataaggtgtt- ccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 64 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
227	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGGAGGACCTGCGCAATGTGAC- CCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGG- CCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA- ATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTAC- TCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAAT- CACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGG- CTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAAT- CACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGG- CAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 64 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
228	DTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPN- RFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGANVLTFGAGSRLTVLEDLNKVFPPE- VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDS-	Beta de TCR 64 com Constante Humana Otimizada por Códon

	RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG- FTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	(aa)
229	DTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPN- RFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGANVLTFGAGSRLTVLEDLRN- VTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 64 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
230	MGCRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKK- FLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGAN- VLTFGAGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 64 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
231	MGCRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKK- FLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGAN- VLTFGAGSRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 64 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
232	DTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQN**LGHDT**MYWYKQDSKKFLKIMFS**YNNKEL**IINETVPN- RFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFC**ASSQGEAGANVLT**FGAGSRLTVL	Região variável Beta de TCR 64 (aa)
233	LGHDT	CDR1 Beta de TCR 64 (aa)
234	YNNKEL	CDR2 Beta de TCR 64 (aa)
235	ASSQGEAGANVLT	CDR3 Beta de TCR 64 (aa)
236	MGCRLLCCVVFCLLQAGPL	Peptídeo de sinal Beta TCR 64 (aa)
237	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGgaggacctgaataaggtgtt- ccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggagcaaccaatttcagcctg- ctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGAACATGCTGACTGCCAG- CCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGTATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACT- CAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTA- TGAAACCCGTGATACTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGG- TTTTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGTATTCTTGGA- ACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAG- CAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTGGGGTCGATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCG- GAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcg- cgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatg- tctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggag- catggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaa- atgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatg- cgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 64 com constante humana (nt)
238	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGGAGGACCTGCGCAATGTGAC-	Sequência completa Nativa de TCR 64 com constante de camundongo (nt)

	CCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGG- CCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGA- ATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTAC- TCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAAT- CACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGG- CTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAAT- CACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGG- CAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAA- GAACAGCtaaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggagga- gaatcctggcccaATGAACATGCTGACTGCCAGCCTGTTGAGGGCAGTCATAG- CCTCCATCTGTGTTGTATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCGCAGACTGAAATTT- CTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCGTGATACTACTTAT- TACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCCTTATTCGTCGGAAC- TCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGTATTCTTGGAACTTCCAGAAATCCACCAG- TTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTATACTTCTGTG- CTCTGAGTGGGGTCGATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTG- TCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAG- CCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGAC- CATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAG- CAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTT- TAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAA- GAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAA- TCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
239	MGCRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKK- FLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGAN- VLTFGAGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMNMLTASLLRA- VIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLIR- RNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSGVDNYGQNFVFGPGTR- LSVLPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF- KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIG- FRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 64 com constante humana (aa)
240	MGCRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKK- FLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGAN- VLTFGAGSRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMNMLTASLLRAVIA- SICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDCVYETRDTTYYLFWYKQPPSGELVFLIRRNS- FDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSGVDNYGQNFVFGPGTRLSVL- PNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSN- GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 64 com constante de camundongo (aa)
241	ATGGAGAAAATGTTGGAGTGTGCATTCATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTTGAGTGGA- GAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCT- tAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGA- AAGGCCCTGAATTCCTCTTCACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGC- TAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACT- CAGCCACTTATCTCTGTGCTGTGCAGGCAGAAAGAGGCTCAACCCTGGGGAGGCTATACTTTG- GAAGAGGAACTCAGTTGACTGTCTGGCCTAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatat- caactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt- ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Nativa Alfa de TCR 65 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
242	ATGGAGAAAATGTTGGAGTGTGCATTCATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTTGAGTGGA- GAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCT- tAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGA- AAGGCCCTGAATTCCTCTTCACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGC- TAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACT- CAGCCACTTATCTCTGTGCTGTGCAGGCAGAAAGAGGCTCAACCCTGGGGAGGCTATACTTTG- GAAGAGGAACTCAGTTGACTGTCTGGCCTAATATCCAGAATCCGGAGCCTGCCGTGTACCAG- CTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGACTTTGATTCTCAGAT- CAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAGTGCGTGCTGGATA-	Nativa Alfa de TCR 65 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)

	TGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCAGACATCTTTCAC- CTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACGTGCCATGTGATG- CCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGAATCTGCTCG- TGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTGCTGATGACCCTGAGG- CTGTGGAGCTCCTGA	
243	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERL- KATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQAERGSTLGRLYFGRGTQLTVWPNIQNPDPA- VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKS- DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 65 com Constante Humana Otimizada por Códon (aa)
244	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERL- KATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQAERGSTLGRLYFGRGTQLTVWPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 65 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
245	MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQD- PGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQAERGSTLGR- LYFGRGTQLTVWPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDK- CVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTN- LNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 65 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
246	MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQD- PGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQAERGSTLGR- LYFGRGTQLTVWPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDK- CVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLN- FQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Alfa de TCR 65 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
247	EDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYT**VSGLRG**LFWYRQDPGKGPEFLFT**LYSAGEE**KEKERL- KATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLC**AVQAERGSTLGRLY**FGRGTQLTVWP	Região variável Alfa de TCR 65 (aa)
248	VSGLRG	CDR1 Alfa de TCR 65 (aa)
249	LYSAGEE	CDR2 Alfa de TCR 65 (aa)
250	AVQAERGSTLGRLY	CDR3 Alfa de TCR 65 (aa)
251	MEKMLECAFIVLWLQLGWLSG	Peptídeo Sinal Alfa de TCR 65 (aa)
252	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG- TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGgaggacctgaataaggtgtt- ccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaa	Nativa Beta de TCR 65 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
253	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG- TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCC- TAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGG- TGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAG- GAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTG- TCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGA- TGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAG- CCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCG- CCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGG- CCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaa	Nativa Beta de TCR 65 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
254	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDI- PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFFGEGSRLTVLEDLNKVFP-	Beta de TCR 65 com Constante Humana

	PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL- NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Otimizada por Códon (aa)
255	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDI- PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFFGEGSRLTVLEDLRN- VTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKES- NYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT- QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 65 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (aa)
256	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLR- LIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFF- GEGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Beta de TCR 65 com Constante Humana Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
257	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLR- LIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFF- GEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Beta de TCR 65 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon e peptídeo de sinal (aa)
258	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQD**MDHEN**MFWYRQDPGLGLRLIYF**SYDVKM**KEKGDI- PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLC**ASSLWGRRNTGELF**FGEGSRLTVL	Região variável Beta de TCR 65 (aa)
259	MDHEN	CDR1 Beta de TCR 65 (aa)
260	SYDVKM	CDR2 Beta de TCR 65 (aa)
261	ASSLWGRRNTGELF	CDR3 Beta de TCR 65 (aa)
262	MGIRLLCRVAFCFLAVGLV	Peptídeo de sinal Beta TCR 65 (aa)
263	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG- TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGgaggacctgaataaggtgtt- ccccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggagcaaccaatttcagcctg- ctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGAGAAAATGTTGGAGTGTG- CATTCATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTTGAGTGGAGAAGACCAGGTGACGCAGAG- TCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCTtAACTGCAGTTACACAGTCA- GCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCTT- CACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAA- CAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACTCAGCCACTTA- TCTCTGTGCTGTGCAGGCAGAAAGAGGCTCAACCCTGGGGAGGCTATACTTTGGAAGAGGA- ACTCAGTTGACTGTCTGGCCTAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcga- ctcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatg- tctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggag- catggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaa- atgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatg- cgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 65 com constante humana (nt)
264	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG-	Sequência completa Nativa de TCR 65 com constante de camundongo (nt)

	TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCC- TAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGGCCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGG- TGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGATCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAG- GAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCACAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTG- TCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCACATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGA- TGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAGGAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAG- CCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGGCATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCG- CCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGG- CCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACACTGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAA- CAGCtaaggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggaga- atcctggcccaATGGAGAAAATGTTGGAGTGTGCATTCATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGG- CTGGTTGAGTGGAGAAGACCAGGTGACGCAGAGTCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGA- GAGTAGCAGTCTtAACTGCAGTTACACAGTCAGCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGG- CAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCTTCACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGA- GAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAACAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCC- TAAACCTGAAGACTCAGCCACTTATCTCTGTGCTGTGCAGGCAGAAAGAGGCTCAACCCTGGG- GAGGCTATACTTTGGAAGAGGAACTCAGTTGACTGTCTGGCCTAATATCCAGAATCCGGAG- CCTGCCGTGTACCAGCTGAAGGACCCACGGAGCCAGGATAGCACCCTGTGCCTGTTCACCGA- CTTTGATTCTCAGATCAACGTGCCCAAGACCATGGAGAGCGGCACCTTCATCACAGACAAG- TGCGTGCTGGATATGAAGGCCATGGACAGCAAGTCCAACGGCGCCATCGCCTGGTCCAATCA- GACATCTTTCACCTGCCAGGATATCTTTAAGGAGACAAATGCCACCTATCCTTCCTCTGACG- TGCCATGTGATGCCACCCTGACAGAGAAGAGCTTCGAGACCGACATGAACCTGAATTTTCAGA- ATCTGCTCGTGATTGTCCTGAGAATCCTGCTGCTGAAGGTGGCCGGCTTTAACCTG- CTGATGACCCTGAGGCTGTGGAGCTCCTGA	
265	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLR- LIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFF- GEGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMEKMLECA- FIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPE- FLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQAERGSTLGRLYFGRGT- QLTVWPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 65 com constante humana (aa)
266	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLR- LIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFF- GEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL- SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILL- GKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMEKMLECAFIVLWLQL- GWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSSLNCSYTVSGLRGLFWYRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKE- KERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVQAERGSTLGRLYFGRGTQLTVWPNIQNPEPA- VYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTS- FTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR 65 com constante de camundongo (aa)
267	KLPQLCTEL	peptídeo E6(18-26)
268	TIHDIILECV	peptídeo E6(29-38)
269	FAFRDLCIV	peptídeo E6(52 - 60)
270	TLGIVCPI	peptídeo E7(86-93)
271	YMLDLQPET	peptídeo E7(11 - 19)
272	GTLGIVCPI	peptídeo E7(85 - 93)
273	LLMGTLGIV	peptídeo E7(82 - 90)
274	TLHEYMLDL	peptídeo E7(7-15)
275	DIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSN- GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
276	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSN- GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
277	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSN- GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo modificada por transmembrana/modificada por cisteína

		Mus musculus (aa)
278	IQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSN-GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
279	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSN-GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
280	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKXVLDMKAMDSKSN-GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLXVXXLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
281	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKSN-GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLSVMGLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
282	NIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSN-GAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLNFQNLLVIVLRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Constante alfa de camundongo Mus musculus (aa)
283	DLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD-PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT-QNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKRKNS	Constante beta de camundongo Mus musculus (aa)
284	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD-PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT-QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Constante beta de camundongo Mus musculus (aa)
285	EDLRNVTPPKVSLFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVXTD-PQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVT-QNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS	Constante beta de camundongo Mus musculus (aa)
286	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSR	Sequência de sinal
287	PGGG-(SGGGG)n-P- em que n é 5 ou 6, P é prolina, G é glicina e S é serina	Ligante (aa)
288	GSADDAKKDAAKKDGKS	Ligante (aa)
289	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ X_1 = A ou S; X_2 = A, I, S, ou Y; X_3 = S, T, ou R; X_4 = G, K, R, L, P, S, ou Q; X_5 = D, G, R, T, ou W; X_6 = A, E, F, R, S, Q, T ou V; X_7 = A, R, G, Y, ou nulo; X_8 = G, N, S, ou nulo; X_9 = A, D, G, S, ou Y; X_{10} = L, N, ou Y; X_{11} = E ou V; X_{12} = L ou Q; X_{13} = F, Y, ou T	Consenso de CDR3 global beta de TCR E7(11 - 19)
290	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$EQF X_1 = A ou S; X_2 = A ou S; X_3 = S ou R; X_4 = S, L, ou P; X_5 = W, D, ou R; X_6 = R, T, ou Q; X_7 = R, G, Y, ou nulo; X_8 = G, N, ou S; X_9 = G, D, ou Y; X_{10} = N ou L	Consenso de CDR3 beta de TCR E7(11 - 19)
291	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$YEQY X_1 = A ou S; X_2 = I, S, ou Y; X_3 = S ou T;	Consenso de CDR3 beta de TCR E7(11 - 19)

	X_4 = G, P, R, ou T; X_5 = R ou T; X_6 = F, S, A, ou V; X_7 = S ou T	
292	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ X_1 = A ou G; X_2 = A, G, P, V, ou L; X_3 = A, K, N, Y, D, ou S; X_4 = R, M, I, T, ou G; X_5 = N, E, L, D, V, ou nulo; X_6 = Y, G, N, D, ou nulo; X_7 = S, N, G, ou nulo; X_8 = G, N, Y, ou nulo; X_9 = D, F, G, N, ou nulo; X_{10} =A, N, Q, ou Y; X_{11} = K, R, ou N; X_{12} = F, L, ou Y; X_{13} = I, M, S, T, V, ou Y	Consenso de CDR3 global ALFA de TCR E7(11 - 19)
293	$AVNX_4X_5X_6X_7X_{8N}X_{10}X_{11L}X_{13}$ X_4 = M ou I; X_5 = E ou L; X_6 = G ou N; X_7 = S, G, ou nulo; X_8 = S ou N; X_{10} =Y ou A; X_{11} = K ou R; X_{13} = T ou M	Consenso de CDR3 alfa de TCR E7(11 - 19)
294	MDTWLVCWAIFSLLKAGLT	Sequência de Sinal
295	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCT	espaçador (articulação de IgG4) Homo sapiens (nt)
296	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN-GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	Espaçador de CH3 de articulação Homo sapiens (aa)
297	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD-GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA-KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD-GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	Espaçador de CH2 - CH3 de articulação Homo sapiens (aa)
298	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERET-KTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVE-EGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNL-LASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRV-PAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVSYVTDH	IgD-articulação-Fc Homo sapiens (aa)
299	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHIL-PVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRT-KQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIIS-NRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSE-CIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADA-GHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR artificial (aa)
300	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQEL-DILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSL-KEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEG-CWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGP-DNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEG-CPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR artificial
301	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A Artificial (aa)
302	EGRGSLLTCGDVEENPGP	T2A Artificial (aa)
303	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (aminoácidos 153 - 179 de Acesso No. P10747) Homo sapiens (aa)
304	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (aminoácidos

		114 - 179 de Acesso No. P10747) Homo sapiens (aa)
305	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (aminoácidos 180-220 de P10747) Homo sapiens (aa)
306	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL a GG) Homo sapiens (aa)
307	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL	4 - 1BB (aminoácidos 214 - 255 de Q07011.1) Homo sapiens (aa)
308	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN-PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3 zeta Homo sapiens (aa)
309	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN-PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3 zeta Homo sapiens (aa)
310	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN-PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	CD3 zeta Homo sapiens (aa)
311	ATNFSLLKQAGDVEENPGP	P2A
312	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	F2A
313	QCTNYALLKLAGDVESNPGP	E2A
314	ESKYGPPCPPCP	espaçador (articulação de IgG4) Homo sapiens (aa)
315	GGCTCCGGCGCCACAAACTTTTCTCTGCTGAAGCAGGCAGGCGATGTGGAGGAGAACCCTGGACCA	P2A Artificial (nt)
316	GGAAGCGGAGCCACCAACTTTTCCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGTGGAGGAGAATCCTGGCCCA	P2A Artificial (nt)
317	GGATCTGGAGCCACCAACTTCTCCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGTGGAGGAGAATCCTGGCCCA	P2A Artificial (nt)
318	GGATCCGGAGCTACCAACTTCTCTCTGCTGAAACAGGCAGGCGATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCA	P2A Artificial (nt)
319	GGGAGTGGAGCAACAAACTTTTCACTGCTGAAGCAGGCCGGCGATGTGGAGGAAAATCCTGGGCCA	P2A Artificial (nt)
320	GGGTCCGGAGCCACAAATTTTTCTCTGCTGAAACAGGCTGGCGATGTGGAGGAAAACCCTGGGCCA	P2A Artificial (nt)
321	GGAAGCGGCGCAACAAACTTTTCCCTGCTGAAACAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAATCCTGGCCCA	P2A Artificial (nt)
322	ggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggccggcgacgtggaggagaatcctggccca	P2A Artificial (nt)
323	ggcagcggcgccaccaacttcagcctgcttaaacaggcaggcgacgtggaggagaatcctggccca	P2A Artificial (nt)
324	ggctctggcgccaccaactttagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggccca	P2A Artificial (nt)
325	ggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggccca	P2A Artificial (nt)
326	ggcagcggcgccaccaacttcagcctgcttaaacaagctggcgacgtggaggagaatcctggccca	P2A Artificial (nt)
327	MKKHLTTFLVILWLYFYRGNG	Sequência de sinal
328	METLLGLLILWLQLQWVSS	Sequência de sinal
329	MSLGLLCCGAFSLLWAGPV	Sequência de sinal
330	MLSLLLLLLGLGSVF	Sequência de sinal
331	MLLLLVPVLEVIFTLGGTR	Sequência de sinal
332	MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSS	Sequência de sinal
333	NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR nativa Homo sapiens (aa)
334	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR nativa Homo sapiens (aa)
335	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR nativa Homo sapiens (aa)
336	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-	Região constante alfa

	VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	de TCR nativa Homo sapiens (aa)
337	DIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR nativa Homo sapiens (aa)
338	PNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR nativa Homo sapiens (aa)
339	EDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPL-KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF	Região constante beta de TCR nativa Homo sapiens (aa)
340	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPL-KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	Região constante beta de TCR nativa Homo sapiens (aa)
341	PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR nativa Homo sapiens (aa)
342	TEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD-PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	Região constante beta de TCR nativa Homo sapiens (aa)
343	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTD-PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	Região constante beta de TCR nativa Homo sapiens (aa)
344	NIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPADTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR Homo sapiens (aa)
345	HIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR Homo sapiens (aa)
346	YIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR Homo sapiens (aa)
347	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR Homo sapiens (aa)
348	DIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSA-VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Região constante alfa de TCR Homo sapiens (aa)
349	MGIRLLCRVAFCFLAVGLV	Sequência de sinal
350	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPL-KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	Região constante beta de TCR Homo sapiens (aa)
351	TEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTD-PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	Região constante beta de TCR Homo sapiens (aa)
352	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTD-PQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT-QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	Região constante beta de TCR Homo sapiens (aa)
353	MSLSSLLKVVTASLWLGPGI	Sequência de sinal
354	MKLVTSITVLLSLGIMG	Sequência de sinal
355	MGTSLLCWMALCLLGADHADT	Sequência de sinal
356	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ X_1 = A ou G; X_2 = A, G, P, V, ou L; X_3 = A, K, N, Y, D, ou S; X_4 = R, M, I, T, ou G; X_5 = N, E, L, V, ou nulo; X_6 = Y, G, N, D, ou nulo; X_7 = S, N, G, ou nulo; X_8 = G, N, Y, ou nulo; X_9 = D, F, G, N, ou nulo; X_{10} =A, N, Q, ou Y; X_{11} = K, R, ou N; X_{12} = F, L, ou Y; X_{13} = I, M, S, T, V, ou Y	Consenso de CDR3 alfa de TCR E7(11 - 19)

