



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0148809
(43) 공개일자 2022년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) A61K 35/17 (2015.01)
A61K 38/00 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)
C40B 40/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7028454
(22) 출원일자(국제) 2021년01월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/051356
(87) 국제공개번호 WO 2021/148547
국제공개일자 2021년07월29일
(30) 우선권주장
PCT/EP2020/051439 2020년01월21일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
라이온 티씨알 피티이. 리미티드
싱가포르 싱가포르 900327 로빈슨 로드 우체국
피.오.박스 177
(72) 발명자
베르토레티 안토니오
싱가포르, 싱가포르 618305, 넘버 09-03, 2 투캉
이노베이션 그로브, 제이티씨 메드테크 허브, 씨
/오 라이온 티씨알 피티이. 엘티디.
호 지 중
싱가포르, 싱가포르 618305, 넘버 09-03, 2 투캉
이노베이션 그로브, 제이티씨 메드테크 허브, 씨
/오 라이온 티씨알 피티이. 엘티디.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 HBV 특이적 TCR 라이브러리 및 맞춤형 의약으로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 B형 간염 바이러스(HBV) 항원에 결합하는 T 세포 수용체(TCR)를 제공한다. 본 발명은 또한 TCR을 생산, 스크리닝 및 선택하는 방법, TCR의 치료학적 적용, 및 TCR의 라이브러리를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/00 (2013.01)

A61P 31/20 (2018.01)

C40B 40/10 (2013.01)

(72) 발명자

코 사렌

싱가포르, 싱가포르 618305, 넘버 09-03, 2 투캉
이노베이션 그로브, 제이티씨 메드테크 허브, 씨/
오 라이언 티씨알 피티이. 엘티디.

탄 안토니 타노토

싱가포르, 싱가포르 618305, 넘버 09-03, 2 투캉
이노베이션 그로브, 제이티씨 메드테크 허브, 씨/
오 라이언 티씨알 피티이. 엘티디.

와이 루-엔

싱가포르, 싱가포르 618305, 넘버 09-03, 2 투캉
이노베이션 그로브, 제이티씨 메드테크 허브, 씨/
오 라이언 티씨알 피티이. 엘티디.

명세서

청구범위

청구항 1

T 세포 수용체(TCR)의 라이브러리(library)로서, 상기 라이브러리는 적어도 26개의 TCR를 포함하고, 상기 라이브러리는 하기 목록의 각 CDR3a/CDR3b 쌍(pairing)에 각각 상응하는 CDR3a 및 CDR3b 서열을 갖는 TCR을 포함하여, 나열된 각각의 CDR3a/CDR3b 쌍이 TCR 라이브러리에 존재하도록 하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리는 하기 목록에 제시된 각각의 쌍에 각각 상응하는 CDR3a 및 CDR3b 서열을 갖는 TCR을 포함하고, 여기서 1 또는 2개의 아미노산은 또 다른 아미노산으로 대체(replacing)되어, 각각의 CDR3a/CDR3b 쌍은 TCR 라이브러리에 최대 1개 또는 2개의 아미노산 치환(substitution)이 존재하는, T 세포 수용체(TCR)의 라이브러리;

CDR3a: AETLDNYGQNFV(서열번호 1) 및 CDR3b: SAVDRDEPFHSNPQH(서열번호 18);

CDR3a: ATWLSGSSARQLTF(서열번호 2) 및 CDR3b: ASSNRASSYNEQF(서열번호 19);

CDR3a: AVNLYAGNMLT(서열번호 3) 및 CDR3b: ASSSDFGNQPQH(서열번호 20);

CDR3a: CGADRGKKLIF(서열번호 4) 및 CDR3b: CASSLFKGADTQYF(서열번호 21);

CDR3a: CAYRSLNNDMRF(서열번호 5) 및 CDR3b: CASSLELAGPWGNEQFF(서열번호 22);

CDR3a: AVSDNQGGKLI(서열번호 6) 및 CDR3b: ASSLSAYEQY(서열번호 23);

CDR3a: CAVRYNNARLMF(서열번호 7) 및 CDR3b: CSAPAGMGYEQYF(서열번호 24);

CDR3a: CVVNGVDSSYKLIF(서열번호 8) 및 CDR3b: CASEMAGGDNVGYTF(서열번호 25);

CDR3a: CLVGDEDTGRRALTF(서열번호 9) 및 CDR3b: CASSFSGKASYEQYF(서열번호 26);

CDR3a: CAVRDQTANNLFF(서열번호 10) 및 CDR3b: CASSPEPTSGSFNEQFF(서열번호 27);

CDR3a: CAVNMVAGNMLTF(서열번호 11) 및 CDR3b: CASSPDSSGANVLT(서열번호 28);

CDR3a: CAVDGNRLAF(서열번호 12) 및 CDR3b: CSVDMDWGIGGYTF(서열번호 29);

CDR3a: CAGAGYGGSQNLIF(서열번호 13) 및 CDR3b: CASSIAGGAEQYF(서열번호 30);

CDR3a: CAYIGNAGNMLTF(서열번호 14) 및 CDR3b: CASSLSYRGLGEQFF(서열번호 31);

CDR3a: CAVYHTGFQKLVF(서열번호 15) 및 CDR3b: CASSSRQGGTYEQYF(서열번호 32);

CDR3a: CAESMGDFNKFYF(서열번호 16) 및 CDR3b: CASSPGEGNPQHF(서열번호 33);

CDR3a: CAVSTNFGNEKLTF(서열번호 17) 및 CDR3b: CASSASLADNTGELFF(서열번호 34),

CDR3a: CAESTGGSYIPTF(서열번호 151) 및 CDR3b: CASASDSDEKLFF(서열번호 160),

CDR3a: CAVNAPGGYNKLIF(서열번호 152) 및 CDR3b: CASSISQGGYGYTF(서열번호 161),

CDR3a: CAVERPTGGYNKLIF(서열번호 153) 및 CDR3b: CASSPGTDYEQYF(서열번호 162),

CDR3a: CAVEDYGQNFVF(서열번호 154) 및 CDR3b: CSARDLSGRSLDTQYF(서열번호 163),

CDR3a: CALSDSSGGSYI PTF(서열번호 155) 및 CDR3b: CASSLGRQTNTAEFF(서열번호 164),

CDR3a: CAACYSGYALNF(서열번호 156) 및 CDR3b: CASSYRPKLDTEAFF(서열번호 165),

CDR3a: CAVVTNDYKLSF(서열번호 157) 및 CDR3b: CASSQDLGQGSdTQYF(서열번호 166),

CDR3a: CAMRSFAQGTALIF(서열번호 158) 및 CDR3b: CASSQRGKGQGEETQYF(서열번호 167) 및

CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF(서열번호 159) 및 CDR3b: CASSLSTNTAEFF(서열번호 168).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 라이브러리의 TCR이 하기 표에 나타난 바와 같은, CDR3a 및 CDR3b 서열, 및 MHC 제한을 갖거나, 또는

상기 라이브러리의 TCR이 하기 표에 나타난 바와 같은, MHC 제한, 및 CDR 서열을 갖고, 여기서 CDR 서열의 1개 또는 2개의 아미노산은 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 라이브러리:

TCR	CDR3a / CDR3b	MHC 제한
1	AETLDNYGQNFV (서열번호 1) SAVDRDEPFHSNQPH (서열번호 18)	HLA-C*0801
2	ATWLSGSARQLTF (서열번호 2) ASSNRASSYNEQF (서열번호 9)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
3	AVNLYAGNMLT (서열번호 3) ASSSDFGNQPH (서열번호 20)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
4	CGADRGGGLIF (서열번호 4) CASSLFKGADTYF (서열번호 21)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
5	CAYRSLNNDMR (서열번호 5) CASSLELAGPWGNEQFF (서열번호 22)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
6	AVSDNQGGKLI (서열번호 6) ASSLSAAVEQY (서열번호 23)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
7	CAVRYNNARLMF (서열번호 7) CSAPAGMGYEYF (서열번호 24)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
8	CVVNGVDSSYLIF (서열번호 8) CASEMAGGGDNYGYTF (서열번호 25)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
9	CLVGDEDTGRRLTF (서열번호 9) CASSFSGKASYEYF (서열번호 26)	HLA-B*0706; HLA-B*3915
10	CAVRDQTGANLFF (서열번호 10) CASSPEPTSGSFNEQFF (서열번호 27)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
11	CAVNMVAGNMLTF (서열번호 11) CASSPDSSGANLTF (서열번호 28)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
12	CAVDGNRLAF (서열번호 12) CSVDMDWIGGYTF (서열번호 29)	HLA-A*1101 ; HLA-A*1102
13	CAGAGYGGSGNLIF (서열번호 13) CASSIAGGAEQYF (서열번호 30)	HLA-B*4001
14	CAYIGNAGNMLTF (서열번호 14) CASSLSYRGLGEQFF (서열번호 31)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
15	CAVYHTGFQKLVF (서열번호 15) CASSRQGGTYEYF (서열번호 32)	HLA-B*4040; HLA-C*0822
16	CAESMGDFNKFYF (서열번호 16) CASSPGEGNQPHF (서열번호 33)	HLA-A*6802; HLA-B*1510
17	CAVSTNFGNEKLT (서열번호 17) CASSASLADNTGELFF (서열번호 34)	HLA-C*0706
18	CAESTGGSYIPTF (서열번호 151) CASASDSDEKLIF (서열번호 160)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407
19	CAVNAPGGYNKLI (서열번호 152) CASSISQGGYGYTF (서열번호 161)	HLA-B*4403

20	CAVERPTGGYNKLIIF (서열번호 153) CASSPGTDYEQYF (서열번호 162)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
21	CAVEDYGGNFVF (서열번호 154) CSARDLSGRSLDTQYF (서열번호 163)	HLA-B*3501; HLA-B*3503
22	CALSDSSGGSYIPTF (서열번호 155) CASSLGRQNTTEAFF (서열번호 164)	HLA-B*5502
23	CAACYSGYALNF (서열번호 156) CASSYRPKLDTEAFF (서열번호 165)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
24	CAVVTNDYKLSF (서열번호 157) CASSQDLGQGSQTQYF (서열번호 166)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
25	CAMRSFAQAGTALIF (서열번호 158) CASSQRGKGQDEETQYF (서열번호 167)	HLA-B*5801; HLA-C*0302
26	CAGWISPGQAQKLVF (서열번호 159) CASSLSTNTEAFF (서열번호 168)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 TCR 라이브러리가, 서브타입(subtype) HLA-A*02, HLA-A*11, HLA-A*68, 또는 HLA-A*24의 HLA-A 분자로 제한되는 14개 이상의 TCR을 포함하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리가, 서브타입 HLA-B*07, HLA-B*15, HLA-B*39, HLA-B*0, HLA-B*58, HLA-B*44, HLA-B*35 또는 HLA-B*55의 HLA-B 분자로 제한되는 11개 이상의 TCR을 포함하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리가, 서브타입 HLA-C*03, HLA-C*07, HLA-C*08 또는 HLA-C*12의 HLA-C 분자로 제한되는 9개 이상의 TCR을 포함하는, TCR 라이브러리.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 TCR 라이브러리가, 아미노산 모티프(motif) DNYG(서열번호 117)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 KLI(서열번호 118)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 6개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 LTF(서열번호 122)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 6개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 AGNMLT(서열번호 123)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 GGKLI(서열번호 125)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 CAV(서열번호 126)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 11개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 GGS(서열번호 193)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 NxRLzF(서열번호 128)를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR로서, NxRLzF(서열번호 128)의 x는 아르기닌(R) 또는 알라닌(A)이고, NxRLzF(서열번호 128)의 z는 메티오닌(M) 또는 알라닌(A)인 TCR을 포함하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리가, 아미노산 모티프 NQPQH(서열번호 133)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 ASS(서열번호 134)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 21개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 EQFF(서열번호 139)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 QYF(서열번호 141)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 9개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 EQ(서열번호 142)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 10개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 GYTF(서열번호 150)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 TEAFF(서열번호 192)를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR을 포함하는, TCR 라이브러리.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 라이브러리의 TCR이 하기 표에 나타난 CDR을 갖거나;

상기 라이브러리의 TCR이 하기 표에 제시된 CDR에 상응하는 CDR 서열을 갖고, 여기서 하기 표에 제시된 TCR의 CDR의 1개 또는 2개의 아미노산은 라이브러리의 TCR의 또 다른 아미노산으로 대체될 수 있는, TCR 라이브러리:

TCR, a/b 채	CDR1	CDR2	CDR3
TCR1, α	DSSSTY (서열번호 58)	IFSNMDM (서열번호 35)	AETLDNYGQNFV (서열번호 1)
TCR1, β	DFQATT (서열번호 72)	SNEGSKA (서열번호 47)	SAVDRDEPFHSNQPH (서열번호 18)
TCR2, α	TSINN (서열번호 59)	IRSNERE (서열번호 36)	ATWLSGSARQLTF (서열번호 2)
TCR2, β	SGHDY (서열번호 73)	FNNNVP (서열번호 48)	ASSNRASSYNEQF (서열번호 19)
TCR3, α	DRGSQS (서열번호 60)	IYSNGD (서열번호 37)	AVNLYAGNMLT (서열번호 3)
TCR3, β	SGHVS (서열번호 74)	FQNEAQ (서열번호 49)	ASSSDFGNQPH (서열번호 20)
TCR4, α	KTLYG (서열번호 61)	LQKGGEE (서열번호 38)	CGADRGGKLIF (서열번호 4)
TCR4, β	MDHEN (서열번호 75)	SYDVKM (서열번호 50)	CASSLFRGADTQYF (서열번호 21)
TCR5, α	TSESDYY (서열번호 62)	QEAYKQQ N (서열번호 39)	CAVRSGLNNDMRF (서열번호 5)
TCR5, β	SGHAT (서열번호 76)	FQNGV (서열번호 51)	CASSLELAGPWGNEQFF (서열번호 22)
TCR6, α	SSSVSY (서열번호 63)	YLSGSTLV (서열번호 40)	AVSDNQGGKLI (서열번호 6)
TCR6, β	SGHNS (서열번호 77)	FNNNVP (서열번호 48)	ASSLSAAYEQY (서열번호 23)
TCR7, α	TSGFNG (서열번호 64)	NVLDGL (서열번호 41)	CAVRYNNARLMF (서열번호 7)
TCR7, β	DFQATT (서열번호 72)	SNEGSKA (서열번호 47)	CSAPAGMGYEQYF (서열번호 24)
CR8, α	NSASQS (서열번호 65)	VYSSGN (서열번호 42)	CVVNGVDSSYKLIF (서열번호 8)
TCR8, β	MDHEN (서열번호 75)	SYDVKM (서열번호 50)	CASEMAGGDNYGTYF (서열번호 25)
TCR9, α	NIATNDY (서열번호 66)	GKTK (서열번호 43)	CLVGDEDTGRRLTF (서열번호 9)
TCR9, β	MNHEY (서열번호 78)	SMNEV (서열번호 52)	CASSFSGKASYEQYF (서열번호 26)
TCR10, α	SVFSS (서열번호 67)	VVTGGEV (서열번호 44)	CAVRDQGTGANNLFF (서열번호 10)
TCR10, β	LGHNA (서열번호 79)	YNFKEQ (서열번호 53)	CASSPEPTSGSFNEQFF (서열번호 27)

TCR11, α	DRGSQS (서열번호 60)	IYSNGD (서열번호 37)	CAVNMVAGNMLTF (서열번호 11)
TCR11, β	SGHTA (서열번호 80)	FQGTGA (서열번호 54)	CASSPDSSGANVLTf (서열번호 28)
TCR12, α	DSVNN (서열번호 68)	IPSGT (서열번호 45)	CAVDGNNRLAF (서열번호 12)
TCR12, β	SQVTM (서열번호 81)	ANQGSEA (서열번호 55)	CSVDMDWGIGGYTF (서열번호 29)
TCR13, α	SVFSS (서열번호 67)	VVTGGEV (서열번호 44)	CAGAGYGGSQGNLIF (서열번호 13)
TCR13, β	LNHDA (서열번호 82)	SQIVND (서열번호 56)	CASSIAGGAEQYF (서열번호 30)
TCR14, α	TSSEDYY (서열번호 62)	QEAVKQQN (서열번호 39)	CAYIGNAGNMLTF (서열번호 14)
TCR14, β	MNHEY (서열번호 78)	SMNVEV (서열번호 52)	CASSLSYRGLGEQFF (서열번호 31)
TCR15, α	VSGLRG (서열번호 69)	LYSAGEE (서열번호 46)	CAVYHTGFQKLVF (서열번호 15)
TCR15, β	MDHEN (서열번호 75)	SYDVKM (서열번호 50)	CASSSRQGGTYEQYF (서열번호 32)
TCR16, α	DSSSTY (서열번호 58)	IFSNMDM (서열번호 35)	CAESMGDFNKFYF (서열번호 16)
TCR16, β	MNHEY (서열번호 78)	SMNVEV (서열번호 52)	CASSPGEGNQPHF (서열번호 33)
TCR17, α	DRVSQS (서열번호 70)	IYSNGD (서열번호 37)	CAVSTNFGNEKLTF (서열번호 17)
TCR17, β	SGDLS (서열번호 83)	YNGEE (서열번호 57)	CASSASLADNTGELFF (서열번호 34)
TCR18, α	DSSSTY (서열번호 58)	IFSNMDM (서열번호 35)	CAESTGGSVIPTF (서열번호 151)
TCR18, β	SNHLY (서열번호 187)	FYNNEI (서열번호 175)	CASASDSDDEKLFF (서열번호 160)
TCR19, α	YGGTVN (서열번호 181)	YFSGDPLV (서열번호 169)	CAVNAPGGYNKLIF (서열번호 152)
TCR19, β	LNHDA (서열번호 82)	SQIVND (서열번호 56)	CASSISQGGYGYTF (서열번호 161)
TCR20, α	DSVNN (서열번호 68)	IPSGT (서열번호 45)	CAVERPTGGYNKLIF (서열번호 153)
TCR20, β	SGHRS (서열번호 188)	YFSETQ (서열번호 176)	CASSPGTDYEQYF (서열번호 162)

TCR21, α	DSAIYN (서열번호 182)	IQSSQRE (서열번호 170)	CAVEDYGGNFVF (서열번호 154)
TCR21, β	DFQATT (서열번호 72)	SNEGSKA (서열번호 47)	CSARDLSGRSLDTQYF (서열번호 163)
TCR22, α	TRDITYY (서열번호 183)	RNSFDEQN (서열번호 171)	CALSDSSGGSYIPTF (서열번호 155)
TCR22, β	SEHNR (서열번호 189)	FQNEAQ (서열번호 49)	CASSLGRQTNTEAFF (서열번호 164)
TCR23, α	DSASNY (서열번호 184)	IRSNVGE (서열번호 172)	CAACYSGYALNF (서열번호 156)
TCR23, β	MNHEY (서열번호 78)	SVGAGI (서열번호 177)	CASSYRPKLDTEAFF (서열번호 165)
TCR24, α	DSAIYN (서열번호 182)	IQSSQRE (서열번호 170)	CAVVTNDYKLSF (서열번호 157)
TCR24, β	LGHDT (서열번호 190)	YNNKEL (서열번호 178)	CASSQDLGGQSDTQYF (서열번호 166)
TCR25, α	TSDQSYG (서열번호 185)	QGSYDEQN (서열번호 173)	CAMRSFAQGTALIF (서열번호 158)
TCR25, β	LGHNA (서열번호 79)	YNFKEQ (서열번호 53)	CASSQRGKGQDEETQYF (서열번호 167)
TCR26, α	TTLSN (서열번호 186)	LVKSGEV (서열번호 174)	CAGWISPGQAQLVF (서열번호 159)
TCR26, β	SSHAT (서열번호 191)	FNVEAQ (서열번호 180)	CASSLSTNTEAFF (서열번호 168)

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 TCR 라이브러리가, 아미노산 모티프 DSSSTY(서열번호 58)를 포함하는 CDR1a 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 SQS(서열번호 87)를 포함하는 CDR1a 서열을 갖는 5개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 TSESDYY(서열번호 62)를 포함하는 CDR1a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 SVFSS(서열번호 67)를 포함하는 CDR1a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 SxNN(서열번호 84)을 포함하는 CDR1a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR로서, SxNN(서열번호 84)의 x는 이소류신(I) 또는 발린(V)인 TCR을 포함하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리가, 아미노산 모티프 DFQATT(서열번호 72)를 포함하는 CDR1b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 SG(서열번호 95)를 포함하는 CDR1b 서열을 갖는 8개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 GHN(서열번호 102)을 포함하는 CDR1b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 MxHEz(서열번호 97)를 포함하는 CDR1b 서열을 갖는 7개 이상의 TCR로서, MxHEz(서열번호 97)의 x는 아스파라긴(N) 또는 아스파르트산(D)이고, MxHEz(서열번호 97)의 z는 아스파라긴(N) 또는 티로신(Y)인 TCR을 포함하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리가, 아미노산 SN(서열번호 104)을 포함하는 CDR2a 서열을 갖는 9개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 GGE(서열번호 107)를 포함하는 CDR2a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 YK(서열번호 109)를 포함하는 CDR2a 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 GEE(서열번호 111)를 포함하는 CDR2a 서열을 갖는 3개 이상의 TCR을 포함하고/하거나;

상기 TCR 라이브러리가, 아미노산 모티프 SNEGSKA(서열번호 47)를 포함하는 CDR2b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 FNNNVP(서열번호 48)를 포함하는 CDR2b 서열을 갖는 3개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 FQN(서열번호 179)을 포함하는 CDR2b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 SYDVKM(서열번호 50)을 포함하는 CDR2b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR, 및/또는 아미노산 모티프 SMNVEV(서열번호 52)를 포함하는 CDR2b 서열을 갖는 4개 이상의 TCR을 포함하는, TCR 라이브러리.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR로서,

상기 선택된 TCR이 서열번호 1 또는 18을 포함하지 않고, 상기 선택된 TCR이 서열번호 2 또는 19를 포함하지 않고, 상기 선택된 TCR이 서열번호 3 또는 20을 포함하지 않는, TCR.