357	$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ X_1 = A ou S; X_2 = A, I, S, ou Y; X_3 = S, T, ou R; X_4 = G, K, R, L, P, S, ou Q; X_5 = D, G, T, ou W; X_6 = A, E, F, R, S, Q, T ou V; X_7 = A, R, G, Y, ou nulo; X_8 = G, N, S, ou nulo; X_9 = A, D, G, S, ou Y; X_{10} = L, N, ou Y; X_{11} = E ou V; X_{12} = L ou Q; X_{13} = F, Y, ou T	Consenso de CDR3 beta de TCR E7(11 - 19)
358	gaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagat- cagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtgga- actgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcag- cctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagag- tgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacgg- cctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctg- ccgaagcctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctg- tctgccacaatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Região constante beta de TCR, Homo sapiens (nt)
359	GAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNE- GSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFGPGTR- LTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta com sequência constante humana (aa)
360	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLML- MATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFG- PGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
361	atgctgctgcttctgctgcttctggggccaggctccgggcttggtgctgtcgtctctcaaca- tccgagctgggttatctgtaagagtggaacctctgtgaagatcgagtgccgttccctggac- tttcaggccacaactatgttttggtatcgtcagttcccgaaacagagtctcatgctgatgg- caacttccaatgagggctccaaggccacatacgagcaaggcgtcgagaaggacaagtttct- catcaaccatgcaagcctgaccttgtccactctgacagtgaccagtgcccatcctgaagacag- cagcttctacatctgcagtgctagatcttggcgggggggccttgagcagttcttcgggccagg- gacacggctcaccgtgctagaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgtt- cgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctggccac- cggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacag- cggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcagatac- tgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccacttca- gatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagagccaag- cctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttaccag- cgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctgggcaaag- ccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	beta com sequência constante humana e peptídeo de sinal (nt)
362	MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLML- MATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSARSWRGGLEQFFG- PGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVLK- FSVSILWIQLAWVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLTVYCNSSSVFSSLQWYRQEPGEG- PVLLVTVVTGGEVKKLKRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCAGARNFNKFYFGSGT- KLNVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDM- RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN- LSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	Sequência completa de TCR com constante humana (aa)
363	atgctgctgcttctgctgcttctggggccaggctccgggcttggtgctgtcgtctctcaaca- tccgagctgggttatctgtaagagtggaacctctgtgaagatcgagtgccgttccctggac- tttcaggccacaactatgttttggtatcgtcagttcccgaaacagagtctcatgctgatgg- caacttccaatgagggctccaaggccacatacgagcaaggcgtcgagaaggacaagtttct- catcaaccatgcaagcctgaccttgtccactctgacagtgaccagtgcccatcctgaagacag-	Sequência completa de TCR com constante humana (nt)

	cagcttctacatctgcagtgctagatcttggcgggggggccttgagcagttcttcgggccagg- gacacggctcaccgtgctagaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgtt- cgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctggccac- cggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacag- cggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcagatac- tgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccacttca- gatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagagccaag- cctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttaccag- cgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctgggcaaag- ccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaagga- tagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtggagga- gaatcctggcccaatggtcctgaaattctccgtgtccattctttggattcagttggcatggg- tgagcacccagctgctggagcagagccctcagtttctaagcatccaagagggagaaaatct- cactgtgtactgcaactcctcaagtgtttttccagcttacaatggtacagacaggag- cctggggaaggtcctgtcctcctggtgacagtagttacgggtggagaagtgaagaag- ctgaagagactaacctttcagtttggtgatgcaagaaaggacagttctctccacatcactg- cagcccagcctggtgatacaggcctctacctctgtgcaggagctcgcaacttcaacaaattt- tactttggatctgggaccaaactcaatgtaaaaccaaatatccagaatccggaccccgcggta- tatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt- ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagc	
364	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT- CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG- CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAgaggac- ctgaataaggtgttccccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctccca- cacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctg- tcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaag- gagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccac- cttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctg- tctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcgga- agcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccg- ccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctg- ccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggagcaaccaattt- cagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGCTCAGGAACTGG- GAATGCAGTGCCAGGCTCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTATG- TTTCCATGAAGATGGGAGGCACTACAGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGC- TACGGAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTG- TTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACAATGTTCTGGATGG- TTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTCTAAAGGGTACAGTTAC- CTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGAGAGA- TTGGGGATATGGTGGTGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGGCACTCTGCTTGCTG- TCCAGCCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 56 com constante humana (nt)
365	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACA- TCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGAC- TTTCAAGCCACAACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGG- CAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT- CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAG- CAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGATCTTGGCGGGGGGGCCTTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGG- GACACGGCTCACCGTGCTAGAAGATCTGAAGAACGTCTTCCCACCTGAGGTGGCCGTGTT- CGAGCCTTCTGAGGCCGAGATCAGCCACACACAGAAAGCCACACTCGTGTGTCTGGCCAC- CGGCTTCTATCCCGATCACGTGGAACTGTCTTGGTGGGTCAACGGCAAAGAGGTCCACAG- CGGCGTCTGTACCGATCCTCAGCCTCTGAAAGAGCAGCCCGCTCTGAACGACAGCAGATAC- TGCCTGAGCAGCAGACTGAGAGTGTCCGCCACCTTCTGGCAGAACCCCAGAAACCACTTCA-	Sequência completa de TCR 57 com constante humana (nt)

	GATGCCAGGTGCAGTTCTACGGCCTGAGCGAGAACGATGAGTGGACCCAGGATAGAGCCAAG- CCTGTGACACAGATCGTGTCTGCCGAAGCCTGGGGCAGAGCCGATTGTGGCTTTACCAG- CGAGAGCTACCAGCAGGGCGTGCTGTCTGCCACAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAAG- CCACTCTGTACGCCGTGCTGGTGTCTGCCCTGGTGCTGATGGCCATGGTCAAGCGGAAGGA- TAGCAGAGGCGGAAGCGGCGCCACAAACTTCTCACTGCTGAAACAGGCTGGCGACGTGGAGGA- GAATCCTGGCCCAATGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGT- CAGCACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCT- CACTGTGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCTCCTTACAATGGTATCGACAGGAG- CCTGGGGAAGGTCCTGTCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAG- CTGAAGAGACTAACCTTTCAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTG- CAGCCCAGCCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCCGGAGCTCGCAACTTCAACAAATTT- TACTTTGGATCTGGGACCAAACTCAATGTGAAACCAAATATCCAGAATCCGGACCCCGCGGTA- TATCAACTGCGCGACTCAAAATCATCCGATAAGAGTGTCTGTTTGTTTACTGACTTCGACAGT- CAAACTAATGTCTCTCAGAGCAAAGATTCCGATGTCTACATCACTGACAAATGCGTTCTGGA- TATGCGGAGCATGGATTTTAAGTCCAACTCCGCCGTAGCCTGGTCCAACAAGTCAGACTTTG- CCTGTGCAAATGCTTTCAACAACTCAATTATCCCTGAGGACACTTTCTTTCCTTCACCGGAG- TCCTCATGCGATGTTAAACTGGTCGAAAAATCTTTTGAGACGGATACGAACCTCAACTT- CCAAAATTTGAGCGTTATTGGCTTTCGGATTCTGCTTCTCAAAGTTGCGGGGTTCAA- TCTCCTGATGACGTTGCGGCTTTGGAGCAGCTAA	
366	ccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgac- ttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtg- cgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagt- cagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttcctt- caccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacct- caacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Região constante alfa de TCR, Homo sapiens (nt)
367	CCGCGGTATATCAACTGCGCGACTCAAAATCATCCGATAAGAGTGTCTGTTTGTTTACTGAC- TTCGACAGTCAAACTAATGTCTCTCAGAGCAAAGATTCCGATGTCTACATCACTGACAAATG- CGTTCTGGATATGCGGAGCATGGATTTTAAGTCCAACTCCGCCGTAGCCTGGTCCAACAAGT- CAGACTTTGCCTGTGCAAATGCTTTCAACAACTCAATTATCCCTGAGGACACTTTCTTTCCTT- CACCGGAGTCCTCATGCGATGTTAAACTGGTCGAAAAATCTTTTGAGACGGATACGAACCT- CAACTTCCAAAATTTGAGCGTTATTGGCTTTCGGATTCTGCTTCTCAAAGTTGCGGGGTTCA- ATCTCCTGATGACGTTGCGGCTTTGGAGCAGCTAA	Região constante alfa de TCR, Homo sapiens (nt)
368	GGAAGCGGCGCCACAAACTTCTCACTGCTGAAACAGGCTGGCGACGTGGAGGAGAATCCTGGCCCA	P2A Artificial (nt)
369	NAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQLPEEGLKFMVYLQKENIIDESG- MPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDESRDSNQPQHFGDGTRLSILE- DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPL- KEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 56 com sequência constante humana (aa)
370	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTPRSSYEQYFGPGTR- LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 58 com sequência constante humana (aa)
371	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYSGRASYEQYFGPGTR- LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 59 com sequência constante humana (aa)
372	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAISRTVSYEQYFGPGTR- LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 60 com sequência constante humana (aa)
373	EPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQILGQKVEFLVSFYNNEI- SEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASTKRFSYEQYFGPGTR- LTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 61 com sequência constante humana (aa)
374	EAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPK- DRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSLDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFP- PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL-	beta de TCR 62 com sequência constante humana (aa)

	NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	
375	GAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPS- DRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFP- PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL- NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 63 com sequência constante humana (aa)
376	DTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPN- RFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGANVLTFGAGSRLTVLEDLKNVFPPE- VAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDS- RYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCG- FTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 64 com sequência constante humana (aa)
377	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDI- PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFP- PEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPAL- NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT- QIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 65 com sequência constante humana (aa)
378	MANSAMDTRVLCCAVICLLGAGLSNAGVMQNPRHLVRRRGQEARLRCSPMKGHSHVYWYRQL- PEEGLKFMVYLQKENIIDESGMPKERFSAEFPKEGPSILRIQQVVRGDSAAYFCASSPDES- RDSNQPQHFGDGTRLSILEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 56 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
379	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAS- TPRSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 58 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
380	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAYS- GRASYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 59 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
381	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAIS- RTVSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 60 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
382	MDTWLVCWAIFSLLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGQEVILRCVPISNHLYFYWYRQIL- GQKVEFLVSFYNNEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCAST- KRFSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 61 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
383	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIEKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQILGQG- PKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASS- LDTRGSSYNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 62 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
384	MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRGQDVALRCDPISGHVSLFWYQQALGQG- PEFLTYFQNEAQLDKSGLPSDRFFAERPEGSVSTLKIQRTQQEDSAVYLCASRPRQGYNDNE- QFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 63 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
385	MGCRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDKSIKCEQNLGHDTMYWYKQDSKK- FLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQGEAGAN- VLTFGAGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 64 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)

386	MGIRLLCRVAFCFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLR- LIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLWGRRNTGELFF- GEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP- DHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN- PRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATI- LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG	beta de TCR 65 com sequência constante humana e peptídeo de sinal (aa)
387	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT- CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG- CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAgaggac- ctgaataaggtgttccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctccca- cacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctg- tcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccctgaag- gagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccac- cttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctg- tctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcgga- agcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccg- ccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctg- ccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttcggctccggagcaaccaatttcag- cctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGCTCAGGAACTGGGAA- TGCAGTGCCAGGCTCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTATGTTT- CCATGAAGATGGGAGGCACTACAGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGCTACG- GAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTGTTCTGG- TACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACAATGTTCTGGATGGTTTGGAG- GAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTCTAAAGGGTACAGTTACCTCCTTTTGAAG- GAGCTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGAGAGATTGGGGATATGGTGG- TGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGGCACTCTGCTTGCTGTCCAGCCAAATATCCAGA- ATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttg- tttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcac- tgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctgg- tccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacac- tttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacgga- tacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 56 com constante humana (nt)
388	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgagg- ccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgat- cacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagaccca- cagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcgg- ctgagagtgtctgccaccttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttt- tacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcg- tgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcaggg- cgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtg- ctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttcggctccggagcaac- caatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGCT- CAAGAGCTGGGCATGCAGTGTCAGGCCAGAGGAATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTGTT- CCTGCTGTACGTGTCCATGAAGATGGGCGGCACCACCGGCCAGAACATCGATCAGCCTACAGA- GATGACCGCCACCGAGGGCGCCATCGTGCAGATCAATTGCACCTACCAGACCAGCGGCTT- CAACGGCCTGTTCTGGTATCAGCAGCATGCCGGCGAGGCCCCTACCTTCCTGAGCTACAATG- TGCTGGACGGCCTGGAAGAGAAGGGCAGATTCAGCAGCTTCCTGTCCAGAAGCAAGGGCTA- CAGCTACCTGCTGCTGAAAGAACTGCAGATGAAGGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGT- TAGAGATTGGGGATACGGCGGAGCCACCAACAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACACTGCTGG- CCGTGCAGCCTAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg-	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante humana (nt)

	ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
389	ATGCTGCTGCTTCTGCTGCTTCTGGGGCCAGGCTCCGGGCTTGGTGCTGTCGTCTCTCAACA- TCCGAGCTGGGTTATCTGTAAGAGTGGAACCTCTGTGAAGATCGAGTGCCGTTCCCTGGAC- TTTCAGGCCACAACTATGTTTTGGTATCGTCAGTTCCCGAAACAGAGTCTCATGCTGATGG- CAACTTCCAATGAGGGCTCCAAGGCCACATACGAGCAAGGCGTCGAGAAGGACAAGTTTCT- CATCAACCATGCAAGCCTGACCTTGTCCACTCTGACAGTGACCAGTGCCCATCCTGAAGACAG- CAGCTTCTACATCTGCAGTGCTAGATCTTGGCGGGGGGGCCTTGAGCAGTTCTTCGGGCCAGG- GACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccgtg- tttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaac- cggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagactt- cggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGGTCCTGAAATTCTCCGTGTCCATTCTTTGGATTCAGTTGGCATGGGTGAG- CACCCAGCTGCTGGAGCAGAGCCCTCAGTTTCTAAGCATCCAAGAGGGAGAAAATCTCACTG- TGTACTGCAACTCCTCAAGTGTTTTTTCCAGCTTACAATGGTACAGACAGGAGCCTGGGGA- AGGTCCTGTCCTCCTGGTGACAGTAGTTACGGGTGGAGAAGTGAAGAAGCTGAAGAGAC- TAACCTTTCAGTTTGGTGATGCAAGAAAGGACAGTTCTCTCCACATCACTGCaGCCCAG- CCTGGTGATACAGGCCTCTACCTCTGTGCAGGAGCTCGCAACTTCAACAAATTTTACTTTG- GATCTGGGACCAAACTCAATGTAAAACCAAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatat- caactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagt- caaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctgga- tatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttg- cctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggag- tcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaactt- ccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 57 com constante humana (nt)
390	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtggccg- tgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagactt- cggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGGTGCTGAAGTTTTCTGTGAGCATCCTGTGGATTCAGCTGGCCTGGGTG- TCCACCCAGCTCCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAGGGCGAGAACCTGAC- CGTGTACTGCAACAGCTCTTCTGTCTTTTCATCACTGCAGTGGTATAGACAAGAACCGGG- TGAAGGTCCAGTTCTGCTGGTGACCGTCGTCACCGGCGGCGAGGTGAAGAAGCTAAAGCG- CCTGACGTTCCAGTTCGGAGACGCGCGGAAGGACTCGTCGCTGCACATCACCGCCGCCCAG- CCCGGCGACACCGGCCTGTACCTGTGCGCTGGCGCGCGCAACTTCAACAAGTTCTACTTCGG- CAGCGGCACCAAGCTGAACGTGAAACCGAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaac- tgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaacta- atgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcg- gagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtg- caaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcct- catgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 57 com constante humana (nt)
391	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg-	Sequência completa Nativa de TCR 58 com constante humana (nt)

	ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagactt- cggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAG- CTGGGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTTCCAGAGG- GAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTTCTGGTACA- GACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTAATGAAGATG- GAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCAGAGAC- TCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGTCAGAA- TTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGACCccg- cggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgactt- cgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcg- ttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtca- gactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttt- caccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacct- caacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
392	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagactt- cggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGAAGAGGGAGAGGGAGATGCTACTCATCACATCAATGTTGGTCTTATGGA- TGCAATTGTCACAGGTGAATGGACAACAGGTAATGCAAATTCCTCAGTACCAGCATGTA- CAAGAAGGAGAGGACTTCACCACGTACTGCAATTCCTCAACTACTTTAAGCAATATACAGTGG- TATAAGCAAAGGCCTGGTGGACATCCCGTTTTTTTGATACAGTTAGTGAAGAGTGGAGAAG- TGAAGAAGCAGAAAAGACTGACATTTCAGTTTGGAGAAGCAAAAAAGAACAGCTCCCTGCA- CATCACAGCCACCCAGACTACAGATGTAGGAACCTACTTCTGTGCACCCAAGCGGGAATATG- GAAACAAACTGGTCTTTGGCGCAGGAACCATTCTGAGAGTCAAGTCCAATATCCAGAATCCG- GACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 59 com constante humana (nt)
393	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagactt-	Sequência completa Nativa de TCR 60 com constante humana (nt)

	cggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG- CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGG- GAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACA- GACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAA- GATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGA- CTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATGTTGGGGAGTGGAGGTAG- CAACTATAAACTGACATTTGGAAAAGGAACTCTCTTAACCGTGAATCCAAATATCCAGAA- TCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtt- tactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
394	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaggacctgaataaggtgttccccctgaggtgg- ccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctgg- caaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcac- tctggcgtgtgcacagacccacagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgcta- ttgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggcagaacccacggaatcacttca- gatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaag- cctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcg- tgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggcca- cactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagactt- cggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaa- tcctggcccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG- CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTTCCAGAGG- GAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTTCTGGTACA- GACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGACAAAGAA- GATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGA- CTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATAGAGAATAACAATGCCA- GACTCATGTTTGGAGATGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAATCCGGAC- Cccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactga- cttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaag- tgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 61 com constante humana (nt)
395	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataagg- tgttccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacaccca- gaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctgg- tgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagca- gcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccac- cttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctg- tctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcgga- agcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccg- ccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctg- ccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttcggctccggagcaaccaatttcag- cctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGACACGAGTTAGCTTG- CTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATGGCCCAGACAGTCACTCAGTCT- CAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGACACCAG- TGAGAATAATTATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATTCTCGTTA- TTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGTTTCTCTGTGAACTTCCA- GAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTCACAGCTGGGGGACACTGCGATG- TATTTCTGTGCTCTCTATACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGGCTGAAGGTTT-	Sequência completa Nativa de TCR 62 com constante humana (nt)

	TAGCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccga- taagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagatt- ccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaac- tccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaat- tatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaa- atcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggatt- ctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
396	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaggacctgaataaggtgtt- ccccccgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccccgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtgaagagaaaagacttcggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaag- caggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGAGACTGTTCTGCACGTACTCCTAGG- GATATTGGGGTTCCAAGCAGCCTGGGTCAGTAGCCAAGAACTGGAGCAGAGTCCTCAG- TCCTTGATCGTCCAAGAGGGAAAGAATCTCACCATAAACTGCACGTCATCAAAGACGTTATA- TGGCTTATACTGGTATAAGCAAAAGTATGGTGAAGGTCTTATCTTCTTGATGATGCTACA- GAAAGGTGGGGAAGAGAAAAGTCATGAAAAGATAACTGCCAAGTTGGATGAGAAAAAGCAG- CAAAGTTCCCTGCATATCACAGCCTCCCAGCCCAGCCATGCAGGCATCTACCTCTGTGGAGCA- GACATAGACGACTACAAGCTCAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCAAATA- TCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtg- tctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtc- tacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccg- tagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaatta- tccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaa- tcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggatt- ctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 63 com constante humana (nt)
397	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGgaggacctgaataaggtgtt- ccccccgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccccgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtgaagagaaaagacttcggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaag- caggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGAACATGCTGACTGCCAGCCTG- TTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGTATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACTCAAGCG- CAGACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTATGAAACCCG- TGATACTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGGTTTTCCTTA- TTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGTATTCTTGGAACTTCCA- GAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAGCAGTA- TACTTCTGTGCTCTGAGTGGGGTCGATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAAC- CAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcgact- caaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctct- cagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatgga- ttttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgcttt- caacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgt- taaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgtta-	Sequência completa Nativa de TCR 64 com constante humana (nt)

	ttggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
398	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG- TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGgaggacctgaataaggtgtt- ccccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgaggccgagatctcccacacccagaagg- ccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgatcacgtggagctgtcctggtggg- tgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagacccacagccccctgaaggagcag- cctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcggctgagagtgtctgccacctttggg- cagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttttacggcctgtctgagaacga- cgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcgtgagcgcggaagcatggggca- gagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcagggcgtgctgtccgccaccatcctg- tacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtgaagagaaaagacttcggctccggagcaaccaatttcagcctgctgaag- caggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGAGAAAATGTTGGAGTGTGCATTCA- TAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTTGAGTGGAGAAGACCAGGTGACGCAGAG- TCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCTtAACTGCAGTTACACAGTCA- GCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCTT- CACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAA- CAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACTCAGCCACTTA- TCTCTGTGCTGTGCAGGCAGAAAGAGGCTCAACCCTGGGGAGGCTATACTTTGGAAGAGGA- ACTCAGTTGACTGTCTGGCCTAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcga- ctcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatg- tctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggag- catggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaa- atgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatg- cgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 65 com constante humana (nt)
399	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcgaggacctgaataaggtgttcccccctgaggtggccgtgtttgagccaagcgagg- ccgagatctcccacacccagaaggccaccctggtgtgcctggcaaccggcttctttcccgat- cacgtggagctgtcctggtgggtgaacggcaaggaggtgcactctggcgtgtgcacagaccca- cagcccctgaaggagcagcctgccctgaatgattcccgctattgtctgtcctctcgg- ctgagagtgtctgccaccttttggcagaacccacggaatcacttcagatgccaggtgcagttt- tacggcctgtctgagaacgacgagtggacccaggatcgggccaagcctgtgacacagatcg- tgagcgcggaagcatggggcagagccgactgtggcttcaccagcgtgtcctatcagcaggg- cgtgctgtccgccaccatcctgtacgagatcctgctgggcaaggccacactgtatgccgtg- ctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtgaagagaaaagacttctaaggctccggag- caaccaatttcagcctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGCT- CAAGAGCTGGGCATGCAGTGTCAGGCCAGAGGAATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTGTT- CCTGCTGTACGTGTCCATGAAGATGGGCGGCACCACCGGCCAGAACATCGATCAGCCTACAGA- GATGACCGCCACCGAGGGCGCCATCGTGCAGATCAATTGCACCTACCAGACCAGCGGCTT- CAACGGCCTGTTCTGGTATCAGCAGCATGCCGGCGAGGCCCCTACCTTCCTGAGCTACAATG- TGCTGGACGGCCTGGAAGAGAAGGGCAGATTCAGCAGCTTCCTGTCCAGAAGCAAGGGCTA- CAGCTACCTGCTGCTGAAAGAACTGCAGATGAAGGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGT- TAGAGATTGGGGATACGGCGGAGCCACCAACAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACACTGCTGG- CCGTGCAGCCTAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante humana (nt)
400	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT-	Sequência completa Nativa de TCR 56 com constante humana (nt)

	CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG- CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAgaaga- tctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagcca- cacacagaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactg- tcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaa- gagcagcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccac- cttctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgag- cgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaag- cctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgcca- caatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctg- ccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggcggaagcggcgccacaaac- ttctcactgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggcccaATGGCTCAGGAAC- TGGGAATGCAGTGCCAGGCTCGTGGTATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTTTTCCTTCTTTA- TGTTTCCATGAAGATGGGAGGCACTACAGGACAAAACATTGACCAGCCCACTGAGATGACAGC- TACGGAAGGTGCCATTGTCCAGATCAACTGCACGTACCAGACATCTGGGTTCAACGGGCTG- TTCTGGTACCAGCAACATGCTGGCGAAGCACCCACATTTCTGTCTTACAATGTTCTGGATGG- TTTGGAGGAGAAAGGTCGTTTTTCTTCATTCCTTAGTCGGTCTAAAGGGTACAGTTAC- CTCCTTTTGAAGGAGCTCCAGATGAAAGACTCTGCCTCTTACCTCTGTGCTGTGAGAGA- TTGGGGATATGGTGGTGCTACAAACAAGCTCATCTTTGGAACTGGCACTCTGCTTGCTG- TCCAGCCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
401	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgagg- ccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgat- cacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcct- cagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagac- tgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttc- tacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcg- tgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcaggg- cgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtg- ctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggcggaagcgg- cgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggcccaATGG- CTCAAGAGCTGGGCATGCAGTGTCAGGCCAGAGGAATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTGTT- CCTGCTGTACGTGTCCATGAAGATGGGCGGCACCACCGGCCAGAACATCGATCAGCCTACAGA- GATGACCGCCACCGAGGGCGCCATCGTGCAGATCAATTGCACCTACCAGACCAGCGGCTT- CAACGGCCTGTTCTGGTATCAGCAGCATGCCGGCGAGGCCCCTACCTTCCTGAGCTACAATG- TGCTGGACGGCCTGGAAGAGAAGGGCAGATTCAGCAGCTTCCTGTCCAGAAGCAAGGGCTA- CAGCTACCTGCTGCTGAAAGAACTGCAGATGAAGGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGT- TAGAGATTGGGGATACGGCGGAGCCACCAACAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACACTGCTGG- CCGTGCAGCCTAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante humana (nt)
402	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccg- tgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctgg-	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 57 com constante humana (nt)

	ccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgca- cagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcaga- tactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccactt- cagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcgga- aggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtg- gaggagaatcctggcccaATGGTGCTGAAGTTTTCTGTGAGCATCCTGTGGATTCAGCTGG- CCTGGGTGTCCACCCAGCTCCTGGAGCAGAGCCCCCAGTTCCTGTCCATCCAGGAGGG- CGAGAACCTGACCGTGTACTGCAACAGCTCTTCTGTCTTTTCATCACTGCAGTGGTATAGA- CAAGAACCGGGTGAAGGTCCAGTTCTGCTGGTGACCGTCGTCACCGGCGGCGAGG- TGAAGAAGCTAAAGCGCCTGACGTTCCAGTTCGGAGACGCGCGGAAGGACTCGTCGCTGCA- CATCACCGCCGCCCAGCCCGGCGACACCGGCCTGTACCTGTGCGCTGGCGCGCGCAACTTCAA- CAAGTTCTACTTCGGCAGCGGCACCAAGCTGAACGTGAAACCGAATATCCAGAATCCGGAC- Cccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactga- cttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaag- tgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
403	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcgga- aggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtg- gaggagaatcctggcccaATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCA- GTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTT- CCAGAGGGAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTT- CTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTA- ATGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCA- GAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGT- CAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGA- CCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 58 com constante humana (nt)
404	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcgga- aggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtg-	Sequência completa Nativa de TCR 59 com constante humana (nt)

	gaggagaatcctggcccaATGATGATATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCA- GTTAAGCTGGGTTTGGAGCCAACGGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCCTTCAATGTT- CCAGAGGGAGCCACTGTCGCTTTCAACTGTACTTACAGCAACAGTGCTTCTCAGTCTTTCTT- CTGGTACAGACAGGATTGCAGGAAAGAACCTAAGTTGCTGATGTCcGTATACTCCAGTGGTA- ATGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAGAGCCAGCCAGTATATTTCCCTGCTCATCA- GAGACTCCAAGCTCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGTGGTGAACAGGGATAACTATGGT- CAGAATTTTGTCTTTGGTCCCGGAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGA- CCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
405	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcgga- aggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtg- gaggagaatcctggcccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCA- GTTGAGCTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTT- CCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTT- CTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGA- CAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCAT- CAGAGACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATGTTGGGGAGTG- GAGGTAGCAACTATAAACTGACATTTGGAAAAGGAACTCTCTTAACCGTGAATCCAAATA- TCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtg- tctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtc- tacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccg- tagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaatta- tccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaa- tcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggatt- ctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 60 com constante humana (nt)
406	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcgga- aggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcactgctgaaacaggctggcgacgtg- gaggagaatcctggcccaATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCA- GTTGAGCTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGTT- CCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGTTCCCAGTCCTTCTT- CTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTTGATAATGTTCATATACTCCAATGGTGA- CAAAGAAGATGGAAGGTTTACAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCAT- CAGAGACTCCCAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAACATAGAGAATAACA- ATGCCAGACTCATGTTTGGAGATGGAACTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAATCCG-	Sequência completa Nativa de TCR 61 com constante humana (nt)

	GACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttac- tgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactga- caagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaa- caagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaattatccctgaggacacttt- ctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggata- cgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	
407	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaagatctgaagaacg- tcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacaca- gaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttgg- tgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagca- gcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccacctt- ctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgag- cgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaag- cctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgcca- caatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctg- ccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggcggaagcggcgccacaaac- ttctcactgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggcccaATGACACGAGTTAG- CTTGCTGTGGGCAGTCGTGGTCTCCACCTGTCTTGAATCCGGCATGGCCCAGACAGTCACT- CAGTCTCAACCAGAGATGTCTGTGCAGGAGGCAGAGACTGTGACCCTGAGTTGCACATATGA- CACCAGTGAGAATAATTATTATTTGTTCTGGTACAAGCAGCCTCCCAGCAGGCAGATGATT- CTCGTTATTCGCCAAGAAGCTTATAAGCAACAGAATGCAACGGAGAATCGTTTCTCTG- TGAACTTCCAGAAAGCAGCCAAATCCTTCAGTCTCAAGATCTCAGACTCACAGCTGGGGGA- CACTGCGATGTATTTCTGTGCTCTCTATACCTACAAATACATCTTTGGAACAGGCACCAGG- CTGAAGGTTTTAGCAAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaa- atcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 62 com constante humana (nt)
408	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaagatctgaagaacgtcttcccac- ctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacac- tcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacgg- caaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccg- ctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggca- gaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtg- gacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag- ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctg- tacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcac- tgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggcccaATGGAGACTGTTCTGCACG- TACTCCTAGGGATATTGGGGTTCCAAGCAGCCTGGGTCAGTAGCCAAGAACTGGAGCAGAG- TCCTCAGTCCTTGATCGTCCAAGAGGGAAAGAATCTCACCATAAACTGCACGTCATCAAAGA- CGTTATATGGCTTATACTGGTATAAGCAAAAGTATGGTGAAGGTCTTATCTTCTTGATGATGC- TACAGAAAGGTGGGGAAGAGAAAAGTCATGAAAAGATAACTGCCAAGTTGGATGAGAAAAAG- CAGCAAAGTTCCCTGCATATCACAGCCTCCCAGCCCAGCCATGCAGGCATCTACCTCTGTG- GAGCAGACATAGACGACTACAAGCTCAGCTTTGGAGCCGGAACCACAGTAACTGTAAGAGCAA- ATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaatcatccgataagag- tgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagagcaaagattccgatg- tctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattttaagtccaactccgccg- tagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaacaactcaatta- tccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaactggtcgaaaaa- tcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattggctttaggatt- ctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 63 com constante humana (nt)

409	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGgaagatctgaagaacgtctt- cccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagcca- cactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggt- caacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccg- ctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggca- gaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtg- gacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag- ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctg- tacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcac- tgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggcccaATGAACATGCTGACTGCCAG- CCTGTTGAGGGCAGTCATAGCCTCCATCTGTGTTGTATCCAGCATGGCTCAGAAGGTAACT- CAAGCGCAGACTGAAATTTCTGTGGTGGAGAAGGAGGATGTGACCTTGGACTGTGTGTA- TGAAACCCGTGATACTACTTATTACTTATTCTGGTACAAGCAACCACCAAGTGGAGAATTGG- TTTTCCTTATTCGTCGGAACTCTTTTGATGAGCAAAATGAAATAAGTGGTCGGTATTCTTGGA- ACTTCCAGAAATCCACCAGTTCCTTCAACTTCACCATCACAGCCTCACAAGTCGTGGACTCAG- CAGTATACTTCTGTGCTCTGAGTGGGGTCGATAACTATGGTCAGAATTTTGTCTTTGGTCCCG- GAACCAGATTGTCCGTGCTGCCCAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcg- cgactcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatg- tctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggag- catggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaa- atgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatg- cgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 64 com constante humana (nt)
410	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG- TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGgaagatctgaagaacgtcttcccac- ctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacac- tcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacgg- caaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccg- ctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggca- gaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtg- gacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag- ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctg- tacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtg- ctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggcggaagcggcgccacaaacttctcac- tgctgaaacaggctggcgacgtggaggagaatcctggcccaATGGAGAAAATGTTGGAGTGTG- CATTCATAGTCTTGTGGCTTCAGCTTGGCTGGTTGAGTGGAGAAGACCAGGTGACGCAGAG- TCCCGAGGCCCTGAGACTCCAGGAGGGAGAGAGTAGCAGTCTtAACTGCAGTTACACAGTCA- GCGGTTTAAGAGGGCTGTTCTGGTATAGGCAAGATCCTGGGAAAGGCCCTGAATTCCTCTT- CACCCTGTATTCAGCTGGGGAAGAAAAGGAGAAAGAAAGGCTAAAAGCCACATTAA- CAAAGAAGGAAAGCTTTCTGCACATCACAGCCCCTAAACCTGAAGACTCAGCCACTTA- TCTCTGTGCTGTGCAGGCAGAAAGAGGCTCAACCCTGGGGAGGCTATACTTTGGAAGAGGA- ACTCAGTTGACTGTCTGGCCTAATATCCAGAATCCGGACCcgcggtatatcaactgcgcga- ctcaaaatcatccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatg- tctctcagagcaaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggag- catggattttaagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaa- atgctttcaacaactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatg- cgatgttaaactggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaa- tttgagcgttattggctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Sequência completa Nativa de TCR 65 com constante humana (nt)
411	ATGGCCAACTCTGCTATGGACACCAGAGTACTCTGCTGTGCGGTCATCTGTCTTCTGGGGG- CAGGTCTCTCAAATGCCGGCGTCATGCAGAACCCAAGACACCTGGTCAGGAGGAGGGGACAG- GAGGCAAGACTGAGATGCAGCCCAATGAAAGGACACAGTCATGTTTACTGGTATCGGCAG- CTCCCAGAGGAAGGTCTGAAATTCATGGTTTATCTCCAGAAAGAAAATATCATAGATGAGT- CAGGAATGCCAAAGGAACGATTTTCTGCTGAATTTCCCAAAGAGGGCCCCAGCATCCTGAG- GATCCAGCAGGTAGTGCGAGGAGATTCGGCAGCTTATTTCTGTGCCAGCTCACCAGACGAAAG-	Sequência completa Nativa de TCR 56 com constante humana (nt)

	CAGGGATAGCAATCAGCCCCAGCATTTTGGTGATGGGACTCGACTCTCCATCCTAgaaga- tctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagcca- cacacagaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactg- tcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaa- gagcagcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccac- cttctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgag- cgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaag- cctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgcca- caatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	
412	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgagg- ccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgat- cacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcct- cagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagac- tgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttc- tacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcg- tgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcaggg- cgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtg- ctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante humana (nt)
413	ATGCTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCGGGCCCGGCAGCGGTCTCGGCGCCGTCGTGTCGCAG- CACCCGTCGTGGGTGATTTGCAAGAGCGGAACGAGCGTGAAGATCGAGTGCCGCTCGCTCGA- CTTCCAGGCCACAACCATGTTCTGGTACCGCCAGTTTCCCAAGCAGAGCCTCATGCTGATGG- CCACAAGCAATGAAGGCAGCAAGGCCACTTATGAACAGGGCGTGGAGAAGGACAAGTTT- CTGATCAACCACGCCTCCCTGACCCTGTCCACCCTCACTGTGACCAGCGCCCACCCTGAGGA- CAGCAGCTTCTACATCTGCAGCGCCCGCAGCTGGAGGGGCGGCCTGGAGCAGTTCTTCGG- CCCTGGCACCCGGCTGACAGTGCTGgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtggccg- tgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctgg- ccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgca- cagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagcaga- tactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccactt- cagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 57 com constante humana (nt)
414	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCCCCCGAAGCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa Nativa de TCR 58 com constante humana (nt)
415	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCTATTCGGGCAGGGCCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac-	Sequência completa Nativa de TCR 59 com constante humana (nt)

	ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	
416	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCATCAGTCGGACAGTCTCCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa Nativa de TCR 60 com constante humana (nt)
417	ATGGATACCTGGCTCGTATGCTGGGCAATTTTTAGTCTCTTGAAAGCAGGACTCACAGAAC- CTGAAGTCACCCAGACTCCCAGCCATCAGGTCACACAGATGGGACAGGAAGTGATCTTGCG- CTGTGTCCCCATCTCTAATCACTTATACTTCTATTGGTACAGACAAATCTTGGGGCAGAAAG- TCGAGTTTCTGGTTTCCTTTTATAATAATGAAATCTCAGAGAAGTCTGAAATATTCGATGAT- CAATTCTCAGTTGAAAGGCCTGATGGATCAAATTTCACTCTGAAGATCCGGTCCACAAAGCTG- GAGGACTCAGCCATGTACTTCTGTGCCAGCACCAAACGTTTTAGCTACGAGCAGTACTT- CGGGCCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAgaagatctgaagaacgtcttcccacctgaggtgg- ccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtg- tctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagagg- tgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccgctctgaacgacagca- gatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggcagaaccccagaaaccac- ttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtggacccaggatagag- ccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagagccgattgtggctttac- cagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatcctgctggg- caaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa Nativa de TCR 61 com constante humana (nt)
418	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGCGGCCCTCTGTCTCCTGGGAGCAGAACTCACAGAAG- CTGGAGTTGCCCAGTCTCCCAGATATAAGATTATAGAGAAAAGGCAGAGTGTGGCTTTTTGG- TGCAATCCTATATCTGGCCATGCTACCCTTTACTGGTACCAGCAGATCCTGGGACAGGG- CCCAAAGCTTCTGATTCAGTTTCAGAATAACGGTGTAGTGGATGATTCACAGTTGCCTAAG- GATCGATTTTCTGCAGAGAGGCTCAAAGGAGTAGACTCCACTCTCAAGATCCAgCCTG- CAAAGCTTGAGGACTCGGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGCTTAGATACCCGGGGCTCCTCC- TACAATGAGCAGTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaagatctgaagaacg- tcttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacaca- gaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttgg- tgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagca- gcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccacctt- ctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgag- cgagaacgatgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaag- cctggggcagagccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgcca- caatcctgtacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa Nativa de TCR 62 com constante humana (nt)
419	ATGGGCACCAGGCTCCTCTGCTGGGTGGTCCTGGGTTTCCTAGGGACAGATCACACAGGTG- CTGGAGTCTCCCAGTCCCCTAGGTACAAAGTCGCAAAGAGAGGACAGGATGTAGCTCTCAGG- TGTGATCCAATTTCGGGTCATGTATCCCTTTTTTGGTACCAACAGGCCCTGGGGCAGGGGCCA- GAGTTTCTGACTTATTTCCAGAATGAAGCTCAACTAGACAAATCGGGGCTGCCCAGTGATCG- CTTCTTTGCAGAAAGGCCTGAGGGATCCGTCTCCACTCTGAAGATCCAGCGCACACAGCAG- GAGGACTCCGCCGTGTATCTCTGTGCCAGCAGACCAAGACAGGGGTATAATGACAATGAGCA- GTTCTTCGGGCCAGGGACACGGCTCACCGTGCTAgaagatctgaagaacgtcttcccac- ctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacac- tcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacgg- caaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccg- ctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggca- gaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtg- gacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag- ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctg- tacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa Nativa de TCR 63 com constante humana (nt)
420	ATGGCTCAAGAGCTGGGCATGCAGTGTCAGGCCAGAGGAATCCTGCAGCAGATGTGGGGAG-	Otimizada por Códon

	TGTTCCTGCTGTACGTGTCCATGAAGATGGGCGGCACCACCGGCCAGAACATCGATCAGCCTA- CAGAGATGACCGCCACCGAGGGCGCCATCGTGCAGATCAATTGCACCTACCAGACCAGCGG- CTTCAACGGCCTGTTCTGGTATCAGCAGCATGCCGGCGAGGCCCCTACCTTCCTGAGCTACA- ATGTGCTGGACGGCCTGGAAGAGAAGGGCAGATTCAGCAGCTTCCTGTCCAGAAGCAAGGGC- TACAGCTACCTGCTGCTGAAAGAACTGCAGATGAAGGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGT- TAGAGATTGGGGATACGGCGGAGCCACCAACAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACACTGCTGG- CCGTGCAGCCTAATATCCAGAATCCGGACCccgcggtatatcaactgcgcgactcaaaat- catccgataagagtgtctgtttgtttactgacttcgacagtcaaactaatgtctctcagag- caaagattccgatgtctacatcactgacaagtgcgttctggatatgcggagcatggattt- taagtccaactccgccgtagcctggtccaacaagtcagactttgcctgtgcaaatgctttcaa- caactcaattatccctgaggacactttctttccttcaccggagtcctcatgcgatgttaaac- tggtcgaaaaatcttttgagacggatacgaacctcaacttccaaaatttgagcgttattgg- ctttaggattctgcttctcaaggttgcggggttcaatctcctgatgacgttgcggctttggagcagctaa	Alfa de TCR 56 com Constante Humana Otimizada por Códon (nt)
421	ATGGCTCAAGAGCTGGGCATGCAGTGTCAGGCCAGAGGAATCCTGCAGCAGATGTGGGGAG- TGTTCCTGCTGTACGTGTCCATGAAGATGGGCGGCACCACCGGCCAGAACATCGATCAGCCTA- CAGAGATGACCGCCACCGAGGGCGCCATCGTGCAGATCAATTGCACCTACCAGACCAGCGG- CTTCAACGGCCTGTTCTGGTATCAGCAGCATGCCGGCGAGGCCCCTACCTTCCTGAGCTACA- ATGTGCTGGACGGCCTGGAAGAGAAGGGCAGATTCAGCAGCTTCCTGTCCAGAAGCAAGGGC- TACAGCTACCTGCTGCTGAAAGAACTGCAGATGAAGGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGT- TAGAGATTGGGGATACGGCGGAGCCACCAACAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACACTGCTGG- CCGTGCAGCCTaatatccagaatccggagcctgccgtgtaccagctgaaggacccacggag- ccaggatagcaccctgtgcctgttcaccgactttgattctcagatcaacgtgcccaagac- catggagagcggcaccttcatcacagacaagtgcgtgctggatatgaaggccatggacag- caagtccaacggcgccatcgcctggtccaatcagacatctttcacctgccaggatatctt- taaggagacaaatgccacctatccttcctctgacgtgccatgtgatgccaccctgacagagaa- gagcttcgagaccgacatgaacctgaattttcagaatctgctcgtgattgtcctgagaa- tcctgctgctgaaggtggccggctttaacctgctgatgaccctgaggctgtggagctcctga	Otimizada por Códon Alfa de TCR 56 com Constante de Camundongo Otimizada por Códon (nt)
422	atgggacccatggccaatagcgccatggataccagagtgctgtgctgcgccgtgatctg- tctgcttggagccggactgtctaatgccggcgtgatgcagaaccccagacacctcgttcgga- gaagaggccaagaggccagactgagatgcagccctatgaagggccacagccacgtgtactgg- tacagacagctgcctgaagagggcctgaagttcatggtgtacctgcagaaagagaacat- catcgacgagagcggcatgcccaaagagcggttctctgccgagtttcccaaagagggccccag- catcctgagaatccagcaggttgtgcggggagatagcgccgcctacttttgtgccag- ctctcccgatgagagccgggactctaatcagcctcagcactttggcgacggcaccaggctgtc- tattctcGAGGACCTGCGCAATGTGACCCCCCCTAAGGTGTCCCTGTTTGAGCCCTCTAAGG- CCGAGATCGCCAACAAGCAGAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGGCCAGAGGCTTCTTCCCTGAT- CACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGCAAGGAGGTGCACTCCGGCGTGTGCACCGACCCA- CAGGCCTACAAGGAGTCCAACTACTCTTATTGTCTGTCCTCTAGGCTGCGCGTGAGCGCCA- CATTCTGGCACAACCCTCGGAATCACTTCAGATGCCAGGTGCAGTTTCACGGCCTGAGCGAG- GAGGATAAGTGGCCAGAGGGCTCCCCAAAGCCCGTGACCCAGAATATCTCTGCCGAGG- CATGGGGCAGGGCCGACTGTGGAATCACCTCCGCCTCTTATCAGCAGGGCGTGCTGTCCGCCA- CAATCCTGTACGAGATCCTGCTGGGCAAGGCCACCCTGTATGCCGTGCTGGTGTCCACAC- TGGTGGTCATGGCCATGGTGAAGCGCAAGAACAGCtaaggctccggagcaaccaatttcag- cctgctgaagcaggccggcgatgtggaggagaatcctggcccaATGGCTCAAGAGCTGGG- CATGCAGTGTCAGGCCAGAGGAATCCTGCAGCAGATGTGGGGAGTGTTCCTGCTGTACGTG- TCCATGAAGATGGGCGGCACCACCGGCCAGAACATCGATCAGCCTACAGAGATGACCGCCAC- CGAGGGCGCCATCGTGCAGATCAATTGCACCTACCAGACCAGCGGCTTCAACGGCCTGTT- CTGGTATCAGCAGCATGCCGGCGAGGCCCCTACCTTCCTGAGCTACAATGTGCTGGACGG- CCTGGAAGAGAAGGGCAGATTCAGCAGCTTCCTGTCCAGAAGCAAGGGCTACAGCTACCTG- CTGCTGAAAGAACTGCAGATGAAGGACAGCGCCTCCTACCTGTGCGCCGTTAGAGATTGGGGA- TACGGCGGAGCCACCAACAAGCTGATCTTTGGCACAGGCACACTGCTGGCCGTGCAGCCTaa- tatccagaatccggagcctgccgtgtaccagctgaaggacccacggagccaggatagcac- cctgtgcctgttcaccgactttgattctcagatcaacgtgcccaagaccatggagagcgg- caccttcatcacagacaagtgcgtgctggatatgaaggccatggacagcaagtccaacggcg- ccatcgcctggtccaatcagacatctttcacctgccaggatatctttaaggagacaaatg- ccacctatccttcctctgacgtgccatgtgatgccaccctgacagagaagagcttcgagac- cgacatgaacctgaattttcagaatctgctcgtgattgtcctgagaatcctgctgctgaaggtggccggctttaacctgctgatgaccctgaggctgtggagctcctga	Sequência completa otimizada por Códon de TCR 56 com constante de camundongo (nt)
423	ATGGGCTGCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGTCTTCTGCCTCCTCCAAGCAGGTCCCTTGGACA- CAGCTGTTTCCCAGACTCCAAAATACCTGGTCACACAGATGGGAAACGACAAGTCCATTAAA- TGTGAACAAAATCTGGGCCATGATACTATGTATTGGTATAAACAGGACTCTAAGAAATTT- CTGAAGATAATGTTTAGCTACAATAATAAGGAGCTCATTATAAATGAAACAGTTCCAAATCG- CTTCTCACCTAAATCTCCAGACAAAGCTCACTTAAATCTTCACATCAATTCCCTGGAG- CTTGGTGACTCTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGCAGCCAGGGGGAAGCTGGGGCCAACG- TCCTGACTTTCGGGGCCGGCAGCAGGCTGACCGTGCTGgaagatctgaagaacgtctt- cccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagcca- cactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggt-	Sequência completa Nativa de TCR 64 com constante humana (nt)

	caacggcaaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccg- ctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggca- gaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtg- gacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag- ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctg- tacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	
424	ATGGGAATCAGGCTCCTCTGTCGTGTGGCCTTTTGTTTCCTGGCTGTAGGCCTCGTAGATG- TGAAAGTAACCCAGAGCTCGAGATATCTAGTCAAAAGGACGGGAGAGAAAGTTTTTCTGGAA- TGTGTCCAGGATATGGACCATGAAAATATGTTCTGGTATCGACAAGACCCAGGTCTGGGGC- TACGGCTGATCTATTTCTCATATGATGTTAAAATGAAAGAAAAAGGAGATATTCCTGAGGGG- TACAGTGTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGCTTCTCCCTGATTCTGGAGTCCGCCAGCACCAAC- CAGACATCTATGTACCTCTGTGCCAGCAGTTTATGGGGACGGCGAAACACCGGGGAGCTG- TTTTTTGGAGAAGGCTCTAGGCTGACCGTACTGgaagatctgaagaacgtcttcccac- ctgaggtggccgtgttcgagccttctgaggccgagatcagccacacacagaaagccacac- tcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgtggaactgtcttggtgggtcaacgg- caaagaggtgcacagcggcgtctgtaccgatcctcagcctctgaaagagcagcccg- ctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgccaccttctggca- gaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacgatgagtg- gacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag- ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctg- tacgagatcctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcggaaggatagcagaggc	Sequência completa Nativa de TCR 65 com constante humana (nt)

REIVINDICAÇÕES

1. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) e uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3), que compreende as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 78, 79 e 80, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 91, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 104, 105 e 106, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 115, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 129, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 138, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 150, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 158, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 170, 171 e 172, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 181, 182 e 183, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente; ou

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

2. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo me-

nos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

3. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

4. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 3, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 149, 169, 195 ou 221 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; ou

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apre-

sentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 103, 126 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

5. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 4, caracterizado pelo fato de que:

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 180 ou 232, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 206, uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90,5 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 114 ou 137, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 157, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 98,5 %, ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; ou

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 88, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 99,5 % de identidade de sequência com a mesma.

6. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 5, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao

antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo do peptídeo é ou compreende E7 (11 - 19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

7. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 6, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa alvo, opcionalmente em que a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16, opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

8. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a célula cancerosa alvo expressa um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E7 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo de peptídeo é ou compreende E7 (11 - 19) YMLDLQPET (SEQ ID NO: 271).

9. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 47, 77, 103, 126, 149, 169, 195 ou 221; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1,

de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 60, 88, 114, 137, 157, 180, 206 ou 232.

10. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 9, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 50, 80, 106, 129, 150, 172, 198 ou 224; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 63, 91, 115, 138, 158, 183, 209 ou 235.

11. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 48, 78, 104, 127, 170, 196 ou 222; e uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 49, 79, 105, 128, 171, 197 ou 223; e

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em qualquer uma das SEQ ID NOS: 61, 89, 181, 207 ou 233; e uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 62, 90, 182, 208 ou 234.

12. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 - 11, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 78, 79 e 80, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 91, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 104, 105 e 106, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 115, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 129, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 138, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 127, 128 e 150, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 89, 90 e 158, respectiva-

mente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 170, 171 e 172, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 181, 182 e 183, respectivamente;

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente; ou

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

13. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 12, caracterizado pelo fato de que:

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com

a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97,5 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98,5 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90,5 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência

com a mesma.

14. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que:

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 77 e 88, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 103 e 114, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 126 e 137, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 149 e 157, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 169 e 180, respectivamente;

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente; ou

as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente.

15. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 14, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 47; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respecti-

vamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 60.

16. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

17. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 16, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

18. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 15, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente.

19. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 15 e 18, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 195 e 206, respectivamente.

20. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 14, caracterizado pelo fato de que a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

21. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 15 e 20, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 221 e 232, respectivamente.

22. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 21, caracterizado pelo fato de que a cadeia alfa compreende ainda uma região constante alfa (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região constante beta (Cβ).

23. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo.

24. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas.

25. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 - 24, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que

são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

26. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22, 23 e 25, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

27. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22, 23, 25 e 26, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

28. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22, 23 e 25 - 27, caracterizado pelo fato de que:

(a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 44, 74, 100, 123, 146, 166, 192 ou 218, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a

sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 57, 85, 111, 134, 154, 177, 203 ou 229, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com ela; ou

(b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 44 e 57, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 74 e 85, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 100 e 111, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 123 e 134, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 146 e 154, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 166 e 177, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 192 e 202, respectivamente; ou as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 218 e 229, respectivamente.

29. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22, 24 e 25, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem em pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

30. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 22, 24, 25 e 29, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

31. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22, 24, 25 e 29, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

32. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 - 31, caracterizado pelo fato de que a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína.

33. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 - 32, caracterizado pelo fato de que a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição correspondente à posição 49 com a numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a

região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

34. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22, 24, 25, 29, 30, 32 e 33, caracterizado pelo fato de que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 56, 84, 110, 133, 153, 176, 202 ou 228, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com ela; ou

(b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 73 e 84, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 99 e 110, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 122 e 133, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 145 e 153, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 165 e 176, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 191 e 202, respectivamente; ou as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 228, respectivamente.

35. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 22, 24, 25, 29, 31, 32 e 33, caracterizado pelo fato de que:

(a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 43, 73, 99, 122, 145, 165, 191 ou 217, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 359, 370, 371, 372, 373, 374, 375 ou 376, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; ou

(b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 73 e 370, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 99 e 371, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 122 e 372, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 145 e 373, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 165 e 374, respectivamente; as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 191 e 375, respectivamente; ou as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente.

36. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 35, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

(i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 44 e 57, respectivamente;

(ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência

de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 43 e SEQ ID NO: 56, respectivamente; ou

(iii) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

37. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 36, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respectivamente, em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

38. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 37, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 56, respec-

tivamente.

39. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 37, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 43 e 359, respectivamente.

40. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 35, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

(i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 192 e 203, respectivamente;

(ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 202, respectivamente; ou

(iii) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 196, 197 e 198, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 207, 208 e 209, respectivamente.

41. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 35 e 40, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que com-

preendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 191 e SEQ ID NO: 375.

42. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 28, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende:

(i) as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 218 e 229, respectivamente;

(ii) as cadeias alfa e beta que compreendem a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 217 e SEQ ID NO: 228, respectivamente; ou

(iii) uma cadeia alfa e beta que exibe independentemente pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (i) ou com as sequências de cadeia alfa e beta, respectivamente, em (ii), em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 222, 223 e 224, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 233, 234 e 235, respectivamente.

43. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 35 e 42, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno compreende as cadeias alfa e beta que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 217 e 376, respectivamente.

44. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma

cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249; e uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250; e

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260; e uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261.

45. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

46. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende

uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 258 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

47. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 46, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo do vírus do papiloma humano (HPV) 16 E6 no contexto de uma molécula de MHC, o epítopo do peptídeo é ou compreende E6 (29-38) TIHDIILECV (SEQ ID NO: 268).

48. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 47, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 250, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 261, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258.

49. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato

de que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 248 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 249 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 247; e

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 259 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258; e uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 260 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 258.

50. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 49, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 247; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 258.

51. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 50, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e

a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente.

52. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 51, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

53. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 52, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 247 e 258, respectivamente.

54. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 53, caracterizado pelo fato de que a cadeia alfa compreende ainda uma região constante alfa (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região constante beta (Cβ).

55. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo.

56. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas.

57. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 54 - 56, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

58. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 54, 55 e 57, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou 282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

59. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 54, 55,57 e 58, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos

que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

60. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 59, caracterizado pelo fato de que:

(a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 244, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 255, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou

(b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 244 e 255, respectivamente.

61. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 54, 56 e 57, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

62. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 54, 56, 57 e 61, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

63. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 54, 56, 57 e 61, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

64. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57-63, caracterizado pelo fato de que a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína.

65. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57-64, a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição cor-

respondendo à posição 49 com a numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

66. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 59, caracterizado pelo fato de que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 243, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 254, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 243 e 254, respectivamente.

67. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 - 59, caracterizado pelo fato de que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 243, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97

%, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 377, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2, e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 248, 249 e 250, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 259, 260 e 261, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 243 e 377, respectivamente.

68. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 10; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12; e

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25; uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26; e/ou uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que com-

preende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 27.

69. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

70. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende uma cadeia alfa que compreende uma região alfa variável (Vα) e uma cadeia beta que compreende uma região beta variável (Vβ), em que:

a região Vα compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e

a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 24 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

71. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-70, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, quando expresso na superfície de uma célula T, estimula a atividade citotóxica contra uma célula cancerosa

alvo, opcionalmente em que a célula cancerosa alvo contém sequências de DNA de HPV ou expressa HPV 16 e/ou opcionalmente em que a célula cancerosa alvo é SCC152.

72. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-71, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 12, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 3 (CDR-3) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 27, ou uma CDR3 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24.

73. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno, de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 10 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9; e uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 11 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 9; e

a região Vβ compreende: uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1) que compreende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 25 ou uma CDR-1 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24; e uma região de determinação de complementaridade 2 (CDR-2) que com-

preende uma sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 26 ou uma CDR-2 contida na sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 24.

74. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-73, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas dentro de uma sequência de aminoácidos da região Vα apresentada em SEQ ID NO: 9; e

a região Vβ compreende uma região de determinação de complementaridade 1 (CDR-1), uma CDR-2 e uma CDR-3, respectivamente compreendendo as sequências de aminoácidos de CDR-1, de CDR-2 e de CDR-3 contidas em uma sequência de aminoácidos da região Vβ apresentada em SEQ ID NO: 24.

75. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-74, caracterizado pelo fato de que:

a região Vα compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a região Vβ compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente.

76. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-75, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 9 e 24, respectivamente, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99

% de identidade de sequência com a mesma.

77. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-76, caracterizado pelo fato de que as regiões Vα e Vβ compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 9 e 24, respectivamente.

78. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-77, caracterizado pelo fato de que a cadeia alfa compreende ainda uma região constante alfa (Cα) e/ou a cadeia beta compreende ainda uma região constante beta (Cβ).

79. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes de camundongo.

80. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com a reivindicação 78, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e Cβ são regiões constantes humanas.

81. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78-80, caracterizado pelo fato de que as regiões Cα e/ou Cβ compreendem a introdução de um ou mais resíduos de cisteína que são capazes de formar uma ou mais pontes dissulfeto não nativas entre a cadeia alfa e a cadeia beta.

82. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78, 79 e 81, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281 ou

282, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 30, 283, 284 ou 285 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

83. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78, 79, 81 e 82, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 15, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 30, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

84. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-83, caracterizado pelo fato de que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 6, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 21, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências

de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 6 e 21, respectivamente.

85. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78, 80 e 81, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 347 ou 348, ou uma sequência de aminoácidos que tem em pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 29, 339, 340, 342, 343, 350, 351 ou 352 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

86. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78, 80, 81 e 85, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 29, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

87. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78, 80, 81 e 85, caracterizado pelo fato de que:

a região Cα compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma;

e/ou

a região Cβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

88. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 - 87, caracterizado pelo fato de que a introdução de um ou mais resíduos de cisteína compreende a substituição de um resíduo de não cisteína por um resíduo de cisteína.

89. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 81 - 88, a região Cα compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 48 com numeração conforme apresentado em qualquer uma das SEQ ID NO: 333 - 337 ou em uma posição correspondendo à posição 49 com a numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 338 ou 341; e/ou a região Cβ compreende uma cisteína em uma posição correspondente à posição 57 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 339 ou 340 ou em uma posição correspondente à posição 58 com numeração conforme apresentado na SEQ ID NO: 342 ou 343.

90. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-89, caracterizado pelo fato de que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 5, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 20, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmen-

te em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 5 e 20, respectivamente.

91. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68-89, caracterizado pelo fato de que:

a) a cadeia alfa compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 5, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou a cadeia beta compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 369, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma, opcionalmente em que a cadeia alfa compreende uma CDR-1, uma CDR- 2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 10, 11 e 12, respectivamente, e a cadeia beta compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 25, 26 e 27, respectivamente; ou

b) as cadeias alfa e beta compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 5 e 369, respectivamente.

92. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 91, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é codificado por uma sequência de nucleotídeos que foi otimizada por códons.

93. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação

ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 92, caracterizado pelo fato de que a cadeia alfa e/ou beta compreende ainda um peptídeo de sinal.

94. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 93, caracterizado pelo fato de ser isolado ou purificado ou ser recombinante.

95. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 94, caracterizado pelo fato de ser recombinante.

96. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 95, caracterizado pelo fato de ser humano.

97. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 96, caracterizado pelo fato de ser monoclonal.

98. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 97, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo é de cadeia simples.

99. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 97, caracterizado pelo fato de que o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende duas cadeias.

100. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 99, caracterizado pelo fato de que a especificidade do antígeno é pelo menos parcialmente independente de CD8.

101. Receptor de células T (TCR) ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 6-43 e 47-67, caracterizado pelo fato de que a molécula de MHC é uma molécula HLA-A2.

102. Molécula de ácido nucleico que codifica o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou uma cadeia alfa ou beta do mesmo.

103. Molécula de ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 102, caracterizada pelo fato de que a sequência de nucleotídeos é otimizada por códons.

104. Molécula de ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 102 ou 103, caracterizada pelo fato de que a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia alfa e a sequência de nucleotídeos que codifica a cadeia beta são separadas por uma sequência de peptídeo que causa o salto do ribossoma.

105. Molécula de ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 104, caracterizada pelo fato de que o peptídeo que causa o salto do ribossoma é um peptídeo P2A ou T2A e/ou compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 32 ou 302.

106. Ácido nucleico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 102 a 105, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico é sintético.

107. Ácido nucleico, de acordo com qualquer uma das reivindicações 102 a 106, caracterizado pelo fato de que o ácido nucleico é cDNA.

108. Vetor, caracterizado pelo fato de que compreende o ácido nucleico como definido em qualquer uma das reivindicações 102 - 107.

109. Vetor, de acordo com a reivindicação 108, caracterizado pelo fato de que o vetor é um vetor de expressão.

110. Vetor, de acordo com a reivindicação 108 ou reivindi-

cação 109, caracterizado pelo fato de que o vetor é um vetor viral.

111. Vetor, de acordo com a reivindicação 110, caracterizado pelo fato de que o vetor viral é um vetor retroviral.

112. Vetor, de acordo com a reivindicação 110 ou reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que o vetor viral é um vetor lentiviral.

113. Vetor, de acordo com a reivindicação 112, caracterizado pelo fato de que o vetor lentiviral é derivado de HIV-1.

114. Célula modificada, caracterizada pelo fato de que compreende a molécula de ácido nucleico como definida em qualquer uma das reivindicações 102 - 107 ou o vetor como definido em qualquer uma das reivindicações 108-113.

115. Célula modificada, caracterizada pelo fato de que compreende o TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 - 101.

116. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 114 ou 115, caracterizada pelo fato de que o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno é heterólogo para a célula.

117. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 - 116, caracterizada pelo fato de que a célula modificada é uma linhagem celular.

118. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 - 116, caracterizada pelo fato de que a célula modificada é uma célula primária obtida de um indivíduo.

119. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 118, caracterizada pelo fato de que o indivíduo é um indivíduo mamífero.

120. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 118 ou 119, caracterizada pelo fato de que o indivíduo é um humano.

121. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 - 120, caracterizada pelo fato de que a célula modi-

ficada é uma célula T.

122. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 121, caracterizada pelo fato de que a célula T é CD8+.

123. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 121, caracterizada pelo fato de que a célula T é CD4+.

124. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 - 123, caracterizada pelo fato de que a célula é uma célula humana.

125. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 - 124, caracterizada pelo fato de que:

(a) o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreende uma região constante alfa humana (Cα) e uma região constante beta humana (Cβ) e a célula modificada compreende ou expressa um TCR humano endógeno;

(b) a célula modificada compreende ou expressa uma proteína de cadeia alfa de TCR humana endógena e/ou uma proteína de cadeia beta de TCR endógena; e/ou

(c) a célula modificada compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica uma cadeia alfa de TCR humana endógena completa e/ou uma cadeia beta de TCR humana endógena completa.

126. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 - 125, caracterizada pelo fato de que a região Vα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49 e 50, respectivamente, e a região Vβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

127. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 115 - 126, caracterizada pelo fato de que a região Vα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 47 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e a região Vβ compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 60, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

128. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 - 127, caracterizada pelo fato de que as regiões Vα e Vβ do TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

129. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 115 - 128, caracterizada pelo fato de que:

a região Cα do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou

a região Cβ do TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

130. Célula modificada, que compreende um TCR humano recombinante que compreende uma região constante alfa humana (Cα) e uma região constante beta humana (Cβ), e a célula modificada compreende ou expressa um TCR humano endógeno.

131. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 130, caracterizada pelo fato de que o TCR humano recombinante compre-

ende uma região Vα que compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 48, 49, e 50, respectivamente, e uma região Vβ que compreende uma CDR-1, uma CDR-2 e uma CDR-3, que compreendem as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 61, 62 e 63.

132. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizada pelo fato de que o TCR humano recombinante compreende uma região Vα que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 47 ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma; e uma região Vβ que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NOS: 60, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a mesma.

133. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130-132, caracterizada pelo fato de que o TCR humano recombinante compreende uma região Vα e uma região Vβ compreendendo as sequências de aminoácidos de SEQ ID NOS: 47 e 60, respectivamente.

134. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 130-133, caracterizada pelo fato de que o TCR humano recombinante compreende uma região Cα que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 14, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma; e/ou uma região Cβ que compreende a sequência de aminoácidos apresentada em SEQ ID NO: 350, ou uma sequência de aminoácidos que tem pelo menos 90 % de identidade de sequência com a mesma.

135. Método para produzir a célula modificada, de acordo

com qualquer uma das reivindicações 114 - 134, caracterizado pelo fato de que compreende a introdução de um vetor, de acordo com qualquer uma das reivindicações 108-113, em uma célula *in vitro* ou *ex vivo*.

136. Método, de acordo com a reivindicação 135, caracterizado pelo fato de que o vetor é um vetor viral e a introdução é realizada por transdução.

137. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende células modificadas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 - 134.

138. Composição, de acordo com a reivindicação 137, caracterizada pelo fato de que as células modificadas compreendem células T CD4+ e/ou CD8+.

139. Composição, de acordo com a reivindicação 137 ou reivindicação 138, caracterizada pelo fato de que as células modificadas compreendem células T CD4+ e CD8+.

140. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende uma célula CD8+ modificada de acordo com a reivindicação 122 e uma célula CD4+ modificada, de acordo com a reivindicação 123.

141. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-140, caracterizada pelo fato de que o TCR ou seu fragmento de ligação ao antígeno se liga a ou reconhece um epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de uma molécula de MHC que é pelo menos parcialmente independente de CD8.

142. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-141, caracterizada pelo fato de que a célula CD8+ e a célula CD4+ são modificadas com o mesmo TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e/ou são cada uma modificada com um TCR ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga a ou reconhece o mesmo epítopo de peptídeo de HPV 16 no contexto de

uma molécula de MHC.

143. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-142, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um excipiente farmaceuticamente aceitável.

144. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 114 - 134, a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV.

145. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-143, a um indivíduo com uma doença ou distúrbio associado ao HPV.

146. Método, de acordo com a reivindicação 144 ou reivindicação 145, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado ao HPV16.

147. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 144 - 146, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é câncer.

148. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da célula modificada, como definida em qualquer uma das reivindicações 114 - 134, a um indivíduo com câncer.

149. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 137-143, a um indivíduo com câncer.

150. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 144 - 149, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é um ser humano.

151. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-143, caracterizada pelo fato de ser para uso no trata-

mento de uma doença ou distúrbio associado ao HPV em um indivíduo.

152. Uso de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 137-143, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio associado ao HPV em um indivíduo.

153. Composição, de acordo com a reivindicação 151 ou uso, de acordo com a reivindicação 152, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio está associado ao HPV16.

154. Composição ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 - 153, caracterizado pelo fato de que a doença ou distúrbio é câncer.

155. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-143, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de um câncer em um indivíduo.

156. Uso de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 137-143, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um câncer em um indivíduo.

157. Composição ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 151 - 156, caracterizado pelo fato do indivíduo ser um humano.

FIG. 1

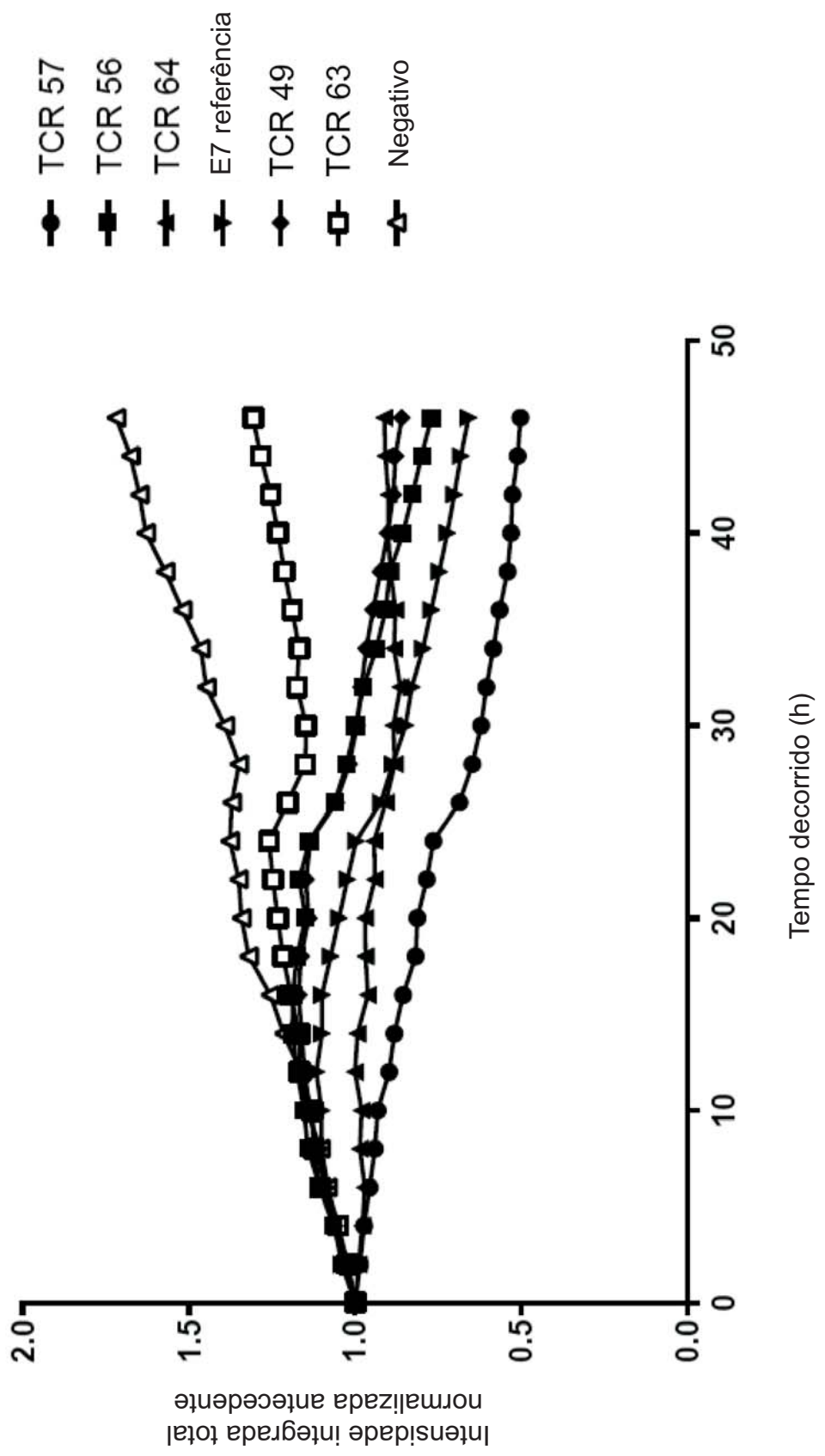
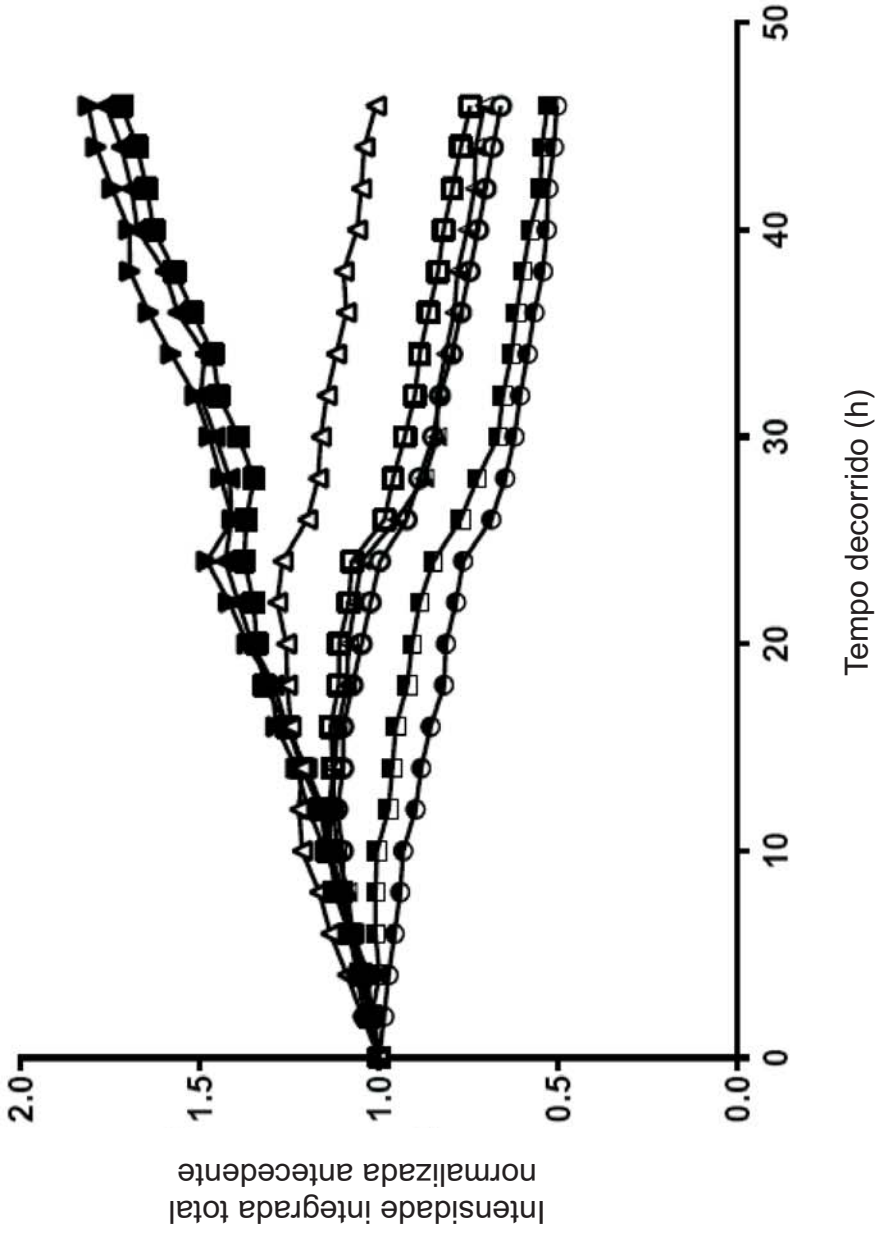