청구항 8

제7항에 따른 TCR의 알파 및/또는 베타쇄를 코딩하는(encoding) 단리된 핵산.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 핵산이 알파 및 베타쇄 둘 다를 코딩하는, 단리된 핵산.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 핵산이

(a) 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 TCR α -쇄를 코딩하는 핵산 서열;

(b) 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 TCR β -쇄를 코딩하는 핵산 서열; 및

(c) 절단가능한 링커(cleavable linker)를 코딩하는 핵산 서열

을 포함하고,

여기서 서열 (c)는 서열 (a)와 서열 (b) 사이의 단리된 핵산에 위치하고, 서열 (a), (b) 및 (c)는 동일한 판독 프레임(reading frame)에 존재하는, 단리된 핵산.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 쌍의 제1 구성원이 알파쇄를 코딩하고, 상기 쌍의 제2 구성원이 베타쇄를 코딩하는, 단리된 핵산의 쌍.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 핵산들을 포함하는 벡터(vector).

청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 단리된 핵산의 라이브러리 또는 제12항에 따른 벡터의 라이브러리로서, 상기 핵산 또는 벡터의 라이브러리가 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 TCR 라이브러리를 코딩하는, 단리된 핵산의 라이브러리 또는 벡터의 라이브러리.

청구항 14

HBV 감염 세포, HBV/HDV 동시 감염 세포, 및/또는 HBV 항원을 발현하는 형질전환 세포에 대한 면역 반응에 관여할 수 있는 T 세포를 생산하는 방법으로서,

상기 방법은 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제12항에 따른 벡터를 수용체(recipient) T 세포 또는 T 세포 전구체(precursor) 내로 도입하고, 이어서 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체를 증식시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체가 HBV 감염증, HDV 감염증, 및/또는 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)을 갖고 있거나, 가졌거나, 또는 이들에 걸릴 위험이 있는 환자로부터 획득되는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 핵산 또는 벡터가 전기천공(electroporation)에 의해 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체 내로 도입되는, 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 수용체 T 세포가 활성화 T 세포인, 방법.

청구항 18

치료하는 환자를 선택하는 방법으로서,

상기 방법은 환자의 HLA-A 일배체형(haplotype), HLA-B 일배체형, 및/또는 HLA-C 일배체형을 결정하는 단계, 이어서 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하는 단계를 포함하고, 상기 선택된 TCR은 환자에 의해 발현되는 HLA-A, HLA-B, 및/또는 HLA-C 분자로 제한되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 환자가 HBV 감염증, HDV 감염증, 및/또는 간세포 암종을 갖고 있거나, 가졌거나, 또는 이들에 걸릴 위험이 있는, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 방법이, TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하기 전에, 환자로부터 채취된 샘플 중의 HBV 항원 및/또는 HBV 핵산 단편을 검출하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받지 않은, 방법.

청구항 22

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 방법이, 이식된 간의 HLA-A 일배체형, HLA-B 일배체형, 및/또는 HLA-C 일배체형을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항의 방법에 따라 선택된 환자를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR을 포함하는 T 세포.

청구항 25

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 TCR 라이브러리로부터 선택된, 선택된 TCR을 발현하는 T 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항에 따른 사용하기 위한 T 세포, 또는 제25항에 따른 방법으로서, 상기 T 세포가 정맥내 주입을 통해 투여되는, T 세포, 또는 방법.

청구항 27

제24항에 따른 사용하기 위한 T 세포, 또는 제25항에 따른 방법으로서, 상기 T 세포가 종양내 주사를 통해 투여되는, T 세포, 또는 방법.

청구항 28

제24항에 따른 사용하기 위한 T 세포, 또는 제25항에 따른 방법으로서, 상기 T 세포가 동맥내 주사를 통해 투여되는, T 세포, 또는 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 라이브러리로부터 선택된 TCR을 발현하는 상기 T 세포가 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제12항에 따른 벡터를 T 세포에 도입함으로써 생산되고, 상기 T 세포가 환자로부터 채취된(harvested) 자가 T 세포이거나, 또는 공여체(donor)로부터 채취된 동종이계 T 세포인, 사용하기 위한 T 세포, 또는 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 재발성 HBV-관련 HCC로 진단된, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 방법.

청구항 32

제7항에 따른 TCR을 발현하는 T 세포.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 T 세포가 TCR 라이브러리로부터 유래하지 않는 추가 내인성 TCR을 또한 발현하는, T 세포.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 상기 T 세포가 CD8+ T 세포인, T 세포.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 의약(medicine)에 사용하기 위한, T 세포.

청구항 36

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제18항 내지 제23항 중 어느 한 항의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 T 세포로서, 상기 방법은 T 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, T 세포.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 T 세포가 정맥내 주입을 통해 투여되는, 사용하기 위한 T 세포.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 T 세포가 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제12항에 따른 벡터를 T 세포 내로 도입함으로써 생산되고, 상기 T 세포는 환자로부터 채취된 자가 T 세포이거나, 또는 공여체로부터 채취된 동종이계 T 세포인, 사용하기 위한 T 세포.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 재발성 HBV-관련 HCC로 진단된, 사용하기 위한 T 세포.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 사용하기 위한 T 세포.

청구항 41

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하기 위한 약제(medicament)의 제조에서의, 제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 따른 T 세포의 용도.

청구항 42

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제7항에 따른 TCR의 용도.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 T 세포가 정맥내 주입을 통해 환자에게 투여되는, 용도.

청구항 44

제41항 또는 제43항에 있어서, 상기 T 세포가 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제12항에 따른 벡터를 T 세포 내로 도입함으로써 생산되고, 상기 T 세포는 환자로부터 채취된 자가 T 세포이거나, 또는 공여체로부터 채취된 동종이계 T 세포인, 용도.

청구항 45

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 환자가 재발성 HBV-관련 HCC로 진단된, 용도.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 용도.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 키메라 TCR인, TCR 라이브러리, TCR, T 세포, 사용하기 위한 T 세포, 방법 또는 용도.

청구항 48

제7항에 있어서, 상기 TCR이 가용성 TCR인, TCR.

청구항 49

제7항에 따른 TCR을 발현하는 자연 살해 세포(NK 세포) 세포.

청구항 50

제7항에 따른 TCR을 발현하는 자연 살해 T 세포(NKT 세포).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 B형 간염 바이러스(HBV) 관련 질환을 치료할 가능성을 갖는 T 세포 수용체(recipient)(TCR)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 TCR을 생산, 스크리닝 및 선택하는 방법, TCR의 치료학적 적용, 및 TCR의 라이브러리(library)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 숙주 면역계는 T 세포를 통해 작용하여 바이러스 감염과 싸우고 숙주의 암 성장을 억제한다. 특히 B형 간염 바이러스 감염에서, CD8+ T 세포는 바이러스 감염을 제거 또는 제어하기 위한 면역계의 중요한 구성요소이다. 감염을 해소한 환자는 만성 감염 환자와 비교하여 양적으로 더 강력한 CD8+ 면역 반응을 갖는다. 반대로, 바이러스 특이적 T 세포 반응의 결여는 만성 HBV 감염을 제어하지 못하는 것과 관련이 있다. 골수 이식 또는 바이러스 특이적 T 세포의 입양 전달에 의한 바이러스 특이적 면역의 재구성은 지속 감염을 제어하고, 치명적 감염으로부터 보호할 수 있다.

[0003] 바이러스 등의 외부 병원체는 짧은 펩티드로 처리되고, "주요 조직적합성 복합체"(MHC)의 특수한 항원 제시 분자, 예를 들면, 항원 제시 세포(APC) 표면 상의 인간 백혈구 항원(HLA) 분자에 의해 제시될 수 있다. MHC에는 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II의 2개의 주요 클래스가 있다. MHC 클래스 I 분자(인간의 HLA 클래스 I)는 거의 모든 세포 유형에서 발현될 수 있고, 통상 세포의 세포질 구획에서 유래하는 펩티드 항원을 제시하도록 작용한다. 이들에는 바이러스 감염 세포에서 바이러스 단백질 유래의 펩티드의 제시가 포함된다. 대조적으로, MHC 클래스 II 분자(인간의 HLA 클래스 II)는 특수한 APC에 의해 발현되고, 통상 엔도솜/리소솜에서 세포내 이입되고

처리된 세포의 유래의 항원을 제시한다.

[0004] CD8+ T 세포에서 발현되는 T 세포 수용체(TCR)는 APC로서 작용하는 감염 세포 상의 특정 HLA 클래스 I 분자에 의해 제시되는 항원에 결합할 수 있다. 그 후, TCR은 감염 세포를 용해하는 일련의 세포 변화를 개시한다. 바이러스 특이적 TCR을 통해 T 세포 반응을 조작하는 전략은 만성 감염을 치료하고, 장기간 감염에 의해 유발되는 추가 합병증과 관련된 사망을 예방하기 위한 임상 요법을 제공할 수 있다. 특히, 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)(HCC) 세포는 종종 HBV DNA 통합을 갖고, HBV 특이적 T 세포에 의해 표적화될 수 있다.

[0005] 인간에는 HLA-A, HLA-B 및 HLA-C라고 하는 3개의 주요 MHC 클래스 I 유전자가 있다. 이들 3개의 유전자는 실질적으로 모든 유핵 인간 세포에서 각각 HLA-A, HLA-B 및 HLA-C 분자를 발현한다[참조: Wei & Orr, 1998; 이의 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨].

[0006] HLA 클래스 I 분자는 다형성을 나타내고, 이는 HLA-A, B 및 C의 상이한 대립유전자형이 상이한 개인에서 발견될 수 있음을 의미한다. 종래, HBV 항원 제시에 대한 연구는, 서구 모집단에서 우세한 HBV 유전자형 A, D 및 F로부터의 에피토프를 제시하는 HLA-A2 분자에 초점을 맞추었다. 대조적으로, 아시아인 모집단에서 우세한 HBV 유전자형 B 및 C의 HLA-B 또는 C-매개 항원 제시에 관한 정보는 제한적이었다. 이 제한된 과학적 연구를 배경으로, HBV 감염증은 전 세계적으로 확산되고 있고, 2억 5천만명 이상이 HBV 감염증과 함께 살고 있는 것으로 생각되고 [참조: Ian Graber-Stiehl, Nature, 2018, 이의 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨], 이는 HBV 관련 암 또는 간경변증에 의해 연간 거의 900,000명의 사망을 유발한다[참조: Cohen, Science, 2018, 이의 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨]. 추가의 HBV 치료가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명자들은 TCR의 라이브러리를 개발했다. 라이브러리는 광범위한 MHC 클래스 I 분자를 발현하는 개인의 HBV 관련 질환을 표적화하기 위해 사용할 수 있는 복수의 TCR을 포함한다. 라이브러리에는 주요 HLA 클래스 I 유형의 3개: HLA-A, HLA-B 및 HLA-C 모두로부터 유래하는 인간 MHC 클래스 I 분자에 결합하는 신규 TCR이 포함된다. 임의의 환자의 HLA-A, B 및/또는 C 일배체형(haplotype)이 라이브러리의 TCR에 결합될 수 있는 경우, 환자는 라이브러리로부터 TCR을 발현하는 T 세포로 치료할 수 있다. 따라서, 비교적 소수의 TCR을 포함하는 라이브러리의 경우, 본 명세서에 열거된 HLA 분자 중 하나(또는 그 이상)를 발현하는 환자를 포함하여 비교적 광범위한 인간 환자 그룹을 본 발명의 라이브러리로부터 선택된 TCR을 수반하는 치료용으로 선택할 수 있다. 본 발명자들은 본 개시의 26개의 TCR이, 놀랍게도, 높은 비율의 인간 모집단을 치료하기 위한 수단을 제공한다고 계산한다. 예를 들면, 정합하는 HLA 클래스 I 분자를 갖는 하기 모집단의 비율은 다음과 같다:

[0008] 동남아시아 90%; 동북아시아 84%; 북미 80%; 유럽 78%; 동아시아 84%. 다시 말해서, 이들 모집단의 4분의 3 이상이 본 발명의 라이브러리로부터 선택된 TCR에 의한 치료에 적합해야 한다.

[0009] 라이브러리로부터 채취된 TCR은 간염 환자, HCC 환자, HBV 감염 환자 또는 HDV 등의 HBV 관련 감염을 갖는 환자의 치료에 사용될 수 있고, 환자는 개시된 방법에 따라 선택되었다. 더욱이, 본 발명자들은 HBV 특이적 CD8 T-세포 에피토프의 생산 및 제시가 HBV 통합을 수반하는 천연 HBV 혈청학적 음성 HCC 세포에서 일어날 수 있음을 밝혀냈다[참조: Tan et al 2019, 이의 전체가 참조에 의해 구체적으로 편입됨], 따라서 개시된 방법에 따라 선택된 HCC 환자는, 혈청학적으로 HBV 음성인 경우에도, 라이브러리로부터 채취된 TCR을 포함하는 치료를 받을 수 있다.

[0010] 따라서, 일부 태양에서, 본 발명은 T 세포 수용체(TCR)의 라이브러리를 제공하고, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 하나 이상의 TCR을 포함한다.

[0011] 당업자는 라이브러리 중의 TCR의 수가 바람직하게는 하나 이상인 것을 이해할 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, TCR의 라이브러리는 본 명세서에 개시된 2개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 3개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 4개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 5개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 또는 9개 이상의 TCR을 포함한다.

일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 10개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 10개 초과와 TCR, 예를 들면, 본 명세서에 개시된 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 22개 이상, 23개 이상, 24개 이상, 25개 이상, 또는 26개 모두의 TCR을 포함한다.

[0012] 라이브러리는 "바이러스 특이적 라이브러리" 또는 "HBV 특이적 라이브러리"로 불릴 수 있지만, 당업자는, HBV 감염을 치료하는 것 외에도, 본 발명의 TCR 라이브러리를 관련된 임상 용도, 예를 들면, HCC, HDV 및 간경변 등의 기타 질환의 치료에서 사용할 수 있고, 이는 일반적으로 근본적 원인으로서는 HBV 감염을 갖는다는 것을 인지할 것이다.

[0013] 라이브러리는 라이브러리의 TCR에 대한 MHC 제한에 의해 전체 또는 부분적으로 정의될 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 특정 HLA 클래스, 특정 HLA 서브클래스, 또는 특정 일배체형으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함하거나 제외할 것이다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-A 분자로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 이 HLA-A 분자는 서브클래스 HLA-A*11일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-A*1101로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-A*1102로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-A 분자는 서브클래스 HLA-A*68일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-A*6802로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-A 분자는 서브클래스 HLA-A*24일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-A*2401로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서 TCR 라이브러리는 HLA-A*2402로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-A*2407로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 특정 HLA-A 분자로 제한되는 TCR을 제외한다. 예를 들면, TCR 라이브러리는 HLA-A*0201 등의 HLA-A*02로 제한되는 TCR을 제외할 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 서브클래스 HLA-A*11의 HLA-A 분자 이외에 HLA-A 분자로 제한되는 TCR을 제외할 수 있거나, TCR 라이브러리는, 서브클래스 HLA-A*11, HLA-A*68 및/또는 HLA-A*24의 HLA-A 분자 이외의 HLA-A 분자로 제한되는 TCR을 제외할 수 있다.

[0014] 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B 분자로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 이 HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*58일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*5801로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*07일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*0706으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*39일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*3915로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*40일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*4001로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*4040으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*15일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*1510으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*44일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*4403으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*35일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*3501로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*3503으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-B 분자는 서브클래스 HLA-B*55일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-B*5502로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 특정 HLA-B 분자로 제한되는 TCR을 제외한다. 예를 들면, TCR 라이브러리는 HLA-B*5801 등의 HLA-B*58로 제한되는 TCR을 제외할 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 서브클래스 HLA-B*58, HLA-B*07, HLA-B*39, HLA-B*40, HLA-B*15, HLA-B*44, HLA-B*35 및/또는 HLA-B*55B의 HLA-B 분자 이외에 HLA-B 분자로 제한되는 TCR을 제외할 수 있다.

[0015] 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-C 분자로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 이 HLA-C 분자는 서브클래스 HLA-C*03일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-C*0302로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-C 분자는 서브클래스 HLA-C*08일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-C*0822로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-C 분자는 서브클래스 HLA-C*07일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-C*0706으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. HLA-C 분자는 서브클래스 HLA-C*12일 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-C*1202로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 HLA-C*1203으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 특정 HLA-C 분자로 제한되는 TCR을 제외한다. 예를 들면, TCR 라이브러리는 HLA-C*0801로 제한되는 TCR을 제외할 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 서브클래스 HLA-C*03, C*08, HLA-C*07 및/또는 HLA-C*12의 HLA-C 분자 이외에 HLA-C 분자로 제한되는 TCR을 제외할 수 있다.

[0016] 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 본 명세서에 정의된 HLA 분자로 제한되는 2개 이상의 TCR, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 또는 6개 이상의 TCR을 포함할 것이다.

[0017] 본 발명의 TCR은 $\alpha\beta$ -TCR($\alpha\beta$ -T 세포 유래)이다. 당업자는 $\alpha\beta$ -TCR이 α -쇄 및 β -쇄를 갖는다는 것을 알고 있다. α -쇄는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a로 넘버링된 3개의 상보성 결정 영역(CDR) 서열을 갖는다. β -쇄에는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b로 넘버링된 3개의 CDR이 있다. 본 발명의 TCR 및 기능적 단편은 α -쇄 및 β -쇄를 포함할 것이다(일부 실시양태에서, α -쇄 및 β -쇄는, 예를 들면, 융합물로서 함께 접합될 수 있음). CDR3 서열은 TCR에 의해 결합되는 표적을 결정하기 위해 가장 중요하다[참조: Thakkar and Bailey-Kellogg, BMC Bioinformatics 2019].

[0018] 본 발명의 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 상보성 결정 영역(CDR) 서열에 의해 본 명세서에 정의된 하나 이상의 TCR을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 TCR 라이브러리는 하기 목록으로부터 선택되는 CDR3 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함할 수 있다: AETLDNYGQNFV(서열번호 1), ASSLSAAYEQY(서열번호 23), ASSNRASSYNEQF(서열번호 19), ASSSDFGNQPQH(서열번호 20), ATWLSGSSARQLTF(서열번호 2), AVNLYAGNMLT(서열번호 3), AVSDNQGGKLI(서열번호 6), CAESMGDFNKFYF(서열번호 16), CAGAGYGGSQGNLIF(서열번호 13), CASEMAGGDNNGYTF(서열번호 25), CASSASLADNTGELFF(서열번호 34), CASSFSGKASYEQYF(서열번호 26), CASSIAGGAEQYF(서열번호 30), CASSLELAGPWGNEQFF(서열번호 22), CASSLFGADTQYF(서열번호 21), CASSLSYRGLGEQFF(서열번호 31), CASSPDSSGANVLT(서열번호 28), CASSPEPTSGSFNEQFF(서열번호 27), CASSPGEQNQPQHF(서열번호 33), CASSSRQGGTYEQYF 32), CAVDGNRLAF(서열번호 12), CAVNMVAGNMLT(서열번호 11), CAVRDQTGANNLFF(서열번호 10), CAVRYNNARLMF(서열번호 7), CAVSTNFGNEKLTF(서열번호 17), CAVYHTGFQKLVF(서열번호 15), CAYIGNAGNMLT(서열번호 14), CAYRSGLNNDMRF(서열번호 5), CGADRGGGKLIF(서열번호 4), CLVGDEDTGRRALTF(서열번호 9), CSAPAGMGYEQYF(서열번호 24), CSVMDWIGGYTF(서열번호 29), CVVNGVDSSYKLIF(서열번호 8), SAVDRDEPFHNSNPQH(서열번호 18), CAESTGGSYIPTF(서열번호 151), CASASDSDDEKLFF(서열번호 160), CAVNAPGGYNKLIF(서열번호 152), CASSISQGGYGYTF(서열번호 161), CAVERPTGGYNKLIF(서열번호 153), CASSPGTDY(서열번호 162), CAVEDYGNQFVF(서열번호 154), CSARDLSGRSLDTQYF(서열번호 163), CALSDSSGGSYIPTF(서열번호 155), CASSLGRQTINTEAFF(서열번호 164), CAACYSYALNF(서열번호 156), CASSYRPKLDTEAFF(서열번호 165), CAVVNTNDYKLSF(서열번호 157), CASSQDLGQSDTQYF(서열번호 166), CAMRSFAQGTALIF(서열번호 158), CASSQRGKGQDEETQYF(서열번호 167), CAGWISPPQAQKLVF(서열번호 159), CASSLSTNTEAFF(서열번호 168).