TCR 57
TCR 56
TCR 64
E7 referência
TCR 49
TCR 63
Negativo
Intensidade integrada total normalizada antecedente
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
10
20
30
40
50
Tempo decorrido (h)

FIG. 2


TCR 57 Alto
TCR 57 Médio
TCR 57 Baixo
E7 TCR Referência Alto
E7 TCR Referência Médio
E7 TCR Referência Baixo
Negativo Alto
Negativo Médio
Negativo Baixo
Intensidade integrada total normalizada antecedente
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
10
20
30
40
50
Tempo decorrido (h)

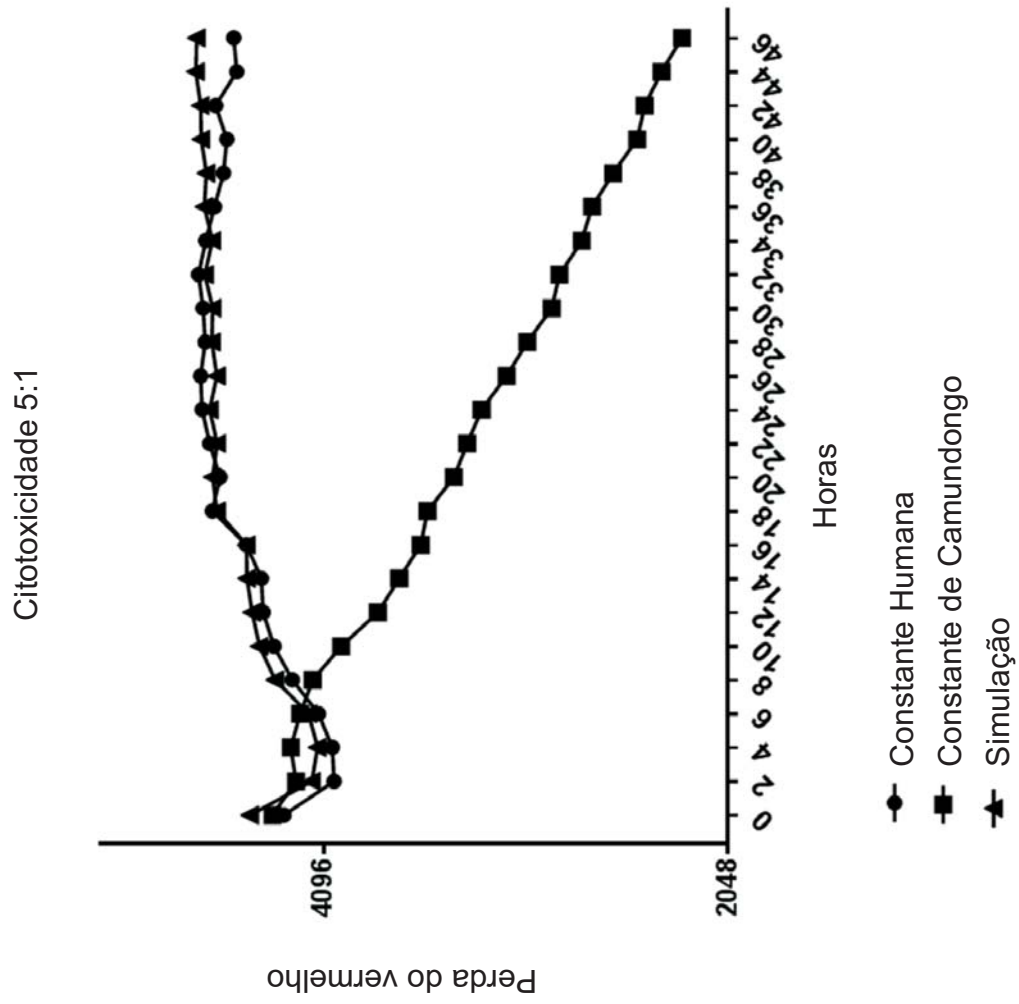
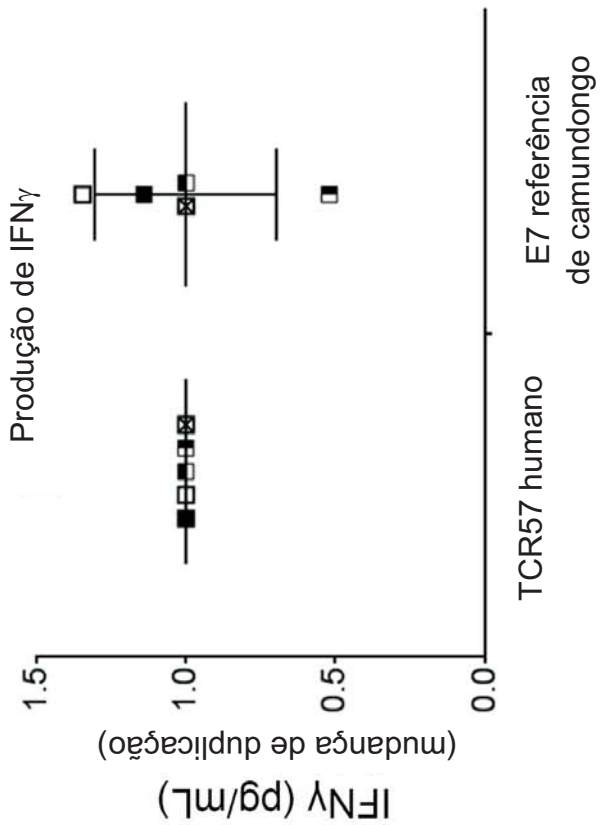

Citotoxicidade 5:1
Perda do vermelho
4096
2048
Horas
Constante Humana
Constante de Camundongo
Simulação

FIG. 3

FIG. 4A


Produção de IFNγ
IFNγ (pg/mL)
(mudança de duplicação)
1.5
1.0
0.5
0.0
TCR57 humano
E7 referência de camundongo

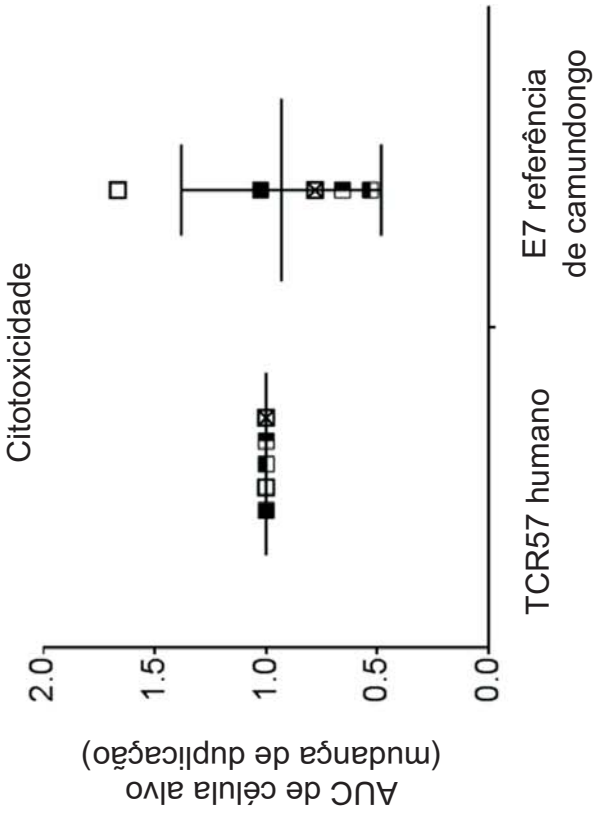
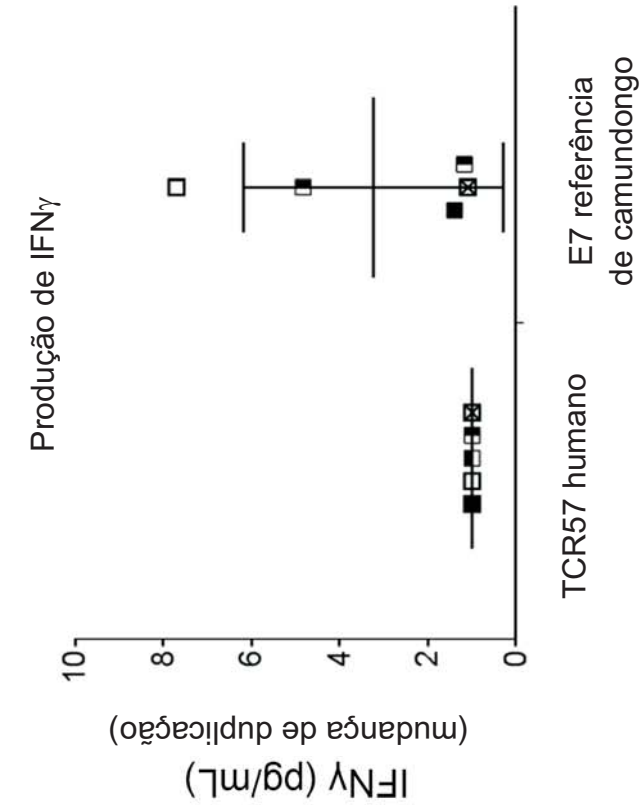

Citotoxicidade
AUC de célula alvo
(mudança de duplicação)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
TCR57 humano
E7 referência de camundongo

FIG. 4B


Produção de IFNγ
IFNγ (pg/mL)
(mudança de duplicação)
10
8
6
4
2
0
TCR57 humano
E7 referência de camundongo

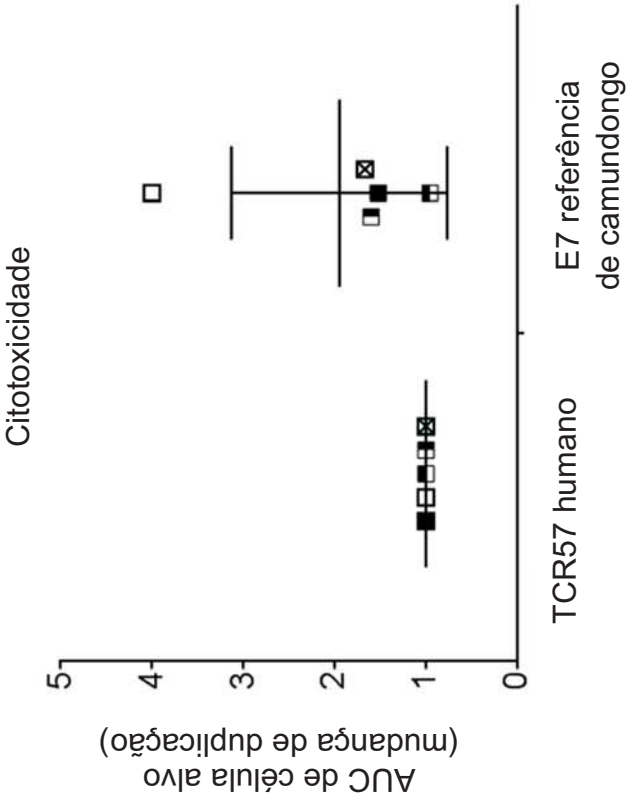
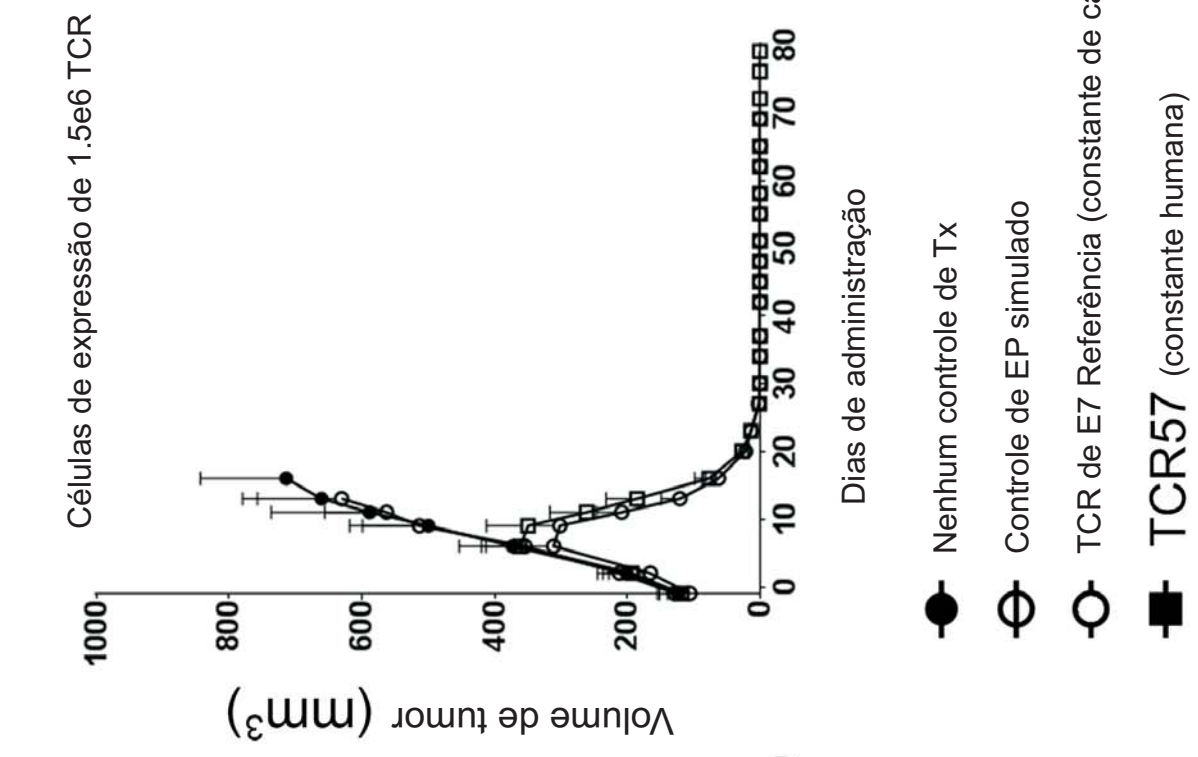

Citotoxicidade
AUC de célula alvo
(mudança de duplicação)
5
4
3
2
1
0
TCR57 humano
E7 referência de camundongo

FIG. 5A


Células de expressão de 3e6 TCR
Células de expressão de 1.5e6 TCR
Volume de tumor (mm³)
Dias pós-administração
Dias de administração
Nenhum controle de Tx
Controle de EP simulado
TCR de E7 Referência (constante de camundongo)
TCR57 (constante humana)

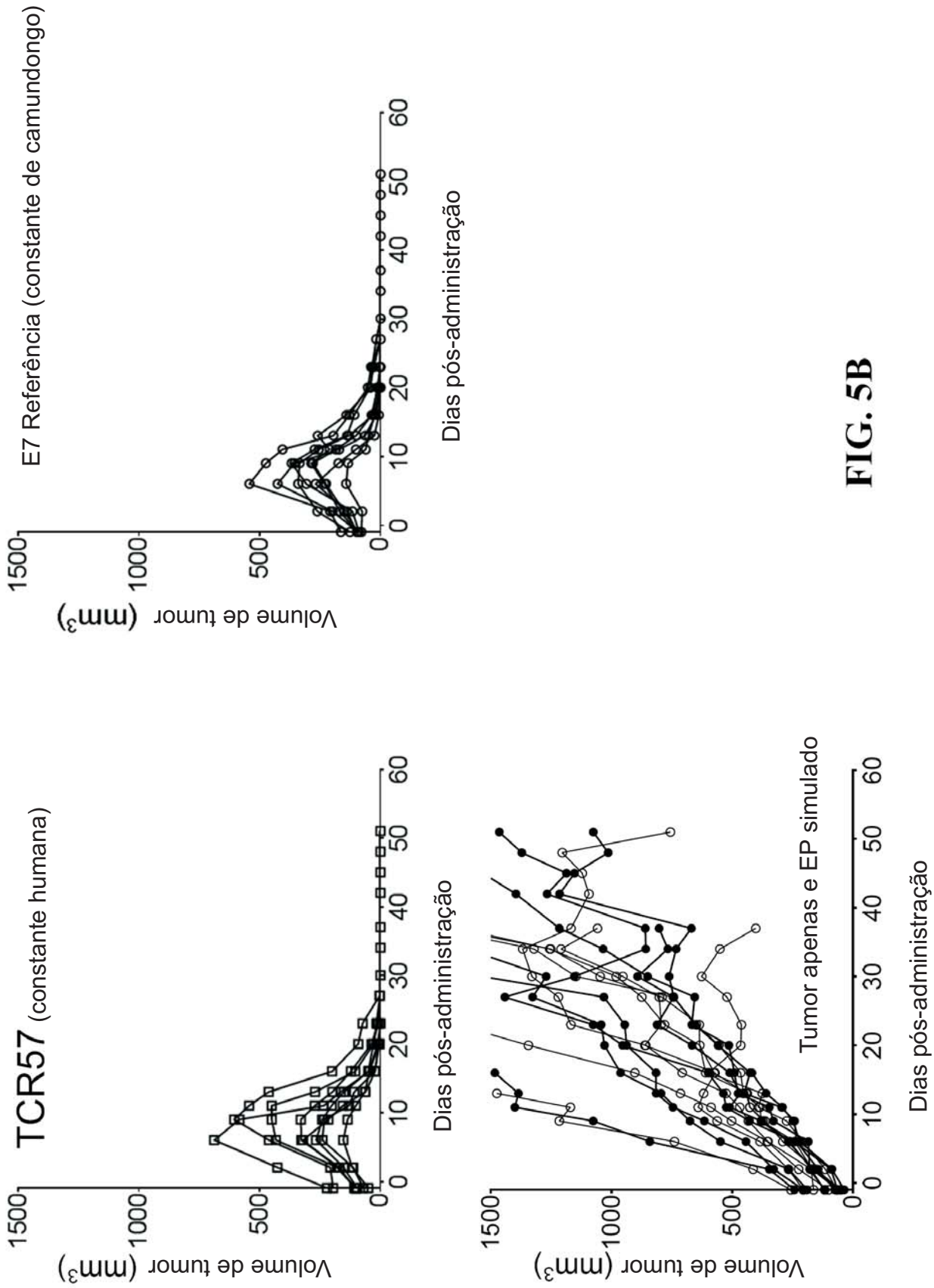

E7 Referência (constante de camundongo)
Volume de tumor (mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
Dias pós-administração
TCR57 (constante humana)
Volume de tumor (mm³)
Dias pós-administração
Tumor apenas e EP simulado
Volume de tumor (mm³)
Dias pós-administração