[0019] 본 발명의 라이브러리의 TCR은 이의 CDR3a 및 CDR3b 서열 모두에 의해 정의될 수 있다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 라이브러리는 표 1에 기재된 CDR3a/CDR3b 쌍(pairing)을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함한다:

표 1

[0020] CDR3a/CDR3b 쌍

TCR	CDR3a	CDR3b
1	AETLDNYGQNFV (서열번호 1)	SAVDRDEPFHNSNPQH (서열번호 18)
2	ATWLSGSSARQLTF (서열번호 2)	ASSNRASSYNEQF (서열번호 19)
3	AVNLYAGNMLT (서열번호 3)	ASSSDFGNQPQH (서열번호 20)
4	CGADRGGGKLIF (서열번호 4)	CASSLFGADTQYF (서열번호 21)
5	CAYRSGLNNDMRF (서열번호 5)	CASSLELAGPWGNEQFF (서열번호 22)
6	AVSDNQGGKLI (서열번호 6)	ASSLSAAYEQY (서열번호 23)
7	CAVRYNNARLMF (서열번호 7)	CSAPAGMGYEQYF (서열번호 24)
8	CVVNGVDSSYKLIF (서열번호 8)	CASEMAGGDNNGYTF (서열번호 25)
9	CLVGDEDTGRRALTF (서열번호 9)	CASSFSGKASYEQYF (서열번호 26)
10	CAVRDQTGANNLFF (서열번호 10)	CASSPEPTSGSFNEQFF (서열번호 27)
11	CAVNMVAGNMLT (서열번호 11)	CASSPDSSGANVLT (서열번호 28)
12	CAVDGNRLAF (서열번호 12)	CSVMDWIGGYTF (서열번호 29)
13	CAGAGYGGSQGNLIF (서열번호 13)	CASSIAGGAEQYF (서열번호 30)
14	CAYIGNAGNMLT (서열번호 14)	CASSLSYRGLGEQFF (서열번호 31)
15	CAVYHTGFQKLVF (서열번호 15)	CASSSRQGGTYEQYF (서열번호 32)
16	CAESMGDFNKFYF (서열번호 16)	CASSPGEQNQPQHF (서열번호 33)
17	CAVSTNFGNEKLTF (서열번호 17)	CASSASLADNTGELFF (서열번호 34)
18	CAESTGGSYIPTF (서열번호 151)	CASASDSDDEKLFF (서열번호 160)
19	CAVNAPGGYNKLIF (서열번호 152)	CASSISQGGYGYTF (서열번호 161)

20	CAVERPTGGYNKLIF (서열번호 153)	CASSPGTDYEQYF (서열번호 162)
21	CAVEDYQGNFVF (서열번호 154)	CSARDLSGRSLDTQYF (서열번호 163)
22	CALSDSSGGSYIPTF (서열번호 155)	CASSLGRQTNTTEAFF (서열번호 164)
23	CAACYSGYALNF (서열번호 156)	CASSYRPKLDTEAFF (서열번호 165)
24	CAVVTNDYKLSF (서열번호 157)	CASSQDLGQGSDTQYF (서열번호 166)
25	CAMRSFAQAGTALIF (서열번호 158)	CASSQRGKGQDEETQYF (서열번호 167)
26	CAGWISPGQAQKLVF (서열번호 159)	CASSLSTNTTEAFF (서열번호 168)

본 발명의 TCR은 몇몇 CDR 서열에 의해 정의될 수 있다. 예를 들면, TCR1은 하기 CDR:

i) CDR1a: DSSSTY(서열번호 58);

ii) CDR2a: IFSNMDM(서열번호 35); 및/또는

iii) CDR3a: AETLDNYGQNFV(서열번호 1)을 갖는 α -쇄;

및/또는 하기 CDR:

iv) CDR1b: DFQATT(서열번호 72);

v) CDR2b: SNEGSKA(서열번호 47); 및/또는

vi) CDR3b: SAVDRDEPFHSNQPQH(서열번호 18)을 갖는 β -쇄

를 포함하는 것으로 정의될 수 있다.

17개의 TCR에 대한 예시적 CDR 세트는 하기 표 2에 제시되어 있다.

표 2

TCR 1-26에 대한 예시적 CDR 세트

TCR, a/b 쇠	CDR1	CDR2	CDR3
TCR1, α	DSSSTY (서열번호 58)	IFSNMDM (서열번호 35)	AETLDNYGQNFV (서열번호 1)
TCR1, β	DFQATT (서열번호 72)	SNEGSKA (서열번호 47)	SAVDRDEPFHSNQPQH (서열번호 18)
TCR2, α	TSINN (서열번호 59)	IRSNERE (서열번호 36)	ATWLSGSARQLTF (서열번호 2)
TCR2, β	SGHDY (서열번호 73)	FNNNVP (서열번호 48)	ASSNRASSYNEQF (서열번호 19)
TCR3, α	DRGSQS (서열번호 60)	IYSNGD (서열번호 37)	AVNLYAGNMLT (서열번호 3)
TCR3, β	SGHVS (서열번호 74)	FQNEAQ (서열번호 49)	ASSSDFGNQPQH (서열번호 20)
TCR4, α	KTLYG (서열번호 61)	LQKGEE (서열번호 38)	CGADRGGGKLIF (서열번호 4)
TCR4, β	MDHEN (서열번호 75)	SYDVKM (서열번호 50)	CASSLFKGADTQYF (서열번호 21)
TCR5, α	TSESDYY (서열번호 62)	QEAYKQQN (서열번호 39)	CAYRSGLNNDMRF (서열번호 5)
TCR5, β	SGHAT (서열번호 76)	FQNNGV (서열번호 51)	CASSLELAGPWGNEQFF (서열번호 22)
TCR6, α	SSVSVY (서열번호 63)	YLSGSTLV (서열번호 40)	AVSDNQGGKLI (서열번호 6)
TCR6, β	SGHNS (서열번호 77)	FNNNVP (서열번호 48)	ASSLSAAYEQY (서열번호 23)
TCR7, α	TSGFNG (서열번호 64)	NVLDGL (서열번호 41)	CAVRYNNARLMF (서열번호 7)
TCR7, β	DFQATT (서열번호 72)	SNEGSKA (서열번호 47)	CSAPAGMGYEQYF (서열번호 24)
CR8, α	NSASQS (서열번호 65)	VYSSGN (서열번호 42)	CVVNGVDSSYKLIF (서열번호 8)

TCR8, β	MDHEN (서열번호 75)	SYDVKM (서열번호 50)	CASEMAGGGDNYGYTF (서열번호 25)
TCR9, α	NIATNDY (서열번호 66)	GYKTK (서열번호 43)	CLVGDEDTGRRALTF (서열번호 9)
TCR9, β	MNHEY (서열번호 78)	SMNVEV (서열번호 52)	CASSFSGKASYEYQYF (서열번호 26)
TCR10, α	SVFSS (서열번호 67)	VVTGGEV (서열번호 44)	CAVRDQTGANLFF (서열번호 10)
TCR10, β	LGHNA (서열번호 79)	YNFKEQ (서열번호 53)	CASSPEPTSGSFNEQFF (서열번호 27)
TCR11, α	DRGSQS (서열번호 60)	IYSNGD (서열번호 37)	CAVNMVAGNMLTF (서열번호 11)
TCR11, β	SGHTA (서열번호 80)	FQGTGA (서열번호 54)	CASSPDSSGANVLTf (서열번호 28)
TCR12, α	DSVNN (서열번호 68)	IPSGT (서열번호 45)	CAVDGNRLAF (서열번호 12)
TCR12, β	SQVTM (서열번호 81)	ANQGSEA (서열번호 55)	CSVDMDWGIGGYTF (서열번호 29)
TCR13, α	SVFSS (서열번호 67)	VVTGGEV (서열번호 44)	CAGAGYGGSQNLIF (서열번호 13)
TCR13, β	LNHDA (서열번호 82)	SQIVND (서열번호 56)	CASSIAGGAEQYF (서열번호 30)
TCR14, α	TSESYY (서열번호 62)	QEAYKQQN (서열번호 39)	CAYIGNAGNMLTF (서열번호 14)
TCR14, β	MNHEY (서열번호 78)	SMNVEV (서열번호 52)	CASSLSYRGLGEQFF (서열번호 31)
TCR15, α	VSGLRG (서열번호 69)	LYSAGEE (서열번호 46)	CAVYHTGFQKLVF (서열번호 15)
TCR15, β	MDHEN (서열번호 75)	SYDVKM (서열번호 50)	CASSSRQGGTYEQYF (서열번호 32)
TCR16, α	DSSSTY (서열번호 58)	IFSNMDM (서열번호 35)	CAESMGDFNKFYF (서열번호 16)
TCR16, β	MNHEY (서열번호 78)	SMNVEV (서열번호 52)	CASSPGEGNQPHF (서열번호 33)
TCR17, α	DRVSQS (서열번호 70)	IYSNGD (서열번호 37)	CAVSTNFGNEKLTF (서열번호 17)
TCR17, β	SGDLS (서열번호 83)	YYNGEE (서열번호 57)	CASSASLADNTGELFF (서열번호 34)
TCR18, α	DSSSTY(서열번호 58)	IFSNMDM (서열번호 35)	CAESTGGSYIPTF (서열번호 151)
TCR18, β	SNHLY(서열번호 187)	FYNNEI (서열번호 175)	CASASDSDDEKLFF (서열번호 160)
TCR19, α	YGGTVN (서열번호 181)	YFSGDPLV (서열번호 169)	CAVNAPGGYNKLIF (서열번호 152)
TCR19, β	LNHDA (서열번호 82)	SQIVND (서열번호 56)	CASSISQGGYGYTF (서열번호 161)
TCR20, α	DSVNN (서열번호 68)	IPSGT (서열번호 45)	CAVERPTGGYNKLIF (서열번호 153)
TCR20, β	SGHRS (서열번호 188)	YFSETQ (서열번호 176)	CASSPGTDYEYQYF (서열번호 162)

TCR21, α	DSAIYN (서열번호 182)	IQSSQRE (서열번호 170)	CAVEDYGQNFVF (서열번호 154)
TCR21, β	DFQATT (서열번호 72)	SNEGSKA (서열번호 47)	CSARDLSGRSLDTQYF (서열번호 163)
TCR22, α	TRDTYY (서열번호 183)	RNSFDEQN (서열번호 171)	CALSDSSGGSYIPTF (서열번호 155)
TCR22, β	SEHNR (서열번호 189)	FQNEAQ (서열번호 49)	CASSLGRQTNTTEAFF (서열번호 164)
TCR23, α	DSASNY (서열번호 184)	IRSNVGE (서열번호 172)	CAACYSGYALNF (서열번호 156)
TCR23, β	MNHEY (서열번호 78)	SVGAGI (서열번호 177)	CASSYRPKLDTEAFF (서열번호 165)
TCR24, α	DSAIYN (서열번호 182)	IQSSQRE (서열번호 170)	CAVVTNDYKLSF (서열번호 157)
TCR24, β	LGHDT (서열번호 190)	YNNKEL (서열번호 178)	CASSQLGQGSDTQYF (서열번호 166)
TCR25, α	TSDQSYG (서열번호 185)	QGSYDEQN (서열번호 173)	CAMRSFAQAGTALIF (서열번호 158)
TCR25, β	LGHNA (서열번호 79)	YNFKEQ (서열번호 53)	CASSQRGKGQDEETQYF (서열번호 167)
TCR26, α	TTLSN (서열번호 186)	LVKSGEV (서열번호 174)	CAGWISPQGAQKLVF (서열번호 159)
TCR26, β	SSHAT (서열번호 191)	FNIEAQ (서열번호 180)	CASSLSTNTEAFF (서열번호 168)

- [0032] 일부 실시양태에서, TCR 라이브러리는 특히 특정 특이적 TCR을 포함할 것이다. 예를 들면, 라이브러리에는 TCR12가 포함될 수 있다.
- [0033] 라이브러리에는 TCR14가 포함될 수 있다.
- [0034] 라이브러리에는 TCR18이 포함될 수 있다.
- [0035] 라이브러리에는 TCR26이 포함될 수 있다.
- [0036] 당업자는 본 명세서에 개시된 MHC 분자에 결합하는 TCR 또는 이의 기능적 단편이 본 명세서에 열거되는 6개의 CDR 모두를 반드시 가질 필요는 없음을 이해할 것이다. 더욱이, 당업자는 열거된 CDR 서열의 일부 변형이 결합 활성을 배제하지 않고 허용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0037] 예를 들면, TCR1은 대안적 CDR1a 서열 DISSTY(서열번호 71)와 함께 기능하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, TCR1은 대안적으로 하기 CDR:
- [0038] i) CDR1a: DISSTY(서열번호 71);
- [0039] ii) CDR2a: IFSNMDM(서열번호 35); 및/또는
- [0040] iii) CDR3a: AETLDNYGQNFV(서열번호 1)을 갖는 α-쇄;
- [0041] 및/또는 하기 CDR:
- [0042] iv) CDR1b: DFQATT(서열번호 72);
- [0043] v) CDR2b: SNEGSKA(서열번호 47); 및/또는
- [0044] vi) CDR3b: SAVDRDEPFHSNQPQH(서열번호 18)을 갖는 β-쇄
- [0045] 를 포함하는 것으로 정의될 수 있다.
- [0046] 따라서, 본 발명의 TCR 및 기능적 단편은, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 다른 아미노산으로 대체

(replacing)되는, 본 명세서에 정의된 TCR의 변이체를 포함한다.

본 발명의 추가의 예시적 TCR은 다음을 포함한다:

하기 CDR:

i) CDR1a: TSINN(서열번호 59);

ii) CDR2a: IRSNERE(서열번호 36); 및/또는

iii) CDR3a: ATWLSGSARQLTF(서열번호 2)을 갖는 α -쇄

및/또는 하기 CDR:

iv) CDR1b: SGHDY(서열번호 73);

v) CDR2b: FNNNVP(서열번호 48); 및/또는

vi) CDR3b: ASSNRASSYNEQF(서열번호 19)을 갖는 β -쇄

를 포함하고,

임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.

하기 CDR:

i) CDR1a: DRGSQS(서열번호 60);

ii) CDR2a: IYSNGD(서열번호 37); 및/또는

iii) CDR3a: AVNLYAGNMLT(서열번호 3)을 갖는 α -쇄;

및/또는 하기 CDR:

iv) CDR1b: SGHVS(서열번호 74);

v) CDR2b: FQNEAQ(서열번호 49); 및/또는

vi) CDR3b: ASSSDFGNQPQH(서열번호 20)을 갖는 β -쇄

를 포함하고,

임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.

하기 CDR:

i) CDR1a: KTLYG(서열번호 61);

ii) CDR2a: LQKGEE(서열번호 38); 및/또는

iii) CDR3a: CGADRGGGKLIF(서열번호 4)을 갖는 α -쇄;

및/또는 하기 CDR:

iv) CDR1b: MDHEN(서열번호 75);

v) CDR2b: SYDVKM(서열번호 50); 및/또는

vi) CDR3b: CASSLFGGADTQYF(서열번호 21)을 갖는 β -쇄

를 포함하고,

임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.

하기 CDR:

i) CDR1a: TSESDYY(서열번호 62);

ii) CDR2a: QEAYKQQN(서열번호 39); 및/또는

iii) CDR3a: CAYRSGLNNDMRF(서열번호 5)을 갖는 α -쇄;

- [0082] 및/또는 하기 CDR:
- [0083] iv) CDR1b: SGHAT(서열번호 76);
- [0084] v) CDR2b: FQNNGV(서열번호 51); 및/또는
- [0085] vi) CDR3b: CASSLELAGPWGNEQFF(서열번호 22)을 갖는 β -쇄
- [0086] 를 포함하고,
- [0087] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0088] 하기 CDR:
- [0089] i) CDR1a: SSVSVY(서열번호 63);
- [0090] ii) CDR2a: YLSGSTLV(서열번호 40); 및/또는
- [0091] iii) CDR3a: AVSDNQGGKLI(서열번호 6)을 갖는 α -쇄;
- [0092] 및/또는 하기 CDR:
- [0093] iv) CDR1b: SGHNS(서열번호 77);
- [0094] v) CDR2b: FNNNVP(서열번호 48); 및/또는
- [0095] vi) CDR3b: ASSLSAYEQY(서열번호 23)을 갖는 β -쇄
- [0096] 를 포함하고,
- [0097] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0098] 하기 CDR:
- [0099] i) CDR1a: TSGFNG(서열번호 64);
- [0100] ii) CDR2a: NVLDGL(서열번호 41); 및/또는
- [0101] iii) CDR3a: CAVRYNNARLMF(서열번호 7)을 갖는 α -쇄;
- [0102] 및/또는 하기 CDR:
- [0103] iv) CDR1b: DFQATT(서열번호 72);
- [0104] v) CDR2b: SNEGSKA(서열번호 47); 및/또는
- [0105] vi) CDR3b: CSAPAGMGYEYF(서열번호 24)을 갖는 β -쇄
- [0106] 를 포함하고,
- [0107] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0108] 하기 CDR:
- [0109] i) CDR1a: NSASQS(서열번호 65);
- [0110] ii) CDR2a: VYSSGN(서열번호 42); 및/또는
- [0111] iii) CDR3a: CVVNGVDSSYKLIF(서열번호 8)을 갖는 α -쇄;
- [0112] 및/또는 하기 CDR:
- [0113] iv) CDR1b: MDHEN(서열번호 75);
- [0114] v) CDR2b: SYDVKM(서열번호 50); 및/또는
- [0115] vi) CDR3b: CASEMAGGGDNYGYTF(서열번호 25)을 갖는 β -쇄
- [0116] 를 포함하고,
- [0117] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.

- [0118] 하기 CDR:
- [0119] i) CDR1a: NIATNDY(서열번호 66);
- [0120] ii) CDR2a: GYKTK(서열번호 43); 및/또는
- [0121] iii) CDR3a: CLVGDEDTGRRALTF(서열번호 9)을 갖는 α -쇄;
- [0122] 및/또는 하기 CDR:
- [0123] iv) CDR1b: MNHEY(서열번호 78);
- [0124] v) CDR2b: SMNVEV(서열번호 52); 및/또는
- [0125] vi) CDR3b: CASFSGKASYEQYF(서열번호 26)을 갖는 β -쇄
- [0126] 를 포함하고,
- [0127] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0128] 하기 CDR:
- [0129] i) CDR1a: SVFSS(서열번호 67);
- [0130] ii) CDR2a: VVTGGEV(서열번호 44); 및/또는
- [0131] iii) CDR3a: CAVRDQTANNLFF(서열번호 10)을 갖는 α -쇄;
- [0132] 및/또는 하기 CDR:
- [0133] iv) CDR1b: LGHNA(서열번호 79);
- [0134] v) CDR2b: YNFKEQ(서열번호 53); 및/또는
- [0135] vi) CDR3b: CASSPEPTSGSFNEQFF(서열번호 27)을 갖는 β -쇄
- [0136] 를 포함하고,
- [0137] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0138] 하기 CDR:
- [0139] i) CDR1a: DRGSQS(서열번호 60);
- [0140] ii) CDR2a: IYSNGD(서열번호 37); 및/또는
- [0141] iii) CDR3a: CAVNMVAGNMLTF(서열번호 11)을 갖는 α -쇄;
- [0142] 및/또는 하기 CDR:
- [0143] iv) CDR1b: SGHTA(서열번호 80);
- [0144] v) CDR2b: FQGTGA(서열번호 54); 및/또는
- [0145] vi) CDR3b: CASSPDSSGANVLT(서열번호 28)을 갖는 β -쇄
- [0146] 를 포함하고,
- [0147] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0148] 하기 CDR:
- [0149] i) CDR1a: DSVNN(서열번호 68);
- [0150] ii) CDR2a: IPSGT(서열번호 45); 및/또는
- [0151] iii) CDR3a: CAVDGNNRLAF(서열번호 12)을 갖는 α -쇄;
- [0152] 및/또는 하기 CDR:
- [0153] iv) CDR1b: SQVTM(서열번호 81);

- [0154] v) CDR2b: ANQGSEA(서열번호 55); 및/또는
- [0155] vi) CDR3b: CSVDMDWGIGGYTF(서열번호 29)을 갖는 β -쇄
- [0156] 를 포함하고,
- [0157] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0158] 하기 CDR:
- [0159] i) CDR1a: SVFSS(서열번호 67);
- [0160] ii) CDR2a: VVTGGEV(서열번호 44); 및/또는
- [0161] iii) CDR3a: CAGAGYGGSQGNLIF(서열번호 13)을 갖는 α -쇄;
- [0162] 및/또는 하기 CDR:
- [0163] iv) CDR1b: LNHDA(서열번호 82);
- [0164] v) CDR2b: SQIVND(서열번호 56); 및/또는
- [0165] vi) CDR3b: CASSIAGGAEQYF(서열번호 30)을 갖는 β -쇄
- [0166] 를 포함하고,
- [0167] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0168] 하기 CDR:
- [0169] i) CDR1a: TSESDYY(서열번호 62);
- [0170] ii) CDR2a: QEAYKQQN(서열번호 39); 및/또는
- [0171] iii) CDR3a: CAYIGNAGNMLTF(서열번호 14)을 갖는 α -쇄;
- [0172] 및/또는 하기 CDR:
- [0173] iv) CDR1b: MNHEY(서열번호 78);
- [0174] v) CDR2b: SMNVEV(서열번호 52); 및/또는
- [0175] vi) CDR3b: CASSLSYRGLGEQFF(서열번호 31)을 갖는 β -쇄
- [0176] 를 포함하고,
- [0177] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0178] 하기 CDR:
- [0179] i) CDR1a: VSGLRG(서열번호 69);
- [0180] ii) CDR2a: LYSAGEE(서열번호 46); 및/또는
- [0181] iii) CDR3a: CAVYHTGFQKLVF(서열번호 15)을 갖는 α -쇄;
- [0182] 및/또는 하기 CDR:
- [0183] iv) CDR1b: MDHEN(서열번호 75);
- [0184] v) CDR2b: SYDVKM(서열번호 50); 및/또는
- [0185] vi) CDR3b: CASSSRQGGTYEQYF(서열번호 32)을 갖는 β -쇄
- [0186] 를 포함하고,
- [0187] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0188] 하기 CDR:
- [0189] i) CDR1a: DSSSTY(서열번호 58);

- [0190] ii) CDR2a: IFSNMDM(서열번호 35); 및/또는
- [0191] iii) CDR3a: CAESMGDFNKFYF(서열번호 16)을 갖는 α -쇄;
- [0192] 및/또는 하기 CDR:
- [0193] iv) CDR1b: MNHEY(서열번호 78);
- [0194] v) CDR2b: SMNVEV(서열번호 52); 및/또는
- [0195] vi) CDR3b: CASSPGEGNQPHF(서열번호 33)을 갖는 β -쇄
- [0196] 를 포함하고,
- [0197] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0198] 하기 CDR:
- [0199] i) CDR1a: DRVSQS(서열번호 70);
- [0200] ii) CDR2a: IYSNGD(서열번호 37); 및/또는
- [0201] iii) CDR3a: CAVSTNFFGNEKLT(서열번호 17)을 갖는 α -쇄;
- [0202] 및/또는 하기 CDR:
- [0203] iv) CDR1b: SGDLS(서열번호 83);
- [0204] v) CDR2b: YYNGEE(서열번호 57); 및/또는
- [0205] vi) CDR3b: CASSASLADNTGELFF(서열번호 34)을 갖는 β -쇄
- [0206] 를 포함하고,
- [0207] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0208] 하기 CDR:
- [0209] i) CDR1a: DSSSTY(서열번호 58);
- [0210] ii) CDR2a: IFSNMDM(서열번호 35); 및/또는
- [0211] iii) CDR3a: CAESTGGSYIPTF(서열번호 151)을 갖는 α -쇄;
- [0212] 및/또는 하기 CDR:
- [0213] iv) CDR1b: SNHLY(서열번호 187);
- [0214] v) CDR2b: FYNNEI(서열번호 175); 및/또는
- [0215] vi) CDR3b: CASASDSDDEKLFF(서열번호 160)을 갖는 β -쇄
- [0216] 를 포함하고,
- [0217] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0218] 하기 CDR:
- [0219] i) CDR1a: YGGTVN(서열번호 181);
- [0220] ii) CDR2a: YFSGDPLV(서열번호 169); 및/또는
- [0221] iii) CDR3a: CAVNAPGGYKNLIF(서열번호 152)을 갖는 α -쇄;
- [0222] 및/또는 하기 CDR:
- [0223] iv) CDR1b: LNHDA(서열번호 82);
- [0224] v) CDR2b: SQIVND(서열번호 56); 및/또는
- [0225] vi) CDR3b: CASSISQGGYGYTF(서열번호 161)을 갖는 β -쇄

- [0226] 를 포함하고,
- [0227] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0228] 하기 CDR:
- [0229] i) CDR1a: DSVNN(서열번호 68);
- [0230] ii) CDR2a: IPSGT(서열번호 45); 및/또는
- [0231] iii) CDR3a: CAVERPTGGYNKLIF(서열번호 153)을 갖는 α -쇄;
- [0232] 및/또는 하기 CDR:
- [0233] iv) CDR1b: SGHRS(서열번호 188);
- [0234] v) CDR2b: YFSETQ(서열번호 176); 및/또는
- [0235] vi) CDR3b: CASSPGTDYEQYF(서열번호 162)을 갖는 β -쇄
- [0236] 를 포함하고,
- [0237] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0238] 하기 CDR:
- [0239] i) CDR1a: DSAIYN(서열번호 182);
- [0240] ii) CDR2a: IQSSQRE(서열번호 170); 및/또는
- [0241] iii) CDR3a: CAVEDYGQNFVF(서열번호 154)을 갖는 α -쇄;
- [0242] 및/또는 하기 CDR:
- [0243] iv) CDR1b: DFQATT(서열번호 72);
- [0244] v) CDR2b: SNEGSKA(서열번호 47); 및/또는
- [0245] vi) CDR3b: CSARDLSGRSLDTQYF(서열번호 163)을 갖는 β -쇄
- [0246] 를 포함하고,
- [0247] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0248] 하기 CDR:
- [0249] i) CDR1a: TRDTTY(서열번호 183);
- [0250] ii) CDR2a: RNSFDEQN(서열번호 171); 및/또는
- [0251] iii) CDR3a: CALSDSSGGSYIPTF(서열번호 155)을 갖는 α -쇄;
- [0252] 및/또는 하기 CDR:
- [0253] iv) CDR1b: SEHNR(서열번호 189);
- [0254] v) CDR2b: FQNEAQ(서열번호 49); 및/또는
- [0255] vi) CDR3b: CASSLGRQTNTAEFF(서열번호 164)을 갖는 β -쇄
- [0256] 를 포함하고,
- [0257] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0258] 하기 CDR:
- [0259] i) CDR1a: DSASNY(서열번호 184);
- [0260] ii) CDR2a: IRSNVE(서열번호 172); 및/또는
- [0261] iii) CDR3a: CAACYSGYALNF(서열번호 156)을 갖는 α -쇄;

- [0262] 및/또는 하기 CDR:
- [0263] iv) CDR1b: MNHEY(서열번호 78);
- [0264] v) CDR2b: SVGAGI(서열번호 177); 및/또는
- [0265] vi) CDR3b: CASSYRPKLDTEAFF(서열번호 165)을 갖는 β -쇄
- [0266] 를 포함하고,
- [0267] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0268] 하기 CDR:
- [0269] i) CDR1a: DSAIYN(서열번호 182);
- [0270] ii) CDR2a: IQSSQRE(서열번호 170); 및/또는
- [0271] iii) CDR3a: CAVVTNDYKLSF(서열번호 157)을 갖는 α -쇄;
- [0272] 및/또는 하기 CDR:
- [0273] iv) CDR1b: LGHDT(서열번호 190);
- [0274] v) CDR2b: YNNKEL(서열번호 178); 및/또는
- [0275] vi) CDR3b: CASSQDLGQGSDTQYF(서열번호 166)을 갖는 β -쇄
- [0276] 를 포함하고,
- [0277] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0278] 하기 CDR:
- [0279] i) CDR1a: TSDQSYG(서열번호 185);
- [0280] ii) CDR2a: QGSYDEQN(서열번호 173); 및/또는
- [0281] iii) CDR3a: CAMRSFAQGTALIF(서열번호 158)을 갖는 α -쇄;
- [0282] 및/또는 하기 CDR:
- [0283] iv) CDR1b: LGHNA(서열번호 79);
- [0284] v) CDR2b: YNFKEQ(서열번호 53); 및/또는
- [0285] vi) CDR3b: CASSQRGKGQGEETQYF(서열번호 167)을 갖는 β -쇄
- [0286] 를 포함하고,
- [0287] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.
- [0288] 하기 CDR:
- [0289] i) CDR1a: TTLSN(서열번호 186);
- [0290] ii) CDR2a: LVKSGEV(서열번호 174); 및/또는
- [0291] iii) CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF(서열번호 159)을 갖는 α -쇄;
- [0292] 및/또는 하기 CDR:
- [0293] iv) CDR1b: SSHAT(서열번호 191);
- [0294] v) CDR2b: FNYEAQ(서열번호 180); 및/또는
- [0295] vi) CDR3b: CASSLSTNTEAFF(서열번호 168)을 갖는 β -쇄
- [0296] 를 포함하고,
- [0297] 임의로, CDR의 아미노산 잔기 중 1개 또는 2개가 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 또는 이의 기능적 단편.

- [0298] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 또는 기능적 단편은 본 명세서에 열거된 6개의 CDR 서열 모두에 의해 정의된다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 특정 구조적 모티프(motif)를 공유하는 TCR의 그룹을 포함한다. 예를 들면, TCR 라이브러리는 각각 CDR1a로서 "DSSSTY" 모티프(서열번호 58)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1a에 "SxNN" 모티프(서열번호 84)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 바람직하게는, SxNN(서열번호 84) 모티프에서 "x"는 이소류신 또는 발린을 나타낸다(서열번호 85 및 서열번호 86 참조). 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1a에 "SQS" 모티프(서열번호 87)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 또는 5개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. SQS 모티프는 더 긴 "DRxSQS" 모티프(서열번호 89)의 일부일 수 있다. 바람직하게는, DRxSQS 모티프에서 "x"는 글리신 또는 발린을 나타낸다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1a로서 "TSESDYY" 모티프(서열번호 62)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는 TCR 라이브러리는 각각 "SV" 모티프(서열번호 92)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 또는 6개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1a로서 "SVFSS" 모티프(서열번호 93)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1b에 "DFQATT" 모티프(서열번호 94)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1b에 "SG" 모티프(서열번호 95)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 또는 8개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. SG(서열번호 95) 모티프는 더 긴 "SGH" 모티프(서열번호 96)의 일부일 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1b에 "MxHEz" 모티프(서열번호 97)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 바람직하게는, MxHEz(서열번호 97) 모티프에서 x는 아스파라긴 또는 아스파르트산이다(서열번호 98 및 서열번호 99 참조). 바람직하게는, MxHEz(서열번호 97) 모티프에서 z는 아스파라긴 또는 티로신(서열번호 100 및 서열번호 101 참조)이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR1b에 "GHN" 모티프(서열번호 102)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, SGH(서열번호 96) 및 GHN(서열번호 102) 모티프는 CDR1b에 단일 "SGHN" 모티프(서열번호 103)의 각각의 부분이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2a에 "SN" 모티프(서열번호 104)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 또는 9개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, SN(서열번호 104) 모티프는 CDR2a를 형성하는 더 긴 "IFSNMDM" 모티프(서열번호 105)의 일부이다. 다른 경우에, SN(서열번호 104) 모티프는 CDR2a를 형성하는 더 긴 "IYSNGD" 모티프(서열번호 106)의 일부이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2a에 "GGE" 모티프(서열번호 107)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, GGE 모티프는 CDR2a를 형성하는 더 긴 "VVTGGEV" 모티프(서열번호 108)의 일부이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2a에 "YK" 모티프(서열번호 109)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, YK는 CDR2a를 형성하는 더 긴 "QEAYKQQN" 모티프(서열번호 110)의 일부이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2a에 "GEE" 모티프(서열번호 111)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2b를 형성하는 "SNEGSKA" 모티프(서열번호 112)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2b를 형성하는 "FNNNVP" 모티프(서열번호 113)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2b에 "FQN" 모티프(서열번호 179)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2b를 형성하는 "SYDVKM" 모티프(서열번호 114)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR2b를 형성하는 "SMNVEV" 모티프(서열번호 115)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "DNxG" 모티프(서열번호 116)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 바람직하게는, DNxG(서열번호 116)에서 "x"는 티로신이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "KLI" 모티프(서열번호 118) 및/또는 "KLxF" 모티프(서열번호)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 또는 6개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 따라서, KLI 모티프는 더 긴 "KLIF" 모티프(서열번호 121)의 일부일 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "LTF" 모티프(서열번호 122)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상, 5개 이상, 또는 6개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "AGNMLT" 모티프(서열번호 123)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, LTF 및 AGNMLT는 각각 단

일 "AGNMLTF" 모티프(서열번호 124)의 일부이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "GGKLI" 모티프(서열번호 125)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "CAV" 모티프(서열번호 126)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 또는 11개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. CAV 모티프는 CDR3a에 더 긴 "CAVR" 모티프(서열번호 127)의 일부일 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "NxRLzF" 모티프(서열번호 128)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 바람직하게는, NxRLzF의 "x"는 아르기닌 또는 알라닌(서열번호 129 및 서열번호 130 참조)이고, NxRLzF의 "z"는 메티오닌 또는 알라닌(서열번호 131 및 서열번호 132 참조)이다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3a에 "GGS" 모티프(서열번호 193)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "NQPQH" 모티프(서열번호 133)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "ASS" 모티프(서열번호 134)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 또는 22개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. ASS 모티프는 CDR3b에서 더 긴 "ASSL" 모티프(서열번호 135), "ASSS" 모티프(서열번호 136) 및/또는 "CASS" 모티프(서열번호 137)의 일부를 형성할 수 있다. 따라서, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "CASSL" 모티프(서열번호 138)를 갖는 TCR 그룹을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "EQFF" 모티프(서열번호 139)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. NQPQH 모티프는 더 긴 "GNQPQH" 모티프(서열번호 140)의 일부일 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "QYF" 모티프(서열번호 141)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 또는 9개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "EQ" 모티프(서열번호 142)를 갖는 TCR 그룹(5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)을 포함할 수 있다. QYF 모티프는 CDR3b에서 더 긴 "EQYF" 모티프(서열번호 143) 및/또는 "YEYF" 모티프(서열번호 144)의 일부일 수 있다. EQ 모티프는 더 긴 "EQF" 모티프(서열번호 145), "NEQF" 모티프(서열번호 146), 및/또는 "NEQFF" 모티프(서열번호 147)의 일부일 수 있거나; 또는 EQ 모티프는 CDR3b에서 더 긴 "EQY" 모티프(서열번호 148) 및/또는 "YEYQ" 모티프(서열번호 149)의 일부일 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "GYTF" 모티프(서열번호 150)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다. 그리고/또는, TCR 라이브러리는 각각 CDR3b에 "TEAFF" 모티프(서열번호 192)를 갖는 TCR 그룹(2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR)을 포함할 수 있다.

[0300] 본 발명의 라이브러리는 본 명세서에 기술된 특정 구조적 모티프를 공유하는 하나 이상의 그룹의 TCR을 포함할 수 있다. 예를 들면, TCR 라이브러리는 2개 그룹의 TCR을 포함할 수 있고, 각 그룹의 TCR은 본 명세서에 기재된 특정 구조적 모티프를 공유한다. 유사하게는, TCR 라이브러리는 3개, 4개, 5개 또는 6개의 TCR 그룹을 포함할 수 있고, 각 그룹의 TCR은 본 명세서에 기재된 특정 구조적 모티프를 공유한다.

[0301] 당업자는 본 명세서에 정의된 CDR 서열을 갖는 본 발명의 TCR이 일반적으로 본 명세서에 열거된 MHC 분자 중의 하나 이상에도 결합하는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 TCR은 서열 및 결합 특성 모두에 의해 정의될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 라이브러리의 TCR은 (i) CDR 서열 및 (ii) 특이적으로 결합될 수 있는 MHC 분자(또는 분자들)의 특정 조합에 의해 정의될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 라이브러리는 표 3에 정의된 하나 이상의 TCR을 포함한다. (표 3은 CDR3 서열 및 MHC 제한에 의해 TCR을 정의한다. 본 명세서에 개시된 추가 서열 정보는 이러한 TCR을 정의하기 위해 사용될 수 있다.)

표 3

[0302] TCR/MHC-제한

TCR	CDR3a / CDR3b	MHC 제한
1	AETLDNYGQNFV (서열번호 1) SAVDRDEPFHSNQPH (서열번호 18)	HLA-C*0801
2	ATWLSGSARQLTF (서열번호 2) ASSNRASSYNEQF (서열번호 9)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
3	AVNLYAGNMLT (서열번호 3) ASSSDFGNQPQH (서열번호 20)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207

4	CGADRGGKLI (서열번호 4) CASSLFGADTQYF (서열번호 21)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
5	CAYRSGLNNDMRF (서열번호 5) CASSLELAGPWGNEQFF (서열번호 22)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
6	AVSDNQGGKLI (서열번호 6) ASSLSAAEYQY (서열번호 23)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
7	CAVRYNNARLMF (서열번호 7) CSAPAGMGYEQYF (서열번호 24)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
8	CVVNGVDSSYKLIF (서열번호 8) CASEMAGGGDNYGYTF (서열번호 25)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
9	CLVGDEDTGRRALTF (서열번호 9) CASSFSGKASYEQYF (서열번호 26)	HLA-B*0706; HLA-B*3915
10	CAVRDQTGANNLFF (서열번호 10) CASSPEPTSGSFNEQFF (서열번호 27)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
11	CAVNMVAGNMLTF (서열번호 11) CASSPDSSGANVLT (서열번호 28)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
12	CAVDGNNRLAF (서열번호 12) CSVDMDWGIGGYTF (서열번호 29)	HLA-A*1101 ; HLA-A*1102
13	CAGAGYGGSQNLIF (서열번호 13) CASSIAGGAEQYF (서열번호 30)	HLA-B*4001
14	CAYIGNAGNMLTF (서열번호 14) CASSLSYRGLGEQFF (서열번호 31)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
15	CAVYHTGFQKLVF (서열번호 15) CASSSRQGGTYEQYF (서열번호 32)	HLA-B*4040; HLA-C*0822
16	CAESMGDFNKFYF (서열번호 16) CASSPGEQNQPQHF (서열번호 33)	HLA-A*6802; HLA-B*1510
17	CAVSTNFGNEKLT (서열번호 17) CASSASLADNTGELFF (서열번호 34)	HLA-C*0706
18	CAESTGGSYIPTF (서열번호 151) CASASDSDDEKLFF (서열번호 160)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407
19	CAVNAPGGYNKLIF (서열번호 152) CASSISQGGYGYTF (서열번호 161)	HLA-B*4403
20	CAVERPTGGYNKLIF (서열번호 153) CASSPGTDYEQYF (서열번호 162)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
21	CAVEDYQGQNFVF (서열번호 154) CSARDLSGRSLDTQYF (서열번호 163)	HLA-B*3501; HLA-B*3503
22	CALSDSSGGSYIPTF (서열번호 155) CASSLGRQNTTEAFF (서열번호 164)	HLA-B*5502
23	CAACYSGYALNF (서열번호 156) CASSYRPKLDTEAFF (서열번호 165)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
24	CAVVTNDYKLSF (서열번호 157) CASSQDLGQSDTQYF (서열번호 166)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
25	CAMRSFAQAGTALIF (서열번호 158) CASSQRKGQGDEETQYF (서열번호 167)	HLA-B*5801; HLA-C*0302
26	CAGWISPQGAQKLVF (서열번호 159) CASSLSTNTEAFF (서열번호 168)	HLA-A*2401; HLA-A*2402;HLA-A*2407

[0303]

[0304]

당업자는 본 발명의 TCR 중 일부가 하나 이상의 MHC 일매체형(MHC 분자)에 특이적으로 결합할 수 있음을 인지할 것이다. 환언하면, 본 발명의 TCR 중 일부는 하나 이상의 MHC 분자로 '제한'된다. 예를 들면, TCR2, TCR3, TCR4, TCR8, TCR10 및 TCR11은 각각 HLA-A*0201, HLA-A*0203, HLA-A*0206 및 HLA-A*0207에 결합할 수 있다.

[0305]

일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*0201, HLA-A*0203, HLA-A*0206 및/또는 HLA-A*0207로 제한되는 2개 이상, 3개 이상, 또는 4개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*0201, HLA-A*0203, HLA-A*0206 및/또는 HLA-A*0207로 제한되는 5개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실

시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*0201, HLA-A*0203, HLA-A*0206 및/또는 HLA-A*0207로 제한되는 6개 이상의 TCR을 포함한다.