FIG. 5B

FIG. 6A

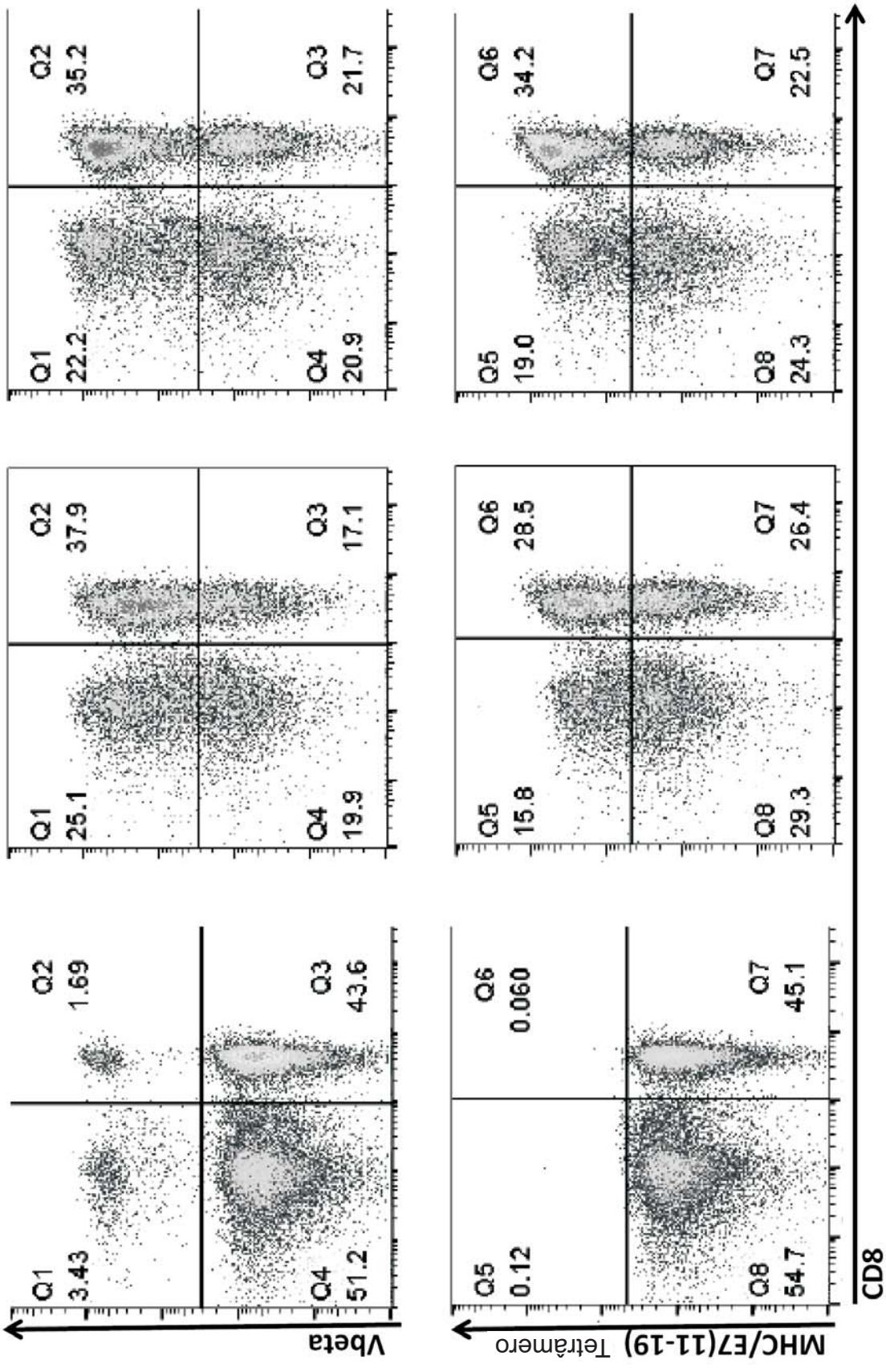

Simulação
TCR 57
E7 Ref
Vbeta
MHC/E7(11-19) Tetrâmero
CD8
Q1 3.43
Q2 1.69
Q3 43.6
Q4 51.2
Q5 0.12
Q6 0.060
Q7 45.1
Q8 54.7
Q1 25.1
Q2 37.9
Q3 17.1
Q4 19.9
Q5 15.8
Q6 28.5
Q7 26.4
Q8 29.3
Q1 22.2
Q2 35.2
Q3 21.7
Q4 20.9
Q5 19.0
Q6 34.2
Q7 22.5
Q8 24.3

FIG. 6B

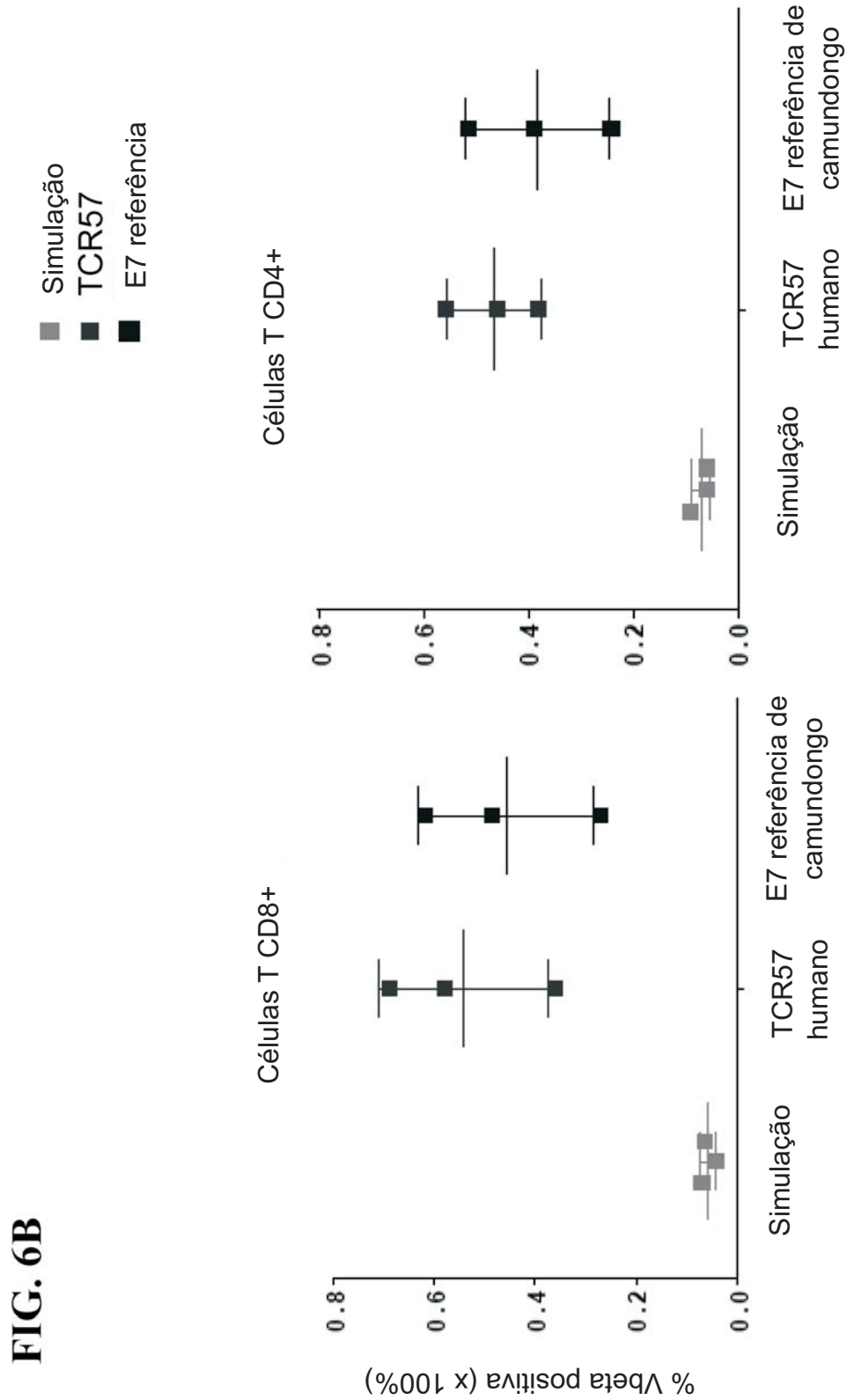

Simulação
TCR57
E7 referência
Células T CD8+
Células T CD4+
% Vbeta positiva (x 100%)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
Simulação
TCR57 humano
E7 referência de camundongo

FIG. 7A

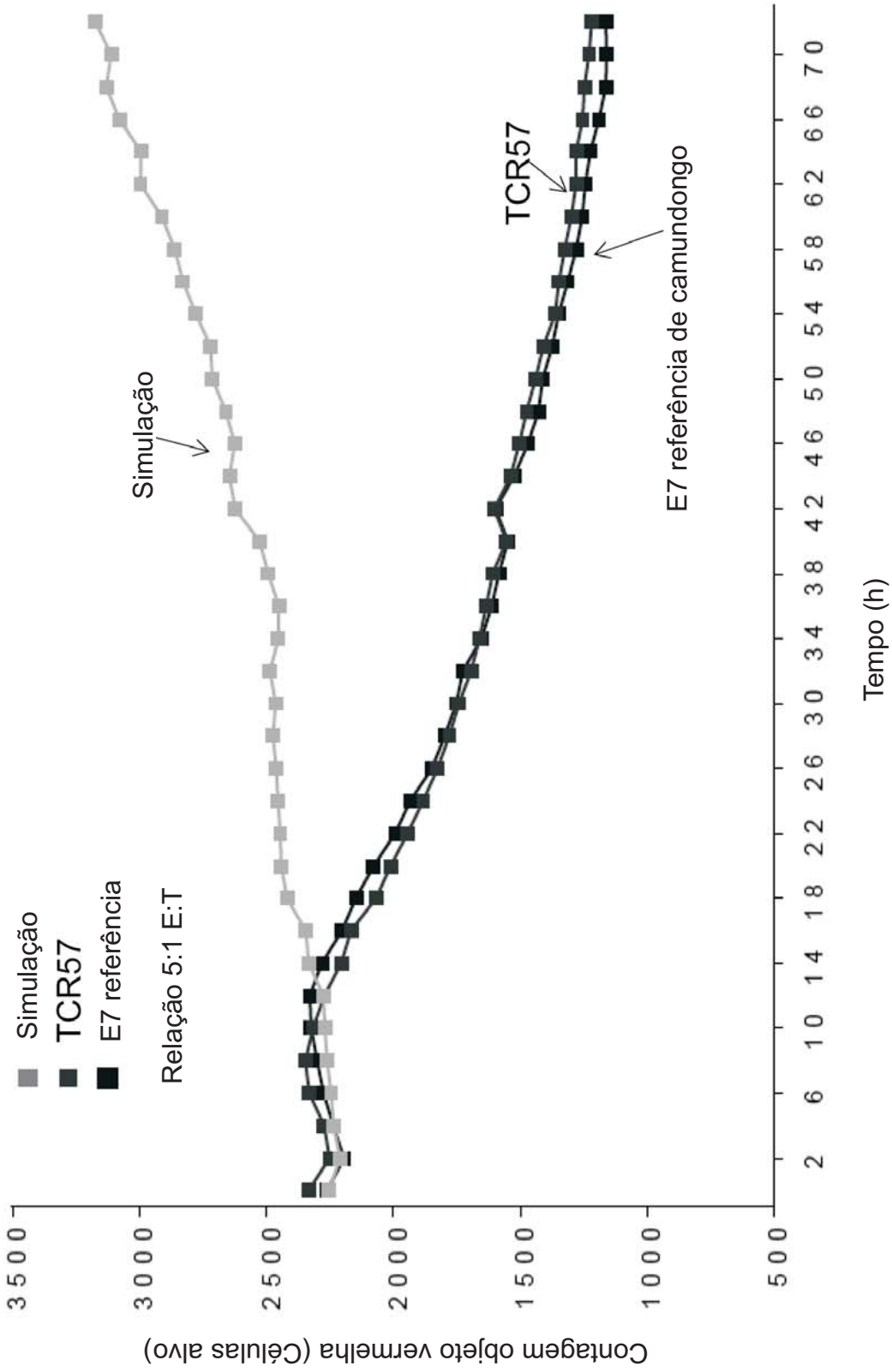
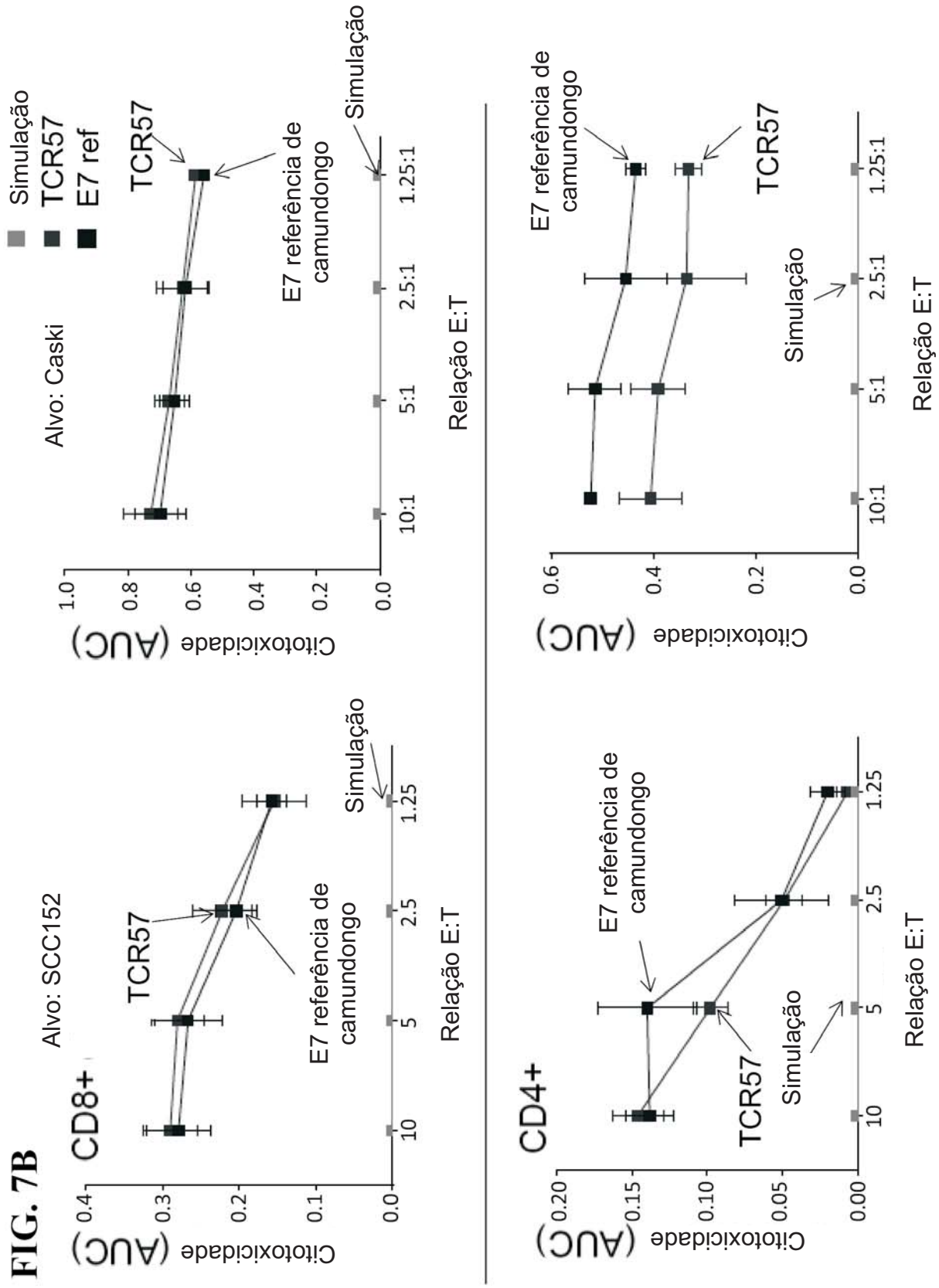

Simulação
TCR57
E7 referência
Relação 5:1 E:T
Simulação
TCR57
E7 referência de camundongo
Contagem objeto vermelha (Células alvo)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
2
6
10
14
18
22
26
30
34
38
42
46
50
54
58
62
66
70
Tempo (h)

FIG. 7B


Simulação
TCR57
E7 ref
Alvo: Caski
Alvo: SCC152
CD8+
CD4+
Citotoxicidade (AUC)
TCR57
E7 referência de camundongo
Simulação
Relação E:T
10:1
5:1
2.5:1
1.25:1
10
5
2.5
1.25

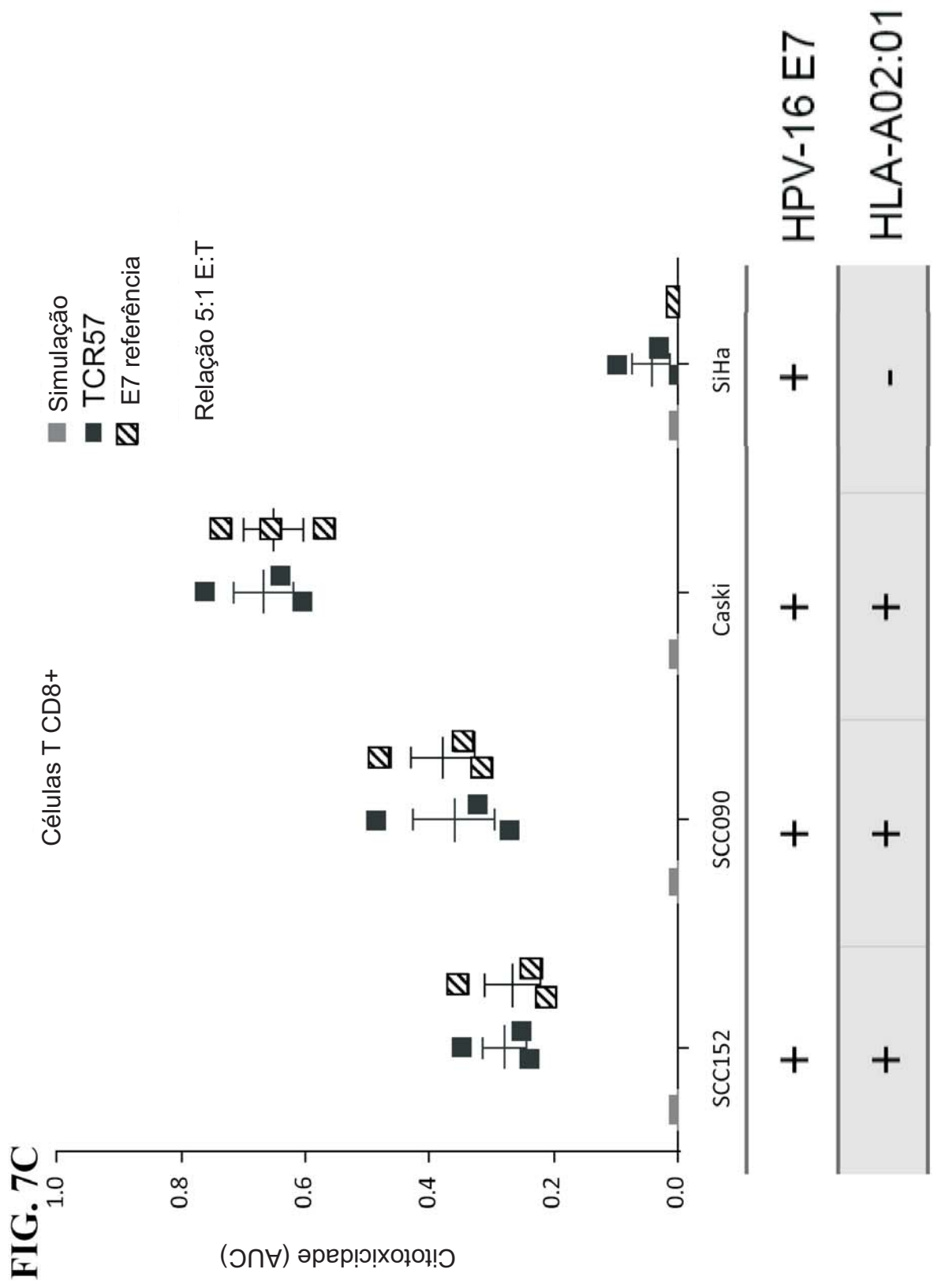

Simulação
TCR57
E7 referência
Relação 5:1 E:T
Células T CD8+
Citotoxicidade (AUC)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
SCC152
SCC090
Caski
SiHa
HPV-16 E7
HLA-A02:01
+
+
+
+
+
+
+
-