[0306] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*1101 및/또는 HLA-A*1102로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*1101 및/또는 HLA-A*1102로 제한되는 2개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*1101 및/또는 HLA-A*1102로 제한되는 3개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*1101 및/또는 HLA-A*1102로 제한되는 4개 이상의 TCR을 포함한다.

[0307] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*2401, HLA-A*2402 및/또는 HLA-A*2407로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*2401, HLA-A*2402 및/또는 HLA-A*2407로 제한되는 2개 이상의 TCR을 포함한다.

[0308] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*5801/HLA-C*0302로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*5801/HLA-C*0302로 제한되는 2개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*5801/HLA-C*0302로 제한되는 3개 이상의 TCR을 포함한다. (HLA-B*5801 및 HLA-C*0302 일배체형은 항상 개체에서 함께 발견된다.)

[0309] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*0706 및/또는 HLA-B*3915로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다.

[0310] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*3501 및/또는 HLA-B*3503으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다.

[0311] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-C*1202 및/또는 HLA-C*1203으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-C*1202 및/또는 HLA-C*1203으로 제한되는 2개 이상의 TCR을 포함한다.

[0312] 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*4001로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-B*4040 및/또는 HLA-C*0822로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리는 HLA-A*6802 및/또는 HLA-B*1510으로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함한다.

[0313] 당업자는 또한 본 발명의 라이브러리에 존재하는 CDR 서열에 의해 정의된(전체적으로 또는 부분적으로) TCR의 수가 바람직하게는 1보다 크다는 것을 이해할 것이다. 따라서, TCR의 라이브러리는 각각이 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 2개 이상의 TCR을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 각각 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 3개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 각각 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 4개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 각각 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 5개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 각각 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 또는 9개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 각각 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 10개 이상의 TCR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 라이브러리는 각각이 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 10개 초과, 예를 들면, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 또는 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 22개 이상, 23개 이상, 24개 이상, 25개, 또는 각각이 본 명세서에 열거된 CDR 서열을 갖는 26개의 TCR 모두를 포함한다.

[0314] TCR 라이브러리는 본 명세서에 개시된 TCR 중 하나 이상을 포함하지만, 일부 실시양태에서, 라이브러리는 본 명세서에 개시된 특정 TCR을 제외하는 것으로 정의될 수 있다. 예를 들면, TCR 라이브러리는 TCR1, TCR2, TCR3 및/또는 TCR4 중 일부 또는 전부를 제외할 수 있다(본 명세서, 예를 들면, 표 1 및 2에 정의된 바와 같이). 예를 들면, 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR1을 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR2를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR3을 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR4를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 1 및 2를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 1 및 3을 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 1 및 4를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 2 및 3을 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 2 및 4를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 3 및 4를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 1, 2 및 3을 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 1, 2 및 4를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 2, 3 및 4를 제외할 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리는 TCR 1, 2, 3 및 4를 제외할 수 있다.

- [0315] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 TCR을 제공한다. 이 TCR은 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 '선택된' 것으로 간주될 수 있지만, 라이브러리와 관계 없이 정의될 수도 있다. 예를 들면, 이 태양의 TCR은 이의 CDR 서열 중 하나 이상(예를 들면, 이의 CDR3 서열, 또는 이의 6개 CDR 서열의 일부 또는 전부에 의해) 및/또는 이것이 결합하는 MHC 분자에 의해 정의될 수 있다. 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 본 명세서에 개시된 TCR의 서브세트로부터 명시적으로 선택될 수 있고, 예를 들면, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 특정 TCR을 제외할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 서열번호 1 또는 18을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 서열번호 2 또는 19를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 서열번호 3 또는 20을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 서열번호 4 또는 21을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 서열번호 5 또는 22를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR은 서열번호 6 또는 23을 포함하지 않는다.
- [0316] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명의 TCR의 알파쇄를 코딩하는(encoding), 임의로 단리된 핵산을 제공한다. 관련된 태양은 본 발명의 TCR의 베타쇄를 코딩하는 임의로 단리된 핵산이다. 일부 실시양태에서, 임의로 단리된 핵산은 알파 및 베타쇄 둘 다를 코딩한다. 다른 실시양태에서, 알파쇄 및 베타쇄는 2개의 개별 핵산("핵산의 쌍"으로 지칭될 수 있음)에 의해 코딩되고, 이들 핵산은, 예를 들면, 발현 시스템, 예를 들면, 세포에서 본 발명의 TCR을 발현하기 위해, 서로 조합하여 사용될 수 있다. 바람직하게는, 세포는 진핵 세포이다. 단일 핵산이 알파 및 베타쇄 둘 다를 코딩하는 실시양태에서, 핵산은 (a) 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 TCR α-쇄를 코딩하는 핵산 서열; (b) 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 TCR β-쇄를 코딩하는 핵산 서열; 및 (c) 절단가능한 링커(cleavable linker)를 코딩하는 핵산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 서열 (c)는 서열 (a)와 (b) 사이의 단리된 핵산에 위치하고, 서열 (a), (b) 및 (c)는 동일한 판독 프레임(reading frame)에 존재한다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 링커는 피코르나바이러스 2A(P2A) 링커이다. 일부 실시양태에서, TCR α-쇄의 불변 영역 및/또는 TCR β-쇄의 불변 영역은 TCR α-쇄와 TCR β-쇄 사이에 디설파이드 결합을 형성하기 위한 적어도 하나의 비천연 시스템 잔기를 추가로 코딩한다.
- [0317] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 핵산을 포함하는 벡터(vector)를 제공하고, 이 벡터는 플라스미드, 이원 벡터, DNA 벡터, mRNA 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 트랜스포존 기반 벡터 및 인공 염색체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0318] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 TCR을 각각 코딩하는 단리된 핵산의 라이브러리를 제공한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 2개 이상을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 3개 이상을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 4개 이상을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 5개 이상을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 또는 9개 이상을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 10개 이상을 코딩한다. 일부 실시양태에서, 단리된 핵산의 라이브러리는 개시된 TCR의 10개 초과, 예를 들면, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상, 16개 이상, 17개 이상, 18개 이상, 19개 이상, 20개 이상, 21개 이상, 22개 이상, 23개 이상, 24개 이상, 25개 이상, 또는 26개 모두의 단리된 핵산을 코딩한다.
- [0319] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 단리된 핵산 또는 벡터에 의해 코딩되는 단리된 폴리펩티드를 제공한다.
- [0320] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 핵산 또는 벡터를 표적 세포 내로 도입하는 것을 포함하는, HBV 반응성 T 세포를 생산하는 시험관내 방법을 제공한다. 핵산 또는 벡터는 임의의 적합한 방법, 예를 들면, 전기천공(electroporation), 형질감염 또는 형질도입 및/또는 CRISPR/Cas9-유형 유전자 편집 기술에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 핵산 또는 벡터를 수용하는 표적 세포는 수용체 세포로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 수용체 세포는 T 세포 또는 T 세포 전구체(precursor)이다. 바람직한 실시양태에서, 수용체 세포는 활성화된 T 세포이다. 또는, 수용체 세포는, 활성화되지 않은(휴지) T 세포, 예를 들면, W02017/171631에 개시된 바와 같은 T 세포일 수 있다. 수용체 세포(예: T 세포 전구체 및/또는 T 세포)는 세포 혼합물, 예를 들면, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 용액에 존재할 수 있다. 따라서, HBV 반응성 T 세포를 생산하는 시험관내 방법은 핵산 또는 벡터를 PBMC에, 예를 들면, 형질감염을 통해 도입하는 것을 포함할 수 있다. 수용체 세포는 HBV 감염 또는 간세포암종에 걸려 있거나, 또는 걸렸거나, 또는 걸릴 위험이 있는 환자로부터 획득될 수 있다. 환자는 감염을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 세포에 의한 단리된 핵산 또는 벡터의 발현에 적합한 조건하에 세

포를 증식 및/또는 배양하는 것을 추가로 포함한다.

[0321] 관련된 태양에서, 본 발명은 본 발명에 따른 HBV 반응성 T 세포의 생산 방법에 의해 수득되거나, 또는 수득가능한 임의로 단리된 세포를 제공한다. 따라서, 일 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하는 T 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, T 세포는 환자 샘플로부터 단리된 것이다. T 세포는 또한 TCR 라이브러리로부터 유래하지 않은 추가 내인성 TCR을 발현할 수 있다. 바람직하게는, T 세포는 CD8+ T 세포이다. 당업자는 본 발명의 세포가 의학(medicine)에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0322] 일부 태양에서, 본 발명은 치료를 위해 환자를 선택하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 환자의 HLA-A 일배체형, HLA-B 일배체형, 및/또는 HLA-C 일배체형을 결정하고, 이어서 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하는 것을 포함하고, 선택된 TCR은 환자에 의해 발현된 HLA-A, HLA-B, 및/또는 HLA-C 분자에 특이적으로 결합할 수 있다. 다시 말해서, 환자는 라이브러리 중의 하나 이상의 TCR과 면역학적으로 적합한 경우에 치료를 위해 선택된다. 환자의 HLA-A 일배체형을 결정하는 단계는 라이브러리로부터 TCR을 선택하는 단계와 동일한 시간 또는 장소에서, 또는 동일한 개체에 의해 수행될 필요는 없다. 일부 실시양태에서, 환자는 간염 환자, 예를 들면, HBV 환자 또는 D형 간염(HDV) 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 HBV 및/또는 HDV 감염 또는 간세포 암종을 갖거나, 가졌거나, 또는 이에 걸릴 위험이 있다. 환자는 간염의 가능성이 있다. 환자는 재발성 HBV 관련 HCC로 진단되었을 수 있다. 이 방법은 또한 환자로부터 채취한 샘플에서 HBV 항원 및/또는 HBV 핵산 단편을 검출하는 단계(TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하기 전에)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 간 이식을 받지 않았다. 다른 실시양태에서, 환자는 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정이고, 이 방법은 이식된 간의 HLA-A 일배체형, HLA-B 일배체형 및/또는 HLA-C 일배체형을 결정하는 단계(TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하기 전에)를 추가로 포함할 수 있다. 선택된 TCR은 이식된 간에 의해 발현되는 HLA에 결합하지 않아야 하지만, 면역학적 적합성을 보장하기 위해, 환자에 의해 발현되는 HLA에 결합해야 한다.

[0323] 일부 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 선택 방법에 의해 선택된 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 선택 방법에 의해 선택된 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 림프구(예를 들면, T 세포)를 제공한다. 환자를 선택하는 단계는 환자를 치료하는 단계와 동일한 시간 또는 장소에서, 또는 동일한 개체에 의해 수행될 필요는 없다. 다른 관련 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 선택 방법에 의해 선택된 환자를 치료하기 위한 약제(medicament)의 제조에서 본 발명의 TCR 또는 본 발명의 림프구(예를 들면, T 세포)의 용도를 제공한다. 이러한 태양에서, 치료는 본 발명의 TCR을 발현하는 림프구(예를 들면, T 세포)를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 림프구(예: T 세포)는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 림프구(예: T 세포)는 종양내 주입을 통해 투여될 수 있다. 또는, 림프구(예를 들면, T 세포)는 종양에 혈액을 공급하는 동맥에서 동맥내 주입을 통해 투여될 수 있다. 림프구(예: T 세포)는, 환자로부터 채취하고, TCR을 코딩하는 핵산을 자가 림프구(예: T 세포)에 도입함으로써 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하도록 변형된 자가 림프구(예: T 세포)로부터 유래할 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 HBV 환자이다. 일부 실시양태에서, 환자는 HBV 감염 또는 간세포 암종을 갖거나, 또는 가졌거나, 또는 이에 걸릴 위험이 있다. 환자는 간염의 가능성이 있다. 일부 실시양태에서, 환자는 재발성 HBV-관련 HCC로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 환자는 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정이다. 일부 실시양태에서, 환자는 HDV 환자이고, 임의로 HBV에 동시 감염되어 있다.

[0324] 본 발명은 설명된 태양 및 바람직한 특징의 조합을 포함하지만, 이러한 조합이 명백히 허용되지 않거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0325] 이제, 첨부 도면을 참조하여, 본 발명의 양태 및 실시양태를 설명한다. 추가 양태 및 실시양태는 당업자에게 명백할 것이다. 이 텍스트에 언급된 모든 문서는 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

[0326] T 세포 수용체

[0327] T 세포 수용체(TCR)는 전형적으로 α -쇄 및 β -쇄를 포함하는 헤테로이량체의 항원 결합 분자이다. 자연에서, α -쇄 및 β -쇄는 불변 CD3 쇄와의 복합체로서 T 세포($\alpha\beta$ T 세포)의 세포 표면에서 발현된다. γ 및 δ 쇄를 포함하는 또 다른 TCR은 T 세포의 서브세트($\gamma\delta$ T 세포)에서 발현된다. TCR은 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자에 의해 제시되는 항원을 인식(결합)한다. MHC 제시 항원의 TCR 구조 및 인식은, 예를 들면, 문헌[참조: Immunobiology, 5th Edn. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. New York: Garland Science (2001), Chapters 3 and 6, 이는 참조에 의해 그 전체가 본 명세서에 편입됨]에 상세히 기재되어 있다.

- [0328] TCR α-쇄 및 β-쇄는 불변(C) 영역과 가변(V) 영역으로 구성된다. α-쇄 및 β-쇄 폴리펩티드의 가변 영역은 이의 결합 특이성을 결정하는 V 영역의 영역인 3개의 상보적 결정 영역(CDR)을 통해 MHC 분자에 결합한다. TCR α-쇄 및 β-쇄에 대한 CDR은 각각 CDR1a-3a 및 CDR1b-3b로 지정된다. CDR 서열이 TCR 특이성을 결정하는 능력은, TCR 특이성이 CDR의 지시된 돌연변이에 의해 전환될 수 있음을 나타내는 연구에 의해 설명된다[참조: Smith et al, Nature Communications 2014, 이는 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨]. 최근 연구에서는, CDR3이 TCR의 특이성을 결정하는 데 특히 중요하고, CDR3 서열이 정합하는 TCR은 동일한 특이성을 가질 가능성이 있음이 밝혀졌다[참조: Thakkar and Bailey-Kellogg, BMC Bioinformatics 2019, 이의 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨].
- [0329] 본 발명의 일부 실시양태에서, TCR, 단편 또는 폴리펩티드는 CDR1a, CDR2a, CDR3a, CDR1b, CDR2b 및/또는 CDR3b를 참조함으로써 정의될 수 있다. α-쇄 및 β-쇄의 가변 영역은 또한 CDR 사이의 프레임워크 영역을 포함한다.
- [0330] 본 발명에 따른 TCR, 단편 및 폴리펩티드는 본 명세서에 기재된 CDR의 변이체 CDR인 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 변이체는 CDR 서열에서 1개 또는 2개의 아미노산 치환(substitution)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 CDR 서열에서 3개 또는 4개의 아미노산 치환을 가질 수 있다.
- [0331] 본 명세서에 기재된 CDR은 다수의 상이한 프레임워크 영역과 함께 유용할 수 있다. TCR α-쇄 및 TCR β-쇄 프레임워크 영역에 대한 아미노산 서열은 당해 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 면역유전학(IMG) 데이터베이스(<http://www.imgt.org>)를 참조하여 동정하거나, 또는 이들로부터 검색할 수 있다.
- [0332] 당업자는 본 발명의 CDR 서열을 CDR이 자연적으로 연관되지 않은 프레임워크 영역에 이식하여 공여체(donor) TCR의 표적 특이성(CDR에 의해 정의됨) 및/또는 표적에 대한 실질적으로 동일한 결합 친화성을 유지하는 신규한 인공 TCR을 생산할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0333] 가용성 TCR
- [0334] 일부 실시양태에서, TCR은 가용성 TCR(sTCR)이고, 임의로 가용성 TCR은 막관통 도메인 및/또는 세포질 도메인을 포함하지 않는다. 가용성 TCR은 세균, 진균, 포유류 및 곤충 세포에서 발현시킬 수 있다. 예를 들면, 가용성 TCR은, 피코르나 바이러스에서 발견되는 리보솜 스킵핑 서열 2A에 의해 분리된, 막관통 및 세포내 도메인 없이 TCR α 및 β 쇄 모두를 코딩하는 바이시스트론 벡터를 사용하여 인간 세포에서 발현시킬 수 있다[참조: Walseng, et al. 2015]. 추가로, sTCR의 쇄간 친화성은 시스테인 브릿지 또는 류신 지퍼(LZ) 쌍을 추가하여 증가될 수 있다. 시스테인 브릿지 또는 류신 지퍼의 사용은 자연적으로 쌍을 이루지 못하는 α 및 β 쇄의 쌍형성을 촉진할 수 있다[참조: Walseng, et al. 2015].
- [0335] sTCR의 이점은 동족 표적의 결합시에 표적 세포로 내재화될 수 있다는 것이다. MHC 복합체는 구성적으로 내재화되고, 리사이클링되고, 이 메커니즘을 이용하여 표적 세포 내부에서 sTCR을 수송할 수 있다[참조: Walseng, et al. 2015]. 이론에 구속되지 않고, 이러한 sTCR을 이용하여 카고를 표적 세포로 수송할 수 있을 것으로 예상된다. 카고는 TCR α 쇄 및/또는 β 쇄의 C 말단 또는 N 말단에 연결될 수 있다. 카고의 예로는 방사성 핵종, 생물독소, 사이토카인, 항체, 항체 Fc 단편, 바이러스 입자, 리포솜, 프로드러그 및 약물(예: 화학요법제)이 포함된다.
- [0336] 키메라 TCR
- [0337] 가용성 TCR을 키메라 항원 수용체(CAR)-신호전달 테일에 융합시켜 TCR-CAR을 생산할 수 있다는 것이 보고되어 있다. sTCR은 CAR 작제물의 막관통 및 신호전달 도메인, 예를 들면, CD28 막관통, 이어서 CD28 및 CD3 ζ 세포내 도메인의 일부에 연결될 수 있다. 중요하게는, TCR이 CAR의 막관통 도메인 및 신호전달 도메인과 조합되면, TCR의 특이성이 유지된다. 일부 실시양태에서, 이들 TCR-CAR은, NK 세포 등의 T 세포 이외의 세포를 재지시하기 위해 사용될 수 있고, 이는 TCR-CAR이 CD3-비함유 NK 세포에서 이의 특이성을 유지한다는 발견에 기초한다[참조: Walseng, et al. 2017].
- [0338] 라이브러리
- [0339] 본 발명의 라이브러리는 다양한 물리적 형태를 취할 수 있다. 가장 넓은 의미에서, 라이브러리는 TCR 서열의 집합이고, 서열은 페이지에 간단하게 기재하고/하거나, 컴퓨터 판독 가능한 매체(이는 바람직하게는 비-일시적 기억 매체임)에 디지털 형식으로 저장할 수 있다. 이 형태에서, TCR을 선택하는 단계의 후에, 상응하는 핵산 서열을 생성하는 단계, 또는 제3자 제조업자로부터 상응하는 핵산 서열을 획득하는 단계가 계속될 수 있다. 추가로

또는 대안적으로, 라이브러리의 TCR 서열은 핵산 샘플, 바람직하게는 DNA 샘플의 집합체로서 유지된다. 각각의 핵산(라이브러리의 TCR을 코딩함)은 바람직하게는 핵산 샘플에 의해 코딩된 TCR 서열의 식별을 가능하게 하기 위해 표시되는(또는 어떠한 방식으로든 식별 가능함) 그 자체 용기에 저장된다. 따라서, 본 발명의 라이브러리는 한 세트의 용기에 핵산 형태로 저장될 수 있다. 본 발명의 TCR을 코딩하는 핵산은, 세포, 예를 들면, 바이러스 또는 비바이러스 전달 벡터 내로의 전달을 위해 준비된 상태로 제형화될 수 있다. 따라서, 라이브러리는 각각 별개의 용기에 있는 일련의 벡터의 형태일 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 라이브러리는 각각이 본 발명의 TCR을 발현하는 T 세포 세트의 형태를 취할 수 있다. T 세포는 보관을 위해 동결될 수 있다.

[0340] 특이적 결합

[0341] 당업자는 이 특허 출원의 문맥에서 특정 표적에 "특이적으로 결합"하는 TCR의 능력이 이러한 결합을 일반적으로 비특이적 결합 또는 비-특이적 결합이라고 하는 종류의 저친화성 단백질-단백질 상호작용과 구별한다는 것을 이해할 것이다. TCR의 특이적 결합은 일반적으로 특이적 결합이 일어난 경우에 TCR을 발현하는 T 세포의 면역 반응을 유도하기에 충분히 높은 친화성을 가질 것이다. 따라서, TCR의 특이적 결합은 면역학적으로 효과적인 결합이라고 간주될 수 있다. 당업자는 이 특허 출원의 문맥에서 특정 표적에 "특이적으로 결합"하는 TCR의 능력은 TCR이 임의의 기타 표적에 특이적으로 결합할 수 없다는 것을 의미하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 반대로, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 다수의 TCR은 효과적인 면역학적 반응을 촉발할 수 있도록 몇몇 상이한 MHC 분자에 특이적으로 결합할 수 있다. 하나 이상의 표적에 특이적으로 결합하는 이러한 능력은 본 특허 출원에서 '난교'로 지칭될 수 있다.

[0342] 펩티드 항원 제시

[0343] 항원은 항원 제시 세포(APC)의 분자 기구에 의해 펩티드로 처리되고, 이어서 펩티드는 MHC 분자와 결합하고 세포 표면에서 펩티드-MHC 복합체로 제시된다. MHC에 대한 항원 프로세싱, 로딩 및 제시는, 예를 들면, 문헌[참조: Immunobiology, 5th Edn. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. New York: Garland Science (2001), Chapter 5, 이의 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨]에 상세히 기재되어 있다.

[0344] 본 발명은 특히, HBV에 반응하는 T 세포에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 실시양태에서, TCR, 단편, 폴리펩티드 및 세포는 본 명세서에 정의된 MHC 분자에 결합할 수 있고, 이는 HBV 폴리펩티드로부터 유래하는 펩티드를 제시한다.

[0345] 본 명세서에 사용된 "HBV 폴리펩티드"는 HBV 비리온으로부터 유래하거나, 또는 HBV로부터의 핵산에 의해 코딩되는 폴리펩티드를 지칭한다. HBV로부터의 핵산은 HBV로부터 유래하지만, 숙주 세포의 게놈 DNA에 통합된 서열일 수 있다. 통합된 HBV 서열은 환자, 예를 들면, HCC 환자에서 원래 HBV 감염이 제거된 후에도 HBV 펩티드 또는 폴리펩티드의 발현을 유발할 수 있다. 당업자는 숙주 세포, 예를 들면, 인간 세포의 게놈에 통합된 이러한 바이러스 서열을 용이하게 동정할 수 있다.

[0346] 본 명세서에 사용된 "HBV"는 임의의 HBV를 지칭한다. 일부 실시양태에서, HBV는 혈청형 adr, adw, ayr 또는 ayw의 HBV이다. 일부 실시양태에서, HBV는 유전자형 A, B, C, D, E, F, G, H, I 또는 J의 HBV이다[참조: 예를 들면, Sunbul, World J Gastroenterol (2014) 20(18): 5427-5434]. 특정 실시양태에서, HBV 유전자형은 B 또는 C이다.

[0347] 본 명세서에 사용된 "펩티드"는 펩티드 결합에 의해 연결된 2개 이상의 아미노산 단량체의쇄를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 펩티드는 길이가 50개 이하의 아미노산일 수 있다. 본 명세서에 사용된 "폴리펩티드"는 펩티드 결합에 의해 연결된 2개 이상의 펩티드의쇄를 지칭한다.

[0348] TCR 및 세포 요법(예: T 세포 요법)

[0349] 본 발명의 TCR은 환자의 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다. 환자는 본 발명의 TCR 라이브러리로부터의 TCR, 본 발명의 TCR 라이브러리를 사용하는 가용성 TCR, 또는 본 발명의 TCR 라이브러리를 사용하여 형성된 키메라 TCR을 발현하는 림프구(예를 들면, T 세포)로 치료될 수 있다. 또한, 본 발명의 TCR을 사용하여 질환 또는 상태를 예방하는 방법이 제공된다.

[0350] 면역요법의 림프구(예를 들면, T 세포)는 당해 기술분야에 공지된 임의의 공급원으로부터 유래할 수 있다. 예를 들면, T 세포는 조혈 줄기 세포 모집단으로부터 시험관내 분화시킬 수 있거나, 또는 T 세포는 대상체로부터 수득할 수 있다. T 세포는, 예를 들면, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉수, 비장 조직 및 종양으로부터 수득할 수 있다. 또한, T 세포는 당해 기술분야에

서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래할 수 있다. T 세포는 또한, 아페레시스 등의 당업자에게 공지된 임의의 수의 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득할 수 있다. 추가로, NK 세포 등의 기타 세포주에서 TCR의 발현을 치료적으로 사용할 수 있을 것으로 예상된다.

[0351] 일부 실시양태에서, 입양 세포 전달(ACT)에 의한 질환/상태의 치료/예방 방법에서 본 발명의 TCR의 용도가 고려된다. 입양 세포 전달은, 전형적으로 이들로부터 세포가 단리되는 혈액 샘플을 채취함으로써 세포(예: 면역 세포)가 대상체로부터 수득되는 프로세스를 일반적으로 지칭한다. 이어서, 세포는 전형적으로 변형 및/또는 확장되고, 이어서 동일한 대상체(자가/자가 세포의 입양 전달의 경우) 또는 상이한 대상체(동종 세포의 입양 전달의 경우)에 투여된다. 치료는 전형적으로 특정의 원하는 특성을 갖는 세포 모집단을 대상체에게 제공하거나, 또는 해당 대상체에서 이러한 특성을 갖는 이러한 세포의 빈도를 증가시키는 것을 목적으로 한다. 입양 전달은 세포 또는 세포 모집단을 대상체에게 도입하고/하거나, 대상체에서 세포 또는 세포 모집단의 빈도를 증가시키는 것을 목적으로 수행할 수 있다. T 세포는 본 발명의 TCR 라이브러리로부터 T 세포 수용체(TCR)를 발현하도록 조작할 수 있다.

[0352] 면역 세포의 입양 전달은, 예를 들면, 문헌[참조: Kalos and June 2013, Immunity 39(1): 49-60, and Davis et al. 2015, Cancer J. 21(6): 486-491, 이들 둘 다는 참조에 의해 그 전체가 본 명세서에 편입됨]에 기재되어 있다. 당업자는, 예를 들면, 문헌[참조: Dai et al., 2016 J Nat Cancer Inst 108(7): djv439, 이는 참조에 의해 그 전체가 본 명세서에 편입됨]의 참조에 의해 본 개시에 의한 세포의 입양 전달을 위한 적절한 시약 및 절차를 결정할 수 있다.

[0353] 일부 실시양태에서, 면역 세포가 단리된 대상체는 세포가 투여된 동일한 대상체이다(즉, 입양 전달은 자가/자가 유전 세포일 수 있음). 일부 실시양태에서, 면역 세포가 단리된 대상체는 세포가 투여되는 대상체와 상이한 대상체이다(즉, 입양 전달은 동종에게 세포일 수 있음).

[0354] 본 개시에 따라 생성된 세포 모집단의 치료적 및 예방적 유용성은 HBV/HDV 부하 및/또는 HBV/HDV에 감염된 세포의 수/활성의 감소로부터 치료적 또는 예방적 이점을 유도할 임의의 질환/상태의 치료/예방까지 확장된다는 것이 이해될 것이다.

[0355] 이들 방법은 질환/상태의 발증/진행을 감소시키거나, 질환/상태의 증상을 경감하거나, 질환/상태의 병상을 감소시키는 데 효과적일 수 있다. 이들 방법은 질환/상태의 진행을 예방, 예를 들면, 질환/상태의 악화를 예방하거나, 발증 속도를 지연시키는 데 효과적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 방법은 질환/상태의 개선, 예를 들면, 질환/상태의 증상의 감소 또는 질환/상태의 중증도/활성의 일부 기타 상관관계의 감소를 유도할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 방법은 이후 단계(예를 들면, 만성 단계 또는 전이)에서 질환/상태의 발증을 예방할 수 있다.

[0356] 기타 림프구

[0357] 용어 "림프구"에는 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포 및 자연 살해 T(NKT) 세포가 포함된다. NK 세포는 일종의 세포독성(세포 독성) 림프구이고, 고유 면역 시스템의 주요 구성요소를 나타낸다. NK 세포는 종양과 바이러스에 감염된 세포를 거부한다. 이는 아폽토시스 또는 프로그램된 세포 사멸의 프로세스를 통해 작동한다. 이들은 세포를 사멸하기 위해 활성화를 필요로 하지 않기 때문에 본래 "자연 킬러"라고 불렸다. NKT 세포는 T 세포와 자연 살해(NK) 세포 둘 다의 특성을 공유하는 T 세포의 이종 그룹이다. 종래의 T 세포와 대조적으로, NKT는 흉선을 나올 때에 기능적으로 성숙하고, 신속한 사이토카인 생산을 위해 프라이밍된다. 개시된 TCR 라이브러리의 TCR은 표준 분자 생물학 기술을 통해 T 세포, 또는 NK 세포, 및/또는 NK T 세포에 의해 용이하게 발현시킬 수 있다.

[0358] 대상체

[0359] 본 명세서에 기재된 본 발명의 태양에 따른 대상체는 임의의 동물 또는 인간일 수 있다. 대상체는 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 대상체는 비인간 포유동물일 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 대상체는 환자일 수 있다. 대상체는 치료를 필요로 하는 질환 또는 상태(예: 암, 감염성 질환 또는 자가면역 질환)로 진단되었거나, 이러한 질환/상태를 갖는 것으로 의심될 수 있거나, 또는 이러한 질환/상태를 발증/발병할 위험이 있을 수 있다.

[0360] 본 발명에 따른 실시양태에서 대상체는 바람직하게는 인간 대상체이다. 일부 실시양태에서, 본 명세서에서 본 발명의 치료 또는 예방 방법에 따라 치료되는 대상체는 질환/상태를 갖거나, 또는 발증할 위험이 있는 대상체이다. 본 발명에 따른 실시양태에서, 대상체는 이러한 질환/상태의 특정 마커에 대한 특성화에 기초한 방법에 따

라 치료를 위해 선택될 수 있다.

[0361] 약제학적 조성물

[0362] 본 발명의 TCR 및/또는 본 발명의 TCR로 형질감염된 T 세포는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, TCR은 가용성 TCR 및/또는 키메라 TCR일 수 있다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 치료제의 투여에 사용하기 위한 담체를 지칭한다. 약제학적 조성물은 (환자에게 목적하는 투여 방법에 따라) 임의의 적절한 형태일 수 있다. 이는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 일반적으로 밀봉된 용기에 제공될 수 있고, 키트의 일부로 제공될 수 있다. 키트는 복수의 상기 단위 투여 형태를 포함할 수 있다. 또한, 약제학적 조성물로서 본 발명의 TCR을 포함하는 세포의 단리된 모집단이 제공된다.

[0363] ***

[0364] 진술한 설명 또는 하기 청구범위에 개시된 특징은 이들의 특정한 형태로 표현되거나, 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단, 또는 개시된 결과를 획득하기 위한 방법 또는 프로세스의 관점에서, 필요에 따라, 개별적으로, 또는 이러한 특징을 임의로 조합하여 이의 다양한 형태로 본 발명을 실현하는 데 이용될 수 있다.

[0365] 본 발명은 상기에서 설명된 예시적 실시양태와 관련하여 설명되었지만, 본 개시가 제공될 때, 당업자에게는 다수의 등가의 수정 및 변형이 명백할 것이다. 따라서, 상술한 본 발명의 예시적 실시양태들은 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 간주된다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고서, 기재된 실시양태에 대한 다양한 변경을 수행할 수 있다.

[0366] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 명세서에 기재된 모든 이론적 설명은 독자의 이해를 향상시키기 위한 목적으로 제공된다. 본 발명자들은 이러한 이론적 설명에 구속되는 것을 원하지 않는다.

[0367] 본 명세서에 사용된 모든 섹션 제목은 구성만을 목적으로 하고, 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0368] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 하기 청구범위를 포함하여 본 명세서 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다(comprise)" 및 "포함한다(include)" 및 "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)" 등의 변형은 명시된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만, 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 제외하지 않는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

[0369] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는, 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다는 점에 유의해야 한다. 범위는 본 명세서에서 "약" 하나의 특정 수치로부터 및/또는 "약" 다른 특정 수치까지로서 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 다른 실시양태는 하나의 특정 수치로부터 및/또는 다른 특정 수치까지를 포함한다. 유사하게는, 전치사 "약"의 사용에 의해 값이 근사치로 표현되는 경우, 특정 수치가 다른 실시양태를 형성하는 것을 이해할 것이다. 수치와 관련하여 용어 "약"은 임의적이고, 예를 들면, +/- 10%를 의미한다.

[0370] 본 발명의 넘버링된 실시양태

[0371] 1. T 세포 수용체(TCR)의 라이브러리로서, 상기 라이브러리는 하기 목록으로부터 선택된 CDR3a/CDR3b 쌍을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나:

[0372] 상기 TCR 라이브러리는 하기 목록에 제시된 쌍에 상응하는 CDR3a 및 CDR3b 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고, 여기서 1 또는 2개의 아미노산은 또 다른 아미노산으로 대체되는, T 세포 수용체(TCR)의 라이브러리:

[0373] CDR3a: AETLDNYGQNFV(서열번호 1) 및 CDR3b: SAVDRDEPFHSNPQH(서열번호 18);

[0374] CDR3a: ATWLSGSSARQLTF(서열번호 2) 및 CDR3b: ASSNRASSYNEQF(서열번호 19);

[0375] CDR3a: AVNLYAGNMLT(서열번호 3) 및 CDR3b: ASSSDFGNQPQH(서열번호 20);

[0376] CDR3a: CGADRGKKLIF(서열번호 4) 및 CDR3b: CASSLFKGADTQYF(서열번호 21);

[0377] CDR3a: CAYRSGLNNDMRF(서열번호 5) 및 CDR3b: CASSLELAGPWGNEQFF(서열번호 22);

[0378] CDR3a: AVSDNQGGKLI(서열번호 6) 및 CDR3b: ASSLSAYEQY(서열번호 23);

[0379] CDR3a: CAVRYNNARLMF(서열번호 7) 및 CDR3b: CSAPAGMGYEQYF(서열번호 24);

- [0380] CDR3a: CVVNGVDSSYKLIF(서열번호 8) 및 CDR3b: CASEMAGGGDNYGYTF(서열번호 25);
- [0381] CDR3a: CLVGDEDTGRRALTF(서열번호 9) 및 CDR3b: CASSFSGKASYEQYF(서열번호 26);
- [0382] CDR3a: CAVRDQTANNLFF(서열번호 10) 및 CDR3b: CASSPEPTSGSFNEQFF(서열번호 27);
- [0383] CDR3a: CAVNMVAGNMLTF(서열번호 11) 및 CDR3b: CASSPDSSGANVLT(서열번호 28);
- [0384] CDR3a: CAVDGNRLAF(서열번호 12) 및 CDR3b: CSVDMDWGIGGYTF(서열번호 29);
- [0385] CDR3a: CAGAGYGGSQNLIF(서열번호 13) 및 CDR3b: CASSIAGGAEQYF(서열번호 30);
- [0386] CDR3a: CAYIGNAGNMLTF(서열번호 14) 및 CDR3b: CASSLSYRGLGEQFF(서열번호 31);
- [0387] CDR3a: CAVYHTGFQKLVF(서열번호 15) 및 CDR3b: CASSSRQGGTYEQYF(서열번호 32);
- [0388] CDR3a: CAESMGDFNKFYF(서열번호 16) 및 CDR3b: CASSPGEGNQPHF(서열번호 33);
- [0389] CDR3a: CAVSTNFGNEKLT(서열번호 17) 및 CDR3b: CASSASLADNTGELFF(서열번호 34),
- [0390] CDR3a: CAESTGGSYIPTF(서열번호 151) 및 CDR3b: CASASDSDEKLFF(서열번호 160),
- [0391] CDR3a: CAVNAPGGYNKLIF(서열번호 152) 및 CDR3b: CASSISQGGYGYTF(서열번호 161),
- [0392] CDR3a: CAVERPTGGYNKLIF(서열번호 153) 및 CDR3b: CASSPGTDYEYF(서열번호 162),
- [0393] CDR3a: CAVEDYQGNFVF(서열번호 154) 및 CDR3b: CSARDLSGRSLDTQYF(서열번호 163),
- [0394] CDR3a: CALSDSSGGSYI PTF(서열번호 155) 및 CDR3b: CASSLGRQTNTAEFF(서열번호 164),
- [0395] CDR3a: CAACYSGYALNF(서열번호 156) 및 CDR3b: CASSYRPKLDTEAFF(서열번호 165),
- [0396] CDR3a: CAVVTNDYKLSF(서열번호 157) 및 CDR3b: CASSQDLGQGSdTQYF(서열번호 166),
- [0397] CDR3a: CAMRSFAQAGTALIF(서열번호 158) 및 CDR3b: CASSQRGKGQGEETQYF(서열번호 167) 및
- [0398] CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF(서열번호 159) 및 CDR3b: CASSLSTNTAEFF(서열번호 168).
- [0399] 2. 실시양태 1에 있어서, 상기 라이브러리가 표 3에 나타난 바와 같은, CDR3a 및 CDR3b 서열, 및 MHC 제한을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하거나, 또는 상기 라이브러리가 표 3에 나타난 바와 같은, MHC 제한, 및 CDR에 상응하는 CDR 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고, 여기서 CDR 서열의 1개 또는 2개의 아미노산은 또 다른 아미노산으로 대체되는, TCR 라이브러리.
- [0400] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 상기 TCR 라이브러리가, 서브타입(subtype) HLA-A*02, HLA-A*11, HLA-A*68, 또는 HLA-A*24의 HLA-A 분자로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나;
- [0401] 상기 TCR 라이브러리가, 서브타입 HLA-B*07, HLA-B*15, HLA-B*39, HLA-B 40, HLA-B*58, HLA-B*44, HLA-B*35, HLA-B*55의 HLA-B 분자로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나;
- [0402] 상기 TCR 라이브러리가, 서브타입 HLA-C*03, HLA-C*07, HLA-C*08 또는 HLA-C*12의 HLA-C 분자로 제한되는 하나 이상의 TCR을 포함하는, TCR 라이브러리.
- [0403] 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 TCR 라이브러리가, 하기 목록: DNYG(서열번호 117), KLI(서열번호 118), LTF(서열번호 122), AGNMLT(서열번호 123), GGKLI(서열번호 125), CAV(서열번호 126), GGS(서열번호 193), NxRLzF(서열번호 128)(여기서, NxRLzF(서열번호 128)의 x는 아르기닌(R) 또는 알라닌(A)이고, NxRLzF(서열번호 128)의 z는 메티오닌(M) 또는 알라닌(A)인 TCR을 포함한다)으로부터 선택된 아미노산 모티프를 포함하는 CDR3a 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나;
- [0404] 상기 TCR 라이브러리가 하기 목록: NQPQH(서열번호 133), ASS(서열번호 134), EQFF(서열번호 139), QYF(서열번호 141), EQ(서열번호 142), GYTF(서열번호 150) 및 TEAFF(서열번호 192)으로부터 선택된 아미노산 모티프를 포함하는 CDR3b 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하는, TCR 라이브러리.
- [0405] 5. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 라이브러리가 표 2로부터 선택된 2개 이상의 TCR을 포함하거나, 상기 라이브러리가 표 2에 제시된 TCR의 CDR에 상응하는 CDR 서열을 갖는 2개 이상의 TCR을 포함하고, 여기서 표에 제시된 바와 같은 TCR의 CDR의 1개 또는 2개의 아미노산은 라이브러리의 TCR의 또 다른 아미노산으로 대체

될 수 있는, TCR 라이브러리.

- [0406] 6. 실시양태 5에 있어서, 상기 TCR 라이브러리가, 하기 목록: DSSSTY(서열번호 58), SQS(서열번호 87), TSESDYY(서열번호 62), SVFSS(서열번호 67), 및 SxNN(서열번호 84)(여기서, SxNN(서열번호 84)의 x는 이소류신(I) 또는 발린(V)이다)로부터 선택된 아미노산 모티프를 포함하는 CDR1a 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나;
- [0407] 상기 TCR 라이브러리가, 하기 목록: DFQATT(서열번호 72), SG(서열번호 95), GHN(서열번호 102), 및 MxHEz(서열번호 97)(여기서, MxHEz(서열번호 97)의 x는 아스파라긴(N) 또는 아스파르트산(D)이고, MxHEz(서열번호 97)의 z는 아스파라긴(N) 또는 티로신(Y)이다)로부터 선택된 아미노산 모티프를 포함하는 CDR1b 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나;
- [0408] 상기 TCR 라이브러리가 하기 목록: SN(서열번호 104), GGE(서열번호 107), YK(서열번호 NO:109), 및 GEE(서열번호 111)로부터 선택된 아미노산 모티프를 포함하는 CDR2a 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하고/하거나;
- [0409] 상기 TCR 라이브러리가, SNEGSKA(서열번호 47), FNNNVP(서열번호 48), FQN(서열번호 179), SYDNVKM(서열번호 50), 및 SMNVEV(서열번호 52)로부터 선택된 아미노산 모티프를 포함하는 CDR2b 서열을 갖는 하나 이상의 TCR을 포함하는, TCR 라이브러리.
- [0410] 7. 상기 실시양태 중 어느 하나에 따른 TCR 라이브러리로부터 선택된 TCR.
- [0411] 8. 실시양태 7에 따른 TCR의 알파 및/또는 베타쇄를 코딩하는 단리된 핵산.
- [0412] 9. 실시양태 8에 있어서, 상기 핵산이 알파쇄 및 베타쇄 둘 다를 코딩하는, 단리된 핵산.
- [0413] 10. 실시양태 9에 있어서, 상기 핵산이
- [0414] (a) 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 TCR α -쇄를 코딩하는 핵산 서열;
- [0415] (b) 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 TCR β -쇄를 코딩하는 핵산 서열; 및
- [0416] (c) 절단가능한 링커를 코딩하는 핵산 서열
- [0417] 을 포함하고,
- [0418] 상기 서열 (c)는 서열 (a)와 (b) 사이의 단리된 핵산에 위치하고, 서열 (a), (b) 및 (c)는 동일한 판독 프레임에 존재하는, 단리된 핵산.
- [0419] 11. 각각 실시양태 8에 따른 단리된 핵산의 쌍으로서, 상기 쌍의 제1 구성원이 알파쇄를 코딩하고, 상기 쌍의 제2 구성원이 베타쇄를 코딩하는, 핵산.
- [0420] 12. 실시양태 8 내지 11 중 어느 하나에 따른 핵산 또는 핵산들을 포함하는 벡터.
- [0421] 13. 실시양태 8 내지 11에 따른 단리된 핵산의 라이브러리 또는 실시양태 12에 따른 벡터의 라이브러리로서, 핵산 또는 벡터의 라이브러리가 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 TCR 라이브러리를 코딩하는, 라이브러리.
- [0422] 14. HBV 감염 세포, HBV/HDV 동시 감염 세포, 및/또는 HBV 항원을 발현하는 형질전환 세포에 대한 면역 반응에 관여할 수 있는 T 세포를 생산하는 방법으로서,
- [0423] 상기 방법은 실시양태 8 내지 실시양태 11 중 어느 하나에 따른 핵산 또는 실시양태 12에 따른 벡터를 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체로 도입하고, 이어서 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체를 증식시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0424] 15. 실시양태 14에 있어서, 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체가 HBV 감염증, HDV 감염증, 및/또는 간세포 암종을 갖고 있거나, 가졌거나, 또는 이들에 걸릴 위험이 있는 환자로부터 획득되는, 방법.
- [0425] 16. 실시양태 15에 있어서, 상기 핵산 또는 벡터가 전기천공법에 의해 수용체 T 세포 또는 T 세포 전구체 내로 도입되는, 방법.
- [0426] 17. 실시양태 15 또는 실시양태 16에 있어서, 수용체 T 세포가 활성화 T 세포인, 방법.
- [0427] 18. 치료하는 환자를 선택하는 방법으로서,
- [0428] 상기 방법은 환자의 HLA-A 일배체형, HLA-B 일배체형, 및/또는 HLA-C 일배체형을 결정하고, 이어서 실시양태 1

내지 6 중 어느 하나에 따른 TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하는 것을 포함하고, 상기 선택된 TCR은 환자에 의해 발현되는 HLA-A, HLA-B, 및/또는 HLA-C 분자로 제한되는, 방법.

- [0429] 19. 실시양태 18에 있어서, 상기 환자가 HBV 감염증, HDV 감염증, 및/또는 간세포 암종을 갖고 있거나, 가졌거나, 또는 이들에 걸릴 위험이 있는, 방법.
- [0430] 20. 실시양태 18 또는 실시양태 19에 있어서, 상기 방법이, TCR 라이브러리로부터 TCR을 선택하기 전에, 환자로 부터 채취된(harvested) 샘플 중의 HBV 항원 및/또는 HBV 핵산 단편을 검출하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0431] 21. 실시양태 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받지 않은, 방법.
- [0432] 22. 실시양태 18 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 방법.
- [0433] 23. 실시양태 22에 있어서, 상기 방법이, 이식된 간의 HLA-A 일배체형, HLA-B 일배체형, 및/또는 HLA-C 일배체형을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0434] 24. 실시양태 18 내지 23 중 어느 하나의 방법에 따라 선택된 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 선택된 TCR을 발현하는 T 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0435] 25. 실시양태 24에 있어서, 상기 T 세포가 정맥내 주입을 통해 투여되는, 방법.
- [0436] 26. 실시양태 24에 있어서, 상기 T 세포가 중앙내 주사를 통해 투여되는, 방법.
- [0437] 27. 실시양태 24에 있어서, 상기 T 세포가 동맥내 주사를 통해 투여되는, 방법.
- [0438] 28. 실시양태 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 라이브러리로부터 선택된 TCR을 발현하는 T 세포가 실시양태 8 내지 11 중 어느 하나에 따른 핵산 또는 실시양태 12에 따른 벡터를 환자로부터 채취된 자가 T 세포에 도입함으로써 생산되는, 방법.
- [0439] 29. 실시양태 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 재발성 HBV-관련 HCC로 진단되어 있는, 방법.
- [0440] 30. 실시양태 24 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 방법.
- [0441] 31. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 따른 TCR 라이브러리로부터 TCR을 발현하는 T 세포.
- [0442] 32. 실시양태 31에 있어서, 상기 T 세포가 TCR 라이브러리로부터 유래하지 않은 추가 내인성 TCR을 또한 발현하는, T 세포.
- [0443] 33. 실시양태 31 또는 실시양태 32에 있어서, 상기 T 세포가 CD8+ T 세포인, T 세포.
- [0444] 34. 실시양태 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 의약에 사용하기 위한, T 세포.
- [0445] 35. 실시양태 18 내지 23 중 어느 하나의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하는 방법에 사용하기 위한 실시양태 31 내지 33 중 어느 하나에 따른 T 세포로서, 상기 방법은 T 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, T 세포.
- [0446] 36. 실시양태 35에 있어서, 상기 T 세포가 정맥내 주입을 통해 투여되는, 사용하기 위한 T 세포.
- [0447] 37. 실시양태 35 또는 실시양태 36에 있어서, 상기 T 세포가, 실시양태 8 내지 11 중 어느 하나에 따른 핵산 또는 실시양태 12에 따른 벡터를 환자로부터 채취된 자가 T 세포에 도입함으로써 생산되는, 사용하기 위한 T 세포.
- [0448] 38. 실시양태 35 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 재발성 HBV-관련 HCC로 진단되어 있는, 사용하기 위한 T 세포.
- [0449] 39. 실시양태 35 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 사용하기 위한 T 세포.
- [0450] 40. 실시양태 18 내지 23 중 어느 하나의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에서 실시양태 31 내지 33 중 어느 하나에 따른 T 세포의 용도.
- [0451] 41. 실시양태 18 내지 23 중 어느 하나의 방법에 의해 선택된 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에서 실시양태 7에 따른 TCR의 용도.

- [0452] 42. 실시양태 40에 있어서, 상기 T 세포가 정맥내 주입을 통해 환자에게 투여되는, 용도.
- [0453] 43. 실시양태 40 또는 실시양태 42에 있어서, 상기 T 세포가 실시양태 8 내지 11 중 어느 하나에 따른 핵산 또는 실시양태 12에 따른 벡터를 환자로부터 채취된 자가 T 세포 내로 도입함으로써 생산되는, 용도.
- [0454] 44. 실시양태 40 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 재발성 HBV-관련 HCC로 진단되어 있는, 용도.
- [0455] 45. 실시양태 40 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 환자가 간 이식을 받았거나, 또는 받을 예정인, 용도.
- [0456] **본 발명의 서열**
- [0457] 본 발명은, 예를 들면, 표 4에 제시된 바와 같이 본 명세서에 열거된 서열 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 TCR을 포함할 수 있다:

표 4

본 발명의 서열

서열 식별자 (서열번호)	서열 유형	아미노산 서열
1	TCR CDR3a	AETLDNYGQNFV
2	TCR CDR3a	ATWLSGSARQLTF
3	TCR CDR3a	AVNLYAGNMLT
4	TCR CDR3a	CGADRGKKLIF
5	TCR CDR3a	CAYRSGLNNDMRF
6	TCR CDR3a	AVSDNQGGKLI
7	TCR CDR3a	CAVRYNNARLMF
8	TCR CDR3a	CVVNGVDSSYKLI
9	TCR CDR3a	CLVGDEDTGRRALTF
10	TCR CDR3a	CAVRDQGTGANNLFF
11	TCR CDR3a	CAVNMVAGNMLTF
12	TCR CDR3a	CAVDGNNRLAF
13	TCR CDR3a	CAGAGYGGSQGNLIF
14	TCR CDR3a	CAYIGNAGNMLTF
15	TCR CDR3a	CAVYHTGFQKLVF
16	TCR CDR3a	CAESMGDFNKFYF
17	TCR CDR3a	CAVSTNFGNEKLTF
18	TCR CDR3b	SAVDRDEPFHSNQPQH
19	TCR CDR3b	ASSNRASSYNEQF
20	TCR CDR3b	ASSSDFGNQPQH
21	TCR CDR3b	CASSLFGKADTQYF
22	TCR CDR3b	CASSLELAGPWGNEQFF
23	TCR CDR3b	ASSLSAAEQY
24	TCR CDR3b	CSAPAGMGYEQYF
25	TCR CDR3b	CASEMAGGGDNYGYTF
26	TCR CDR3b	CASSFSGKASYEQYF
27	TCR CDR3b	CASSPEPTSGSFNEQFF
28	TCR CDR3b	CASSPDSSGANVLTF
29	TCR CDR3b	CSVDMDWGIGYTF
30	TCR CDR3b	CASSIAGGAEQYF
31	TCR CDR3b	CASSLSYRGLGEQFF
32	TCR CDR3b	CASSSRQGGTYEQYF
33	TCR CDR3b	CASSPGEGNQPQHF
34	TCR CDR3b	CASSASLADNTGELFF
35	TCR CDR2a	IFSNDMD
36	TCR CDR2a	IRSNERE
37	TCR CDR2a	IYSNGD
38	TCR CDR2a	LQKGEE
39	TCR CDR2a	QEAYKQQN
40	TCR CDR2a	YLSGSTLV

41	TCR CDR2a	NVLDGL
42	TCR CDR2a	VYSSGN
43	TCR CDR2a	GYKTK
44	TCR CDR2a	VVTGGEV
45	TCR CDR2a	IPSGT
46	TCR CDR2a	LYSAGEE
47	TCR CDR2b	SNEGSKA
48	TCR CDR2b	FNNNVP
49	TCR CDR2b	FQNEAQ
50	TCR CDR2b	SYDVKM
51	TCR CDR2b	FQNGV
52	TCR CDR2b	SMNVEV
53	TCR CDR2b	YNFKEQ
54	TCR CDR2b	FQGTGA
55	TCR CDR2b	ANQGSEA
56	TCR CDR2b	SQIVND
57	TCR CDR2b	YYNGEE
58	TCR CDR1a	DSSSTY
59	TCR CDR1a	TSINN
60	TCR CDR1a	DRGSQS
61	TCR CDR1a	KTLYG
62	TCR CDR1a	TSESDYY
63	TCR CDR1a	SSVSVY
64	TCR CDR1a	TSGFNG
65	TCR CDR1a	NSASQS
66	TCR CDR1a	NIATNDY
67	TCR CDR1a	SVFSS
68	TCR CDR1a	DSVNN
69	TCR CDR1a	VSGLRG
70	TCR CDR1a	DRVSQS
71	TCR CDR1a	DISSTY
72	TCR CDR1b	DFQATT
73	TCR CDR1b	SGHDY
74	TCR CDR1b	SGHVS
75	TCR CDR1b	MDHEN
76	TCR CDR1b	SGHAT
77	TCR CDR1b	SGHNS
78	TCR CDR1b	MNHEY
79	TCR CDR1b	LGHNA
80	TCR CDR1b	SGHTA
81	TCR CDR1b	SQVTM
82	TCR CDR1b	LNHDA
83	TCR CDR1b	SGDLS
84	TCR 모티프	SxNN (x는 임의의 아미노산 잔기이다)
85	TCR 모티프	SINN
86	TCR 모티프	SVNN
87	TCR 모티프	SQS
89	TCR 모티프	DRxSQS (x는 임의의 아미노산 잔기이다)
90	TCR 모티프	DRGSQS
91	TCR 모티프	DRVSQS
92	TCR 모티프	SV
93	TCR 모티프	SVFSS
94	TCR 모티프	DFQATT
95	TCR 모티프	SG
96	TCR 모티프	SGH
97	TCR 모티프	MxHEz (x 및 z는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이다)
98	TCR 모티프	MNHEz (z는 임의의 아미노산 잔기이다)

99	TCR 모티프	MDHE _z (z는 임의의 아미노산 잔기이다)
100	TCR 모티프	MxHEN (x는 임의의 아미노산 잔기이다)
101	TCR 모티프	MxHEY (x는 임의의 아미노산 잔기이다)
102	TCR 모티프	GHN
103	TCR 모티프	SGHN
104	TCR 모티프	SN
105	TCR 모티프	IFSNDMD
106	TCR 모티프	IYSNGD
107	TCR 모티프	GGE
108	TCR 모티프	VVTGGEV
109	TCR 모티프	YK
110	TCR 모티프	QEAYKQQN
111	TCR 모티프	GEE
112	TCR 모티프	SNEGSKA
113	TCR 모티프	FNNVP
114	TCR 모티프	SYDVKM
115	TCR 모티프	SMNVEV
116	TCR 모티프	DN _x G (x는 임의의 아미노산 잔기이다)
117	TCR 모티프	DNYG
118	TCR 모티프	KLI
119	TCR 모티프	KL _x F (x는 임의의 아미노산 잔기이다)
120	TCR 모티프	KL _x F
121	TCR 모티프	KLIF
122	TCR 모티프	LTF
123	TCR 모티프	AGNMLT
124	TCR 모티프	AGNMLTF
125	TCR 모티프	GGKLI
126	TCR 모티프	CAV
127	TCR 모티프	CAVR
128	TCR 모티프	N _x RL _z F (x 및 z는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이다)
129	TCR 모티프	NRRL _z F (z는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이다)
130	TCR 모티프	NARL _z F (z는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이다)
131	TCR 모티프	N _x RLMF (x는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이다)
132	TCR 모티프	N _x RLAF (x는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이다)
133	TCR 모티프	NQPQH
134	TCR 모티프	ASS
135	TCR 모티프	ASSL
136	TCR 모티프	ASSS
137	TCR 모티프	CASS
138	TCR 모티프	CASSL
139	TCR 모티프	EQFF
140	TCR 모티프	GNQPQH
141	TCR 모티프	QYF
142	TCR 모티프	EQ
143	TCR 모티프	EQYF
144	TCR 모티프	YEQYF
145	TCR 모티프	EQF
146	TCR 모티프	NEQF
147	TCR 모티프	NEQFF
148	TCR 모티프	EQY
149	TCR 모티프	YEQY
150	TCR 모티프	GYTF
151	TCR CDR3a	CAESTGGSYIPTF
152	TCR CDR3a	CAVNAPGGYNKLIF

153	TCR CDR3a	CAVERPTGGYNKLIF
154	TCR CDR3a	CAVEDYQQNFVF
155	TCR CDR3a	CALSDSSGGSYIPTF
156	TCR CDR3a	CAACYSGYALNF
157	TCR CDR3a	CAVVTNDYKLSF
158	TCR CDR3a	CAMRSFAQAGTALIF
159	TCR CDR3a	CAGWISPGQAQKLVF
160	TCR CDR3b	CASASDSDDEKLFF
161	TCR CDR3b	CASSISQGGYGYTF
162	TCR CDR3b	CASSPGTDYEQYF
163	TCR CDR3b	CSARDLSGRSLDTQYF
164	TCR CDR3b	CASSLGRQTNTEAFF
165	TCR CDR3b	CASSYRPKLDTEAFF
166	TCR CDR3b	CASSQDLGQGSdTQYF
167	TCR CDR3b	CASSQRGKGQGEETQYF
168	TCR CDR3b	CASSLSTNTEAFF
169	TCR CDR2a	YFSGDPLV
170	TCR CDR2a	IQSSQRE
171	TCR CDR2a	RNSFDEQN
172	TCR CDR2a	IRSNVGE
173	TCR CDR2a	QGSYDEQN
174	TCR CDR2a	LVKSGEV
175	TCR CDR2b	FYNNEI
176	TCR CDR2b	YFSETQ
177	TCR CDR2b	SVGAGI
178	TCR CDR2b	YNNKEL
179	TCR 모티프	FQN
180	TCR CDR2b	FNYEAQ
181	TCR CDR1a	YGGTVN
182	TCR CDR1a	DSAIYN
183	TCR CDR1a	TRDTTY
184	TCR CDR1a	DSASNY
185	TCR CDR1a	TSDQSYG
186	TCR CDR1a	TTLN
187	TCR CDR1b	SNHLY
188	TCR CDR1b	SGHRS
189	TCR CDR1b	SEHNR
190	TCR CDR1b	LGHDT
191	TCR CDR1b	SSHAT
192	TCR 모티프	TEAFF
193	TCR 모티프	GGS

[0459] 실시예

[0460] PBMC의 시험관내 자극

[0461] 문헌[참조: Tan AT et al 2008 J Virol 82(22):10986-10997, 이는 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입 됨]으로부터 적합시킨 프로토콜을 통해 HBV로부터 유래하는 항원을 사용하여, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 확장시켰다.

[0462] 절차의 개요는 다음과 같다. PBMC의 분취량을 HBV 유래 항원으로 자극했다. 이어서, 자극된 PBMC를 세척하고, IL-2의 존재하에 자극되지 않은 PBMC와 공-배양하여 표적 특이적 T 세포를 확장시켰다. PHA 모세포(항원 제시 세포)는 파이토헤마글루티닌(PHA), IL-2, IL-7 및 IL-15로 자극시킨 추가 PBMC 샘플에서 생성되었다. PHA 모세포를 HBV 항원으로 펄스하고, 이어서 조사했다. 이어서, 자극되고 확장된 PBMC를, 조사된 PHA 모세포 및 조사된 베퍼 코트 유래 PBMC 피더 세포 둘 다와 함께 인큐베이팅했다.

[0463] T 세포 응답자의 동정

[0464] IFN- γ 효소-결합 면역스팟(ELISPOT) 검정은 HBV 유래 항원을 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 수행했다[참조: Boni C 2007 J Virol 81(8):4215-4225, 이는 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 편입됨]. HBV-특이적 T-세포 반응은 상기에서 설명한 확장된 PBMC를 사용하거나, 또는 10일 동안 확장된 단기 HBV-특이적 폴리클로날 T 세포주를 사용하여 IFN- γ ELISPOT 검정에서 분석되었다. 간단히 말해서, 96웰 플레이트(Multiscreen-HTS; Millipore, Billerica, MA)를 5 μ g/ml 포획 마우스 항-인간 IFN- γ mAb(1DIK; Mabtech, Sweden)로 4°C에서 밤새 코팅했다. 플레이트를 인산염 완충 생리식염수(PBS)로 세척하고, 10% 열 불활성화된 태 소 혈청이 보충된 AIM-V로 실온에서 30분 동안 차단했다. 웰에, 상기의 확장된 PBMC를 시딩하거나, 또는 단기 HBV 특이적 폴리클로날 T 세포주를 사용하여 시딩하고, 이어서 HBV 유래 항원의 존재 또는 부재하에 인큐베이션했다. 이어서, 항-인간 IFN- γ mAb(7B6-1; Mabtech, Sweden), 스트렙타비딘-접합된 알칼리 포스파타제(Mabtech, Sweden) 및 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴 포스페이트-니트로 블루 테트라졸륨 클로라이드[BCIP-NBT] 기질(KPL, Gaithersburg, MD)를 사용하여 IFN- γ 수준을 검정했다. IFN- γ -생산 세포의 수는 1×10^5 세포당 스팟 형성 단위(SFU)로 표시되었다. 특이적 IFN- γ -분비 세포의 수는, 자극된 샘플로부터 자극되지 않은 대조군 값을 차감함으로써 계산했다. 양성 대조군은 포르볼 미리스테이트 아세테이트(10ng/ml) 및 이오노마이신(100ng/ml)으로 자극시킨 PBMC로 구성되었다.

[0465] 특이성의 평가

[0466] 모든 양성 ELISPOT 반응은 IFN- γ 세포내 사이토카인 염색(ICS)을 사용하여 재확인되었다. 간단히 말해서, 시험관내 확장된 PBMC는 브레펠딘(Brefeldin A)의 존재하에 HBV 항원을 로딩한 PHA 모세포로 밤새 자극시켰다. 이어서, 세포를 표지된 항-CD8로 염색한 후, 세척, 고정, 투과처리하고, IFN- γ 생산에 대한 유세포 분석에 의해 분석했다. 시험관내 확장된 PBMC의 세포독성 능력을 평가하기 위해, 이들의 탈과립 활성을 CD107a를 사용하여 평가했다. 간단히 말해서, 시험관내 확장된 PBMC를, 브레펠딘 A 및 CD107a 항체의 존재하에 HBV 항원으로 5시간 동안 자극했다. 이어서, 세포를 세척하고, 항-CD8 항체로 표지한 후, CD8+ CD107a+ 양성 반응에 대해 유세포 분석으로 분석했다.

[0467] 반응 펩티드의 HLA 제한의 결정

[0468] 시험된 PBMC는 BGI(홍콩, 중국)에 의해 분류된 HLA였다. 단기 HBV 특이적 T 세포주를, HBV 항원으로 펄스된 Epstein-Barr(EBV) 바이러스(EBV)-형질전환된 B 세포(PBMC의 대립유전자와 정합하는 하나 이상의 HLA 클래스 I 대립유전자를 가짐)의 패널과 공-배양했다. IFN- γ - 및 CD107a-발현 CD8⁺ 세포는 유세포 분석에 의해 정량화했다. CD8+ T 세포의 HLA 제한은 반응성 EBV 형질전환 B 세포주에 의해 표시된다. CD8+ T 세포의 TCR 알파 및 베타 채 서열은 기본적으로 문헌[참조: Banu et al, 2004]에 의해 기재된 바와 같이 결정되었다.

[0469] HBV-특이적 TCR-재지시된 T 세포의 조작

[0470] 환자의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 피콜(Ficoll) 밀도 구배 원심분리에 의해 분리하고, PBMC를 동결보존했다. 주입 스케줄에 따라, 동결 PBMC를 -9일차에 해동하고, 이어서 5% CTS 혈청 대체(Invitrogen)가 보충된 세포 치료 등급 AIM-V(Invitrogen) 중의 600IU/mL의 GMP 등급 IL-2(Miltenyi) 및 50ng/mL의 GMP 등급 OKT-3(Miltenyi)으로 8일 동안 활성화했다. 이어서, AgilePulse Max 시스템(BTX)을 사용하여, 제조업자의 권장 프로토콜에 따라, 선택된 HBV 특이적 TCR을 코딩하는 mRNA를 사용하여, 활성화된 T 세포를 전기천공했다. 전기천공 후, 세포를 AIM-V + 5% CTS 혈청 대체 + 100 IU/mL IL-2에서 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 방치했다. 이어서, HBV-특이적 TCR 발현 수준 및 조작된 T 세포의 기능을 특성화하기 위해 품질 관리 실험을 수행했다. 적절한 TCR-V β 항체(Beckman Coulter) 및 항-CD8 항체로 염색함으로써 전기천공 효율을 정량화했다. TCR T-세포 기능을 특성화하기 위해, 적절한 HLA 분자를 발현하는 EBV B 세포를 먼저 HBV 항원으로 37°C에서 1시간 동안 펄스했다. 이어서, TCR T 세포를, 항-CD8 및 항-IFN- γ 항체에 의한 세포내 염색 전에, 2 μ g/mL 브레펠딘 A의 존재하에 펄스 EBV B 세포와 함께 밤새 공-배양했다. TCR T-세포의 세포독성 능력을 특성화하기 위해, 상기 기재된 바와 같이, 5시간 CD107a 검정을 사용하여 탈과립 활성을 평가했다. 또한, HBV 항원을 발현하는 간세포 유사 세포주를 용해시키는 TCR T 세포의 능력을 평가했다. 간단히 말해서, xCELLigence 실시간 세포독성 분석은, HBV 항원을 발현하는 간세포 유사 세포주를 xCELLigence E-플레이트에서 16 내지 18시간 동안 시딩한 후, 다양한 이펙터:표적 비율로 TCR T-세포를 첨가하고, 3 내지 5일에 걸쳐 임피던스를 연속적으로 모니터링함으로써 실시되었다.

[0471] 본 발명의 라이브러리의 TCR의 기능적 반응

TCR #	시험된 MHC 제한	IFN γ 반응
1	HLA-C*0801	++++
2	HLA-A*0201	++
	HLA-A*0203	+
	HLA-A*0206	++
	HLA-A*0207	++
3	HLA-A*0201	++++
	HLA-A*0203	+
	HLA-A*0206	-
	HLA-A*0207	+++
4	HLA-A*0201	++++
	HLA-A*0203	-
	HLA-A*0206	+
	HLA-A*0207	+
5	HLA-A*1101	+++
	HLA-A*1102	+++
6	HLA-B*5801 / HLA-C*0302	+++
7	HLA-B*5801 / HLA-C*0302	++++
8	HLA-A*0201	++
	HLA-A*0203	+
	HLA-A*0206	+
	HLA-A*0207	+
9	HLA-B*0706 / HLA-B*3915	+
10	HLA-A*0201	+++
	HLA-A*0203	-
	HLA-A*0206	-
	HLA-A*0207	+++
11	HLA-A*0201	+++
	HLA-A*0203	-
	HLA-A*0206	-
	HLA-A*0207	++++
12	HLA-A*1101	++
	HLA-A*1102	+
13	HLA-B*4001	+++
14	HLA-A*1101	+++
	HLA-A*1102	+++
15	HLA-B*4040 / HLA-C*0822	+
16	HLA-A*6802 / HLA-B*1510	+++
17	HLA-C*0706	+++
18	HLA-A*2402	+++
	HLA-A*2407	+++
19	HLA-B*4403	+
20	HLA-A*1101	++++
	HLA-A*1102	++++
21	HLA-B*3503	++++
	HLA-B*3501	+
22	HLA-B*5502	+++
23	HLA-C*1203	+++
	HLA-C*1202	+
24	HLA-C*1203	+
	HLA-C*1202	-
25	HLA-B*5801 / HLA-C*0302	+
26	HLA-A*2402	++++
	HLA-A*2407	++++

표 6

기타 TCR의 기능적 반응

TCR #	시험된 MHC 제한	IFN γ 반응
27	HLA-A*1101	-
	HLA-A*1102	-
28	HLA-A*1101	-
	HLA-A*1102	-
29	HLA-C*0304	-
30	HLA-A*2402	-
31	HLA-A*2402	-

[0473] HBV-특이적 TCR-재지시된 T 세포의 주입

[0474] HBV-특이적 TCR T 세포는 연구 대상체의 체중, 전체 생존 세포로부터 CD8⁺ TCR-V β ⁺ 세포의 빈도 및 임상 프로토콜에 기초하여 할당된 특정 용량 수준을 기반으로 계산되었다. 세포를 5% 알부테인(Grifols, Barcelona, Spain)에 재현탁하고, 총 용적 60mL로 단일 정맥내 주입으로 제공했다.

[0475] 성공적 T 세포 면역 요법

[0476] 본 발명자들은 간 이식 환자로부터 HBV-특이적 TCR T 세포의 효율적 생산을 입증했고, 자가 HBV-특이적 TCR T-세포에 의한 면역요법의 안전성 및 효능을 입증했다[참조: Tan et al, 2019]. 특히, 가용성 종양 마커 AFP의 수준은 면역학적 적합성을 위해 선택된 TCR을 일시적으로 발현하는 자가 T 세포를 사용하는 T 세포 면역요법에 의한 치료 중에 감소하는 것으로 밝혀졌다. 선택된 TCR의 T 세포 발현은 전기천공에 의해 달성되었다. 대부분의 폐 전이는 크기가 축소했고, 이들 중 1개는 재발 없이 완전히 소실되었다. (더 적은 용량을 투여받고, 골 전이를 수반하는 진행성 암을 갖는 제2 환자는 반응하지 않았고 연구에서 제외되었다.)

[0477] 이것은 본 발명에 의해 제공되는 '맞춤형 치료'의 유용성을 입증한다. 본 발명의 주요 발명적 공헌은, 매우 다양한 HLA 일배체형을 갖는 대상체의 광범위한 모집단이 이러한 맞춤형 치료를 이용할 수 있도록 하는, 광범위한 특성화된 TCR의 제공이다.

[0478] 간 이식 후의 재발성 HBV-관련 HCC에 대한 투여

[0479] 주요 목적은 간 이식 후의 재발성 HBV-관련 HCC를 갖는 대상체에서 HBV-특이적 TCR T 세포의 안전성과 내약성을 평가하는 것이다. 세포는, 1차 28일간 치료 사이클의 1일차, 8일차, 15일차 및 22일차에 정맥내 주입으로 투여되고, 이어서 반복된 56일 사이클의 1일차, 15일차, 29일차 및 43일차에 2주마다 투여된다. 각 사이클 사이에 21일의 치료 휴식 시간이 제공된다. 1차 사이클 동안 매주 1 $\times$ 10⁴kg, 1 $\times$ 10⁵kg, 1 $\times$ 10⁶kg, 5 $\times$ 10⁶kg($\pm$ 25%) TCR T 세포의 점증 용량. 1차 사이클 동안 용량에 적절하게 내약성이 있는 경우, 대상체는, 질환의 진행, 허용할 수 없는 독성, 또는 치료 중단에 기타 이유가 있을 때까지, 2주간의 투여 사이클마다 5 $\times$ 10⁶/kg($\pm$ 25%) TCR T 세포의 용량을 제공받을 것이다.

[0480] 참고문헌

[0481] 본 발명 및 본 발명이 속하는 기술 수준을 보다 완전하게 설명 및 개시하기 위해 다수의 간행물을 상기에서 인용했다. 이러한 참고문헌에 대한 완전한 인용을 하기에 제공한다. 이들 참고문헌 각각의 전체가 본 명세서에 편입된다.

[0482] Banu et al, "Building and Optimizing a Virus-specific T Cell Receptor Library for Targeted Immunotherapy in Viral Infections" Scientific Reports, 4:4166, 2014

[0483] Tan et al, "Use of Expression Profiles of HBV-DNA Integrated Into Genomes of Hepatocellular Carcinoma Cells to Select T Cells for Immunotherapy" Gastroenterology, 2019

[0484] Thakkar and Bailey-Kellogg, "Balancing sensitivity and specificity in distinguishing TCR groups by CDR sequence similarity" BMC Bioinformatics 2019

[0485] Smith et al, "Changing the peptide specificity of a human T-cell receptor by directed evolution"

Nature Communications 2014

- [0486] Wei & Orr, "Patterns of HLA class I gene expression" Encyclopedia of Immunology (second edition), 1998
- [0487] Ian Graber-Stiehl, "The silent epidemic killing more people than HIV, malaria or TB" Nature 564; pp24-27, 2018
- [0488] Cohen, "Forgotten no more" Science 362; 6418, 2018
- [0489] Walseng et al, "Soluble T-cell Receptors Produced in Human Cells for Targeted Delivery" PLOS One, e0119559
- [0490] Walseng et al, "A TCR-based Chimeric Antigen Receptor" Scientific Reports, 7:10713
- [0491] For standard molecular biology techniques, see Sambrook, J., Russel, D.W. Molecular Cloning, A Laboratory Manual. 3 ed. 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Lion TCR Pte. Ltd.

<120> Personalised Medicine

<130> 007842552

<150> PCT/EP2020/051439

<151> 2020-01-21

<160> 193

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 1

Ala Glu Thr Leu Asp Asn Tyr Gly Gln Asn Phe Val

1 5 10

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 2

Ala Thr Trp Leu Ser Gly Ser Ala Arg Gln Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 3

Ala Val Asn Leu Tyr Ala Gly Asn Met Leu Thr

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 4

Cys Gly Ala Asp Arg Gly Gly Gly Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 5

Cys Ala Tyr Arg Ser Gly Leu Asn Asn Asp Met Arg Phe

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 6

Ala Val Ser Asp Asn Gln Gly Gly Lys Leu Ile

1 5 10

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 7

Cys Ala Val Arg Tyr Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe

1 5 10

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 8

Cys Val Val Asn Gly Val Asp Ser Ser Tyr Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 9

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 9

Cys Leu Val Gly Asp Glu Asp Thr Gly Arg Arg Ala Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TCR CDR3a

<400> 10

Cys Ala Val Arg Asp Gln Thr Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 11

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 11

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

1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 12

Cys Ala Val Asp Gly Asn Asn Arg Leu Ala Phe

1 5 10

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 13

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

1 5 10 15

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 14

Cys Ala Tyr Ile Gly Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> TCR CDR3a

<400> 15

Cys Ala Val Tyr His Thr Gly Phe Gln Lys Leu Val Phe

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 16

Cys Ala Glu Ser Met Gly Asp Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 17

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

1 5 10

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 18

Ser Ala Val Asp Arg Asp Glu Pro Phe His Ser Asn Gln Pro Gln His

1 5 10 15

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 19

Ala Ser Ser Asn Arg Ala Ser Ser Tyr Asn Glu Gln Phe

1 5 10

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

<220><223> TCR CDR3b

<400> 20

Ala Ser Ser Ser Asp Phe Gly Asn Gln Pro Gln His

1 5 10

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 21

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

1 5 10

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 22

Cys Ala Ser Ser Leu Glu Leu Ala Gly Pro Trp Gly Asn Glu Gln Phe

1 5 10 15

Phe

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 23

Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ala Tyr Glu Gln Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 24

Cys Ser Ala Pro Ala Gly Met Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 25

<211> 16

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 25

Cys Ala Ser Glu Met Ala Gly Gly Gly Asp Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe

1 5 10 15

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 26

Cys Ala Ser Ser Phe Ser Gly Lys Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TCR CDR3b

<400> 27

Cys Ala Ser Ser Pro Glu Pro Thr Ser Gly Ser Phe Asn Glu Gln Phe

1 5 10 15

Phe

<210> 28

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 28

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

1 5 10 15

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 29

Cys Ser Val Asp Met Asp Trp Gly Ile Gly Gly Tyr Thr Phe

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 30

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Gly Gly Ala Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 31

Cys Ala Ser Ser Leu Ser Tyr Arg Gly Leu Gly Glu Gln Phe Phe

1 5 10 15

<210> 32

<211>

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 32

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

1 5 10 15

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 33

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Glu Gly Asn Gln Pro Gln His Phe

1 5 10

<210> 34

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 34

Cys Ala Ser Ser Ala Ser Leu Ala Asp Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 35

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 36

Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

1 5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 37

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 38

Leu Gln Lys Gly Gly Glu Glu

1 5

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 39

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400>

> 40

Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val

1 5

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 41

Asn Val Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 42

Val Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 43

Gly Tyr Lys Thr Lys

1 5

<210> 44

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2a
 <400> 44
 Val Val Thr Gly Gly Glu Val
 1 5
 <210> 45
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2a
 <400> 45
 Ile Pro Ser Gly Thr
 1 5
 <210> 46
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2a
 <400> 46
 Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu
 1 5
 <210> 47
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2b
 <400> 47
 Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
 1 5
 <210> 48
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 48

Phe Asn Asn Asn Val Pro

1 5

<210> 49

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 49

Phe Gln Asn Glu Ala Gln

1 5

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 50

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 51

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 51

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 52

Ser Met Asn Val Glu Val

1 5

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 53

Tyr Asn Phe Lys Glu Gln

1 5

<210> 54

<211> 6

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 54

Phe Gln Gly Thr Gly Ala

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 55

Ala Asn Gln Gly Ser Glu Ala

1 5

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 56

Ser Gln Ile Val Asn Asp

1 5
 <210> 57
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220
 ><223> TCR CDR2b
 <400> 57

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu

1 5
 <210> 58
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1a
 <400> 58

Asp Ser Ser Ser Thr Tyr

1 5
 <210> 59
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1a
 <400> 59

Thr Ser Ile Asn Asn

1 5
 <210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1a
 <400> 60

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 61

Lys Thr Leu Tyr Gly

1 5

<210> 62

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 62

Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 63

Ser Ser Val Ser Val Tyr

1 5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 64

Thr Ser Gly Phe Asn Gly

1 5

<210> 65

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 65

Asn Ser Ala Ser Gln Ser

1 5

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 66

Asn Ile Ala Thr Asn Asp Tyr

1 5

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 67

Ser Val Phe Ser Ser

1 5

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 68

Asp Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 69

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 69

Val Ser Gly Leu Arg Gly

1 5

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 70

Asp Arg Val Ser Gln Ser

1 5

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 71

Asp Ile Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 72

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 73

Ser Gly His Asp Tyr

1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 74

Ser Gly His Val Ser

1 5

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 75

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 76

Ser Gly His Ala Thr

1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 77

Ser Gly His Asn Ser

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 78

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 79

Leu Gly His Asn Ala

1 5

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 80

Ser Gly His Thr Ala

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 81

Ser Gln Val Thr Met

1 5

<210> 82

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1b
 <400> 82
 Leu Asn His Asp Ala
 1 5
 <210> 83
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1b
 <400> 83
 Ser Gly Asp Leu Ser
 1 5
 <210> 84
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 84

 Ser Xaa Asn Asn
 1
 <210> 85
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <400> 85
 Ser Ile Asn Asn
 1

<210> 86
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <400> 86
 Ser Val Asn Asn
 1
 <210> 87
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <400> 87
 Ser Gln Ser
 1
 <210> 88
 <400> 88
 000
 <210> 89
 <211> 6
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 89
 Asp Arg Xaa Ser Gln Ser
 1 5
 <210> 90
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 90

Asp Arg Gly Ser Gln Ser

1 5

<210> 91

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 91

Asp Arg Val Ser Gln Ser

1 5

<210> 92

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 92

Ser Val

1

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 93

Ser Val Phe Ser Ser

1 5

<210> 94

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 94

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 95

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400

> 95

Ser Gly

1

<210> 96

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 96

Ser Gly His

1

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 97

Met Xaa His Glu Xaa

1 5

<210> 98

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 98
 Met Asn His Glu Xaa
 1 5
 <210> 99
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 99
 Met Asp His Glu Xaa
 1 5
 <210> 100
 <211> 5
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 100
 Met Xaa His Glu Asn
 1 5
 <210> 101
 <211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 101
 Met Xaa His Glu Tyr
 1 5
 <210> 102
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> TCR motif
 <400> 102
 Gly His Asn
 1
 <210> 103
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <400> 103
 Ser Gly His Asn
 1
 <210> 104
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <400> 104
 Ser Asn
 1
 <210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 105

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 106

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 107

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 107

Gly Gly Glu

1

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 108

Val Val Thr Gly Gly Glu Val

1 5

<210> 109

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 109

Tyr Lys

1

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 110

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn

1 5

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 111

Gly Glu Glu

1

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 112

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 113

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 113

Phe Asn Asn Asn Val Pro

1 5

<210> 114

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 114

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 115

Ser Met Asn Val Glu Val

1 5

<210> 116

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 116

Asp Asn Xaa Gly

1

<210> 117

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 117

Asp Asn Tyr Gly

1

<210> 118

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 118

Lys Leu Ile

1

<210> 119

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> TCR motif

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 119

Lys Leu Xaa Phe

1

<210> 120

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 120

Lys Leu Xaa Phe

1

<210> 121

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 121

Lys Leu Ile Phe

1

<210> 122

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 122

Leu Thr Phe

1

<210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 123

Ala Gly Asn Met Leu Thr

1 5

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 124

Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 125

Gly Gly Lys Leu Ile

1 5

<210> 126

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 126

Cys Ala Val

1

<210> 127

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 127

Cys Ala Val Arg

1

<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 128
 Asn Xaa Arg Leu Xaa Phe
 1 5
 <210> 129
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 129
 Asn Arg Arg Leu Xaa Phe
 1 5
 <210> 130
 <211>
 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 130
 Asn Ala Arg Leu Xaa Phe
 1 5
 <210> 131
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 131

Asn Xaa Arg Leu Met Phe

1 5

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 132

Asn Xaa Arg Leu Ala Phe

1 5

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 133

Asn Gln Pro Gln His

1 5

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 134

Ala Ser Ser

1

<

210> 135

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 135

Ala Ser Ser Leu

1

<210> 136

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 136

Ala Ser Ser Ser

1

<210> 137

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 137

Cys Ala Ser Ser

1

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400>

> 138

Cys Ala Ser Ser Leu

1 5

<210> 139

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 139

Glu Gln Phe Phe

1

<210> 140

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 140

Gly Asn Gln Pro Gln His

1 5

<210> 141

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 141

Gln Tyr Phe

1

<210> 142

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 142

Glu Gln

1

<210> 143

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 143

Glu Gln Tyr Phe

1

<210> 144

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 144

Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5

<210> 145

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 145

Glu Gln Phe

1

<210> 146

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 146

Asn Glu Gln Phe

1

<210> 147

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 147

Asn Glu Gln Phe Phe

1 5

<210> 148

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 148

Glu Gln Tyr

1

<210> 149

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 149

Tyr Glu Gln Tyr

1

<210> 150

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 150

Gly Tyr Thr Phe

1

<210> 151

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 151

Cys Ala Glu Ser Thr Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe

1

5

10

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 152

Cys Ala Val Asn Ala Pro Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 153

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 153

Cys Ala Val Glu Arg Pro Thr Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 154

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 154

Cys Ala Val Glu Asp Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe

1 5 10

<210> 155

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 155

Cys Ala Leu Ser Asp Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe

1 5 10 15

<210> 156

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 156

Cys Ala Ala Cys Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe

1 5 10

<210> 157

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 157

Cys Ala Val Val Thr Asn Asp Tyr Lys Leu Ser Phe

1 5 10

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 158

Cys Ala Met Arg Ser Phe Ala Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 159

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3a

<400> 159

Cys Ala Gly Trp Ile Ser Pro Gln Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe

1 5 10 15

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 160

Cys Ala Ser Ala Ser Asp Ser Asp Asp