FIG. 7C

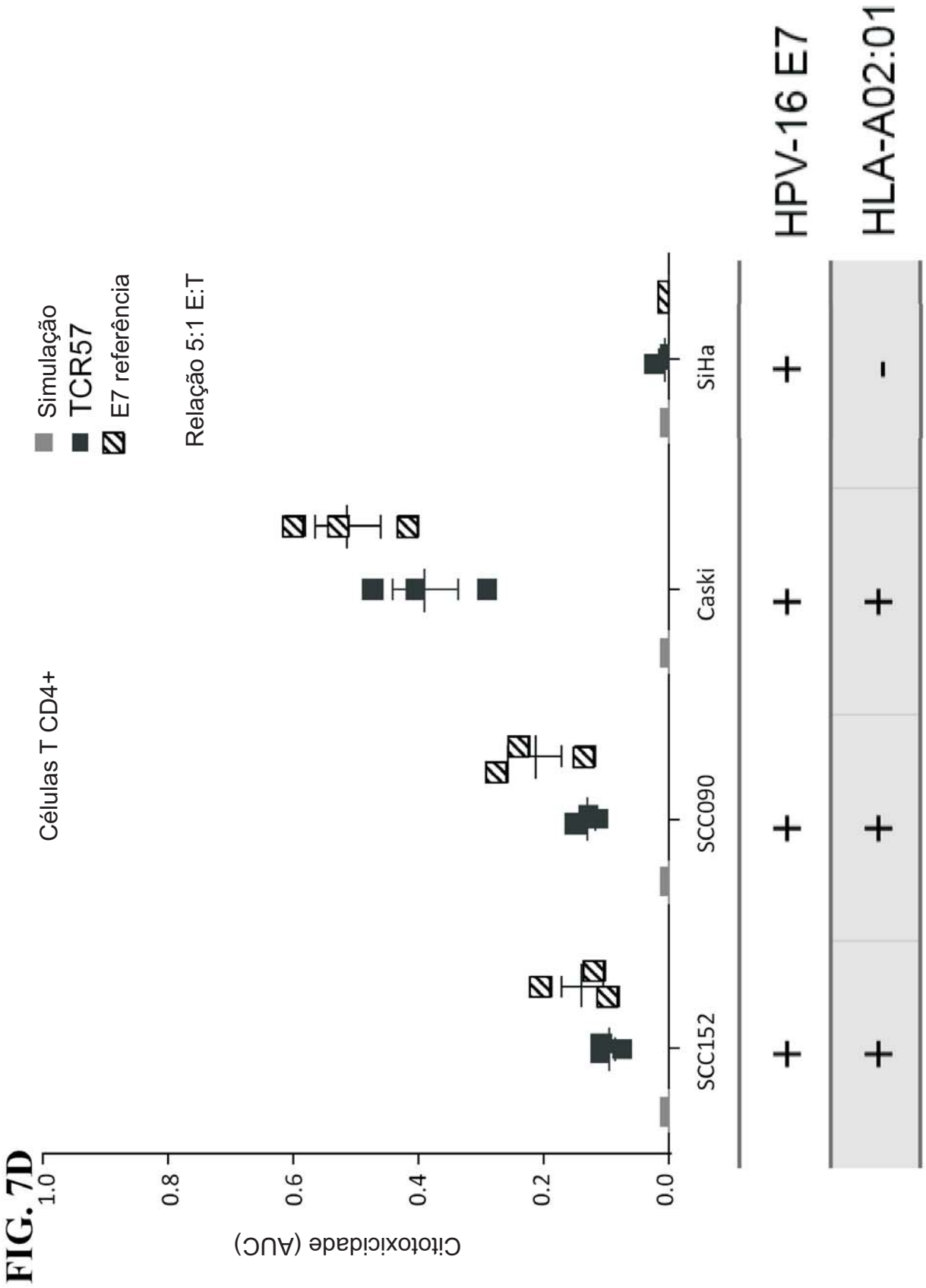
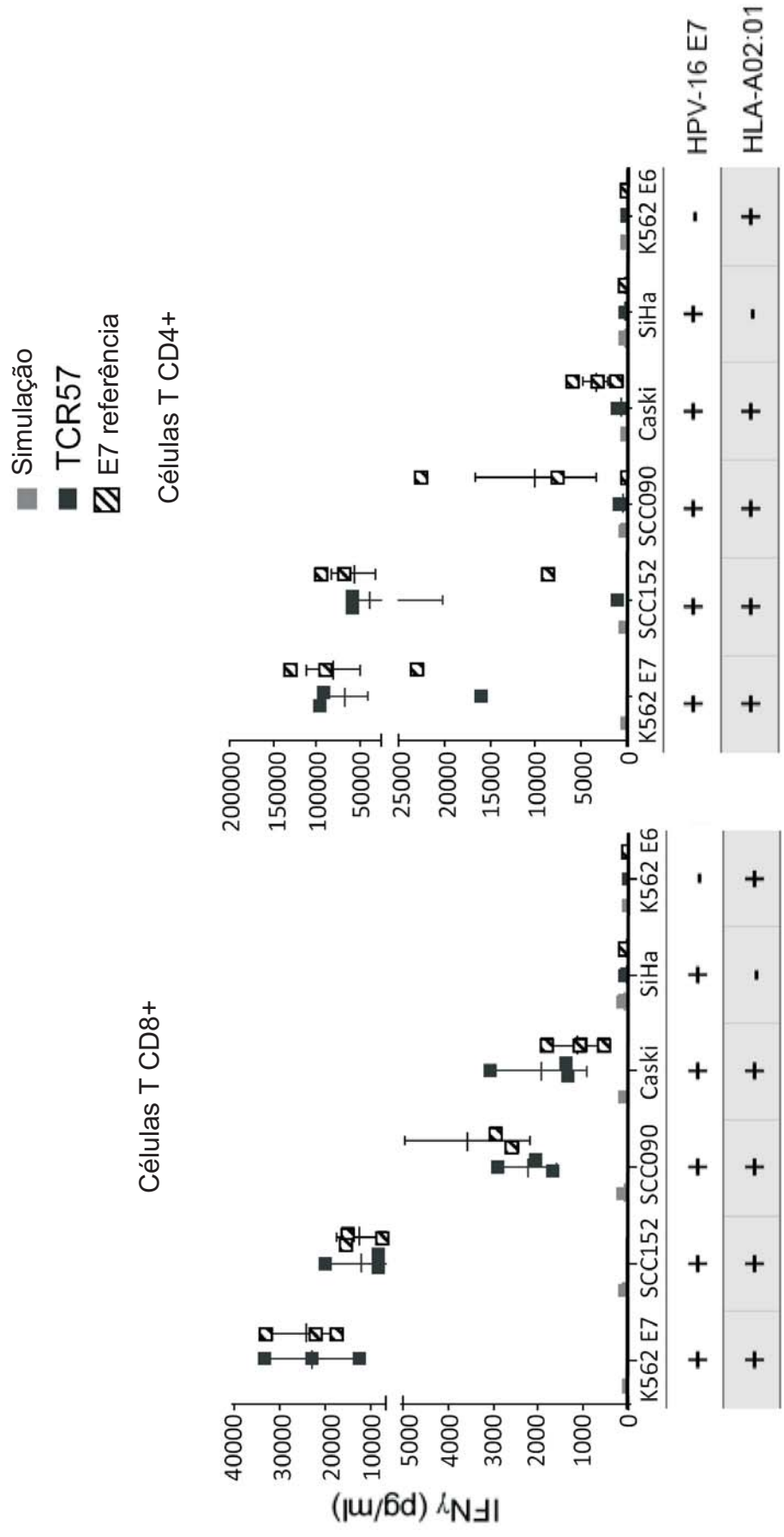

Simulação
TCR57
E7 referência
Relação 5:1 E:T
Células T CD4+
Citotoxicidade (AUC)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
SCC152
SCC090
Caski
SiHa
HPV-16 E7
HLA-A02:01
+
+
+
+
+
+
+
+
-

FIG. 7D

FIG. 7E


Simulação
TCR57
E7 referência
Células T CD4+
Células T CD8+
IFNγ (pg/ml)
K562 E7
SCC152
SCC090
Caski
SiHa
K562 E6
HPV-16 E7
HLA-A02:01

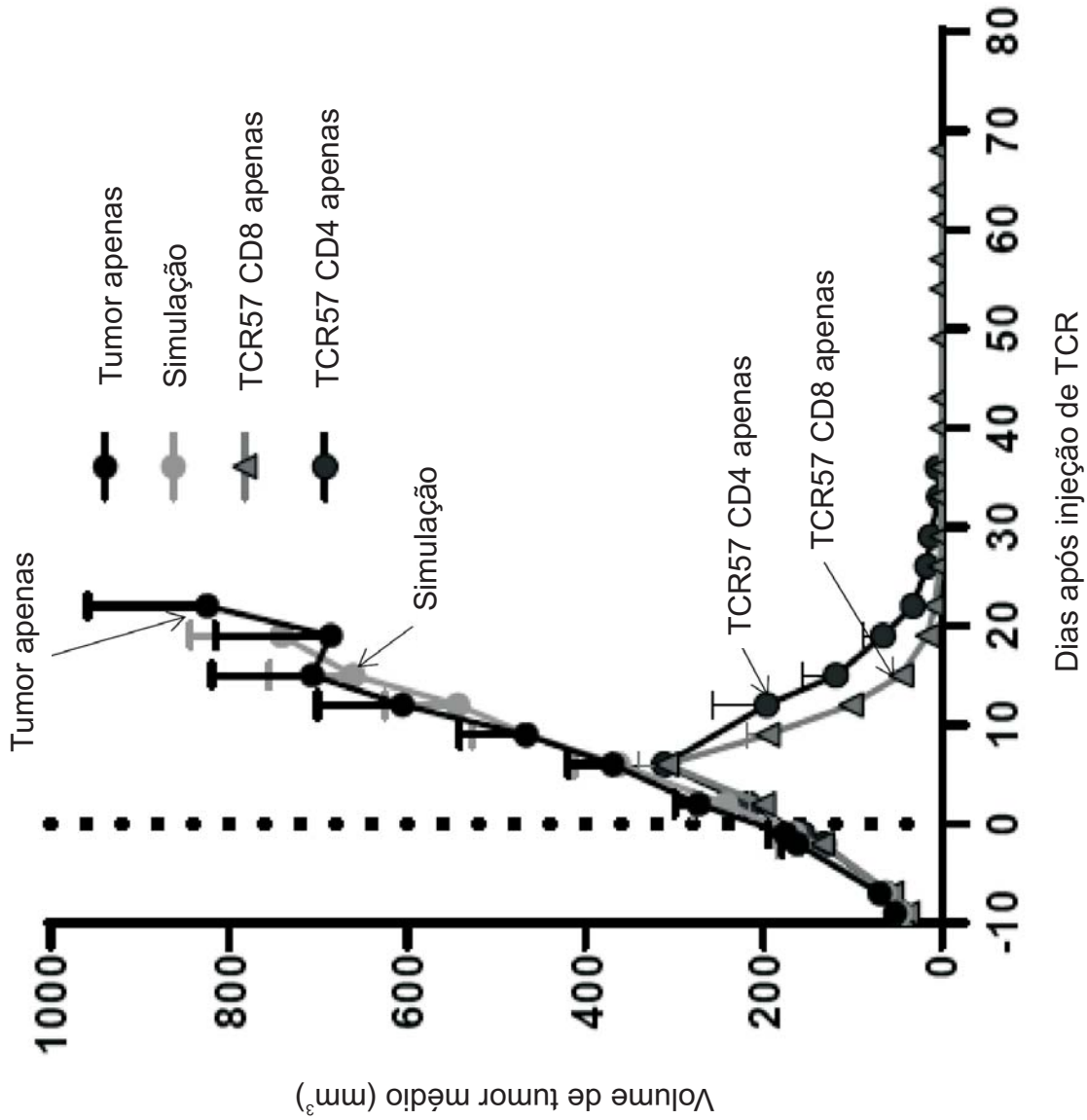

Tumor apenas
Simulação
TCR57 CD8 apenas
TCR57 CD4 apenas
Tumor apenas
Simulação
TCR57 CD4 apenas
TCR57 CD8 apenas
Volume de tumor médio (mm³)
1000
800
600
400
200
0
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Dias após injeção de TCR

FIG. 8

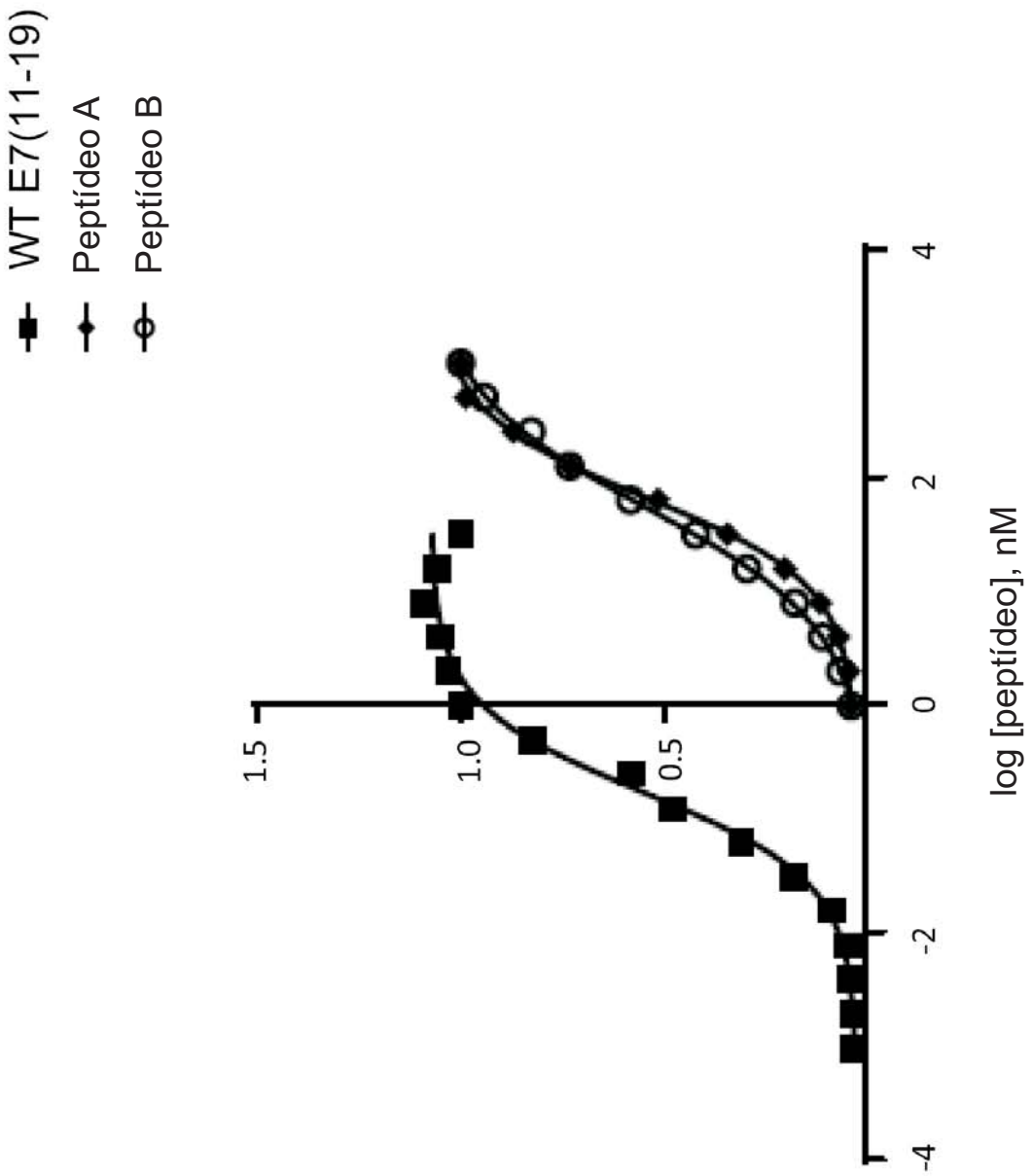

WT E7(11-19)
Peptídeo A
Peptídeo B
1.5
1.0
0.5
-4
-2
0
2
4
log [peptídeo], nM

FIG. 9

RESUMO

Patente de Invenção: **“RECEPTORES DE CÉLULAS T E CÉLULAS MODIFICADAS QUE EXPRESSAM OS MESMOS”.**

São fornecidas aqui moléculas de ligação, como aquelas que reconhecem ou se ligam a um epítopo de peptídeo de um antígeno de câncer, tal como expresso em uma célula cancerosa, incluindo células infectadas com vírus do papiloma humano (HPV) ou que contêm sequências de DNA de HPV e/ou aquelas que reconhecem ou ligam um epítopo de peptídeo de HPV 16 E6 ou E7, no contexto de uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Entre as moléculas de ligação fornecidas estão os receptores de células T (TCRs) ou anticorpos, incluindo seus fragmentos de ligação ao antígeno, que se ligam ou reconhecem tais epítopos de peptídeo. A presente descrição refere-se ainda a células modificadas compreendendo tais moléculas de ligação, por exemplo, TCRs ou anticorpos (e receptores de antígenos quiméricos contendo os anticorpos) e seus usos na terapia de células adotivas.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: listagem de sequência p249273.TXT
- Data de Geração do Código: 24/09/2020
- Hora de Geração do Código: 14:00:01
- Código de Controle:
  - Campo 1: 10AD59F0BDDAE4DC
  - Campo 2: 137E94C5DCFCC1F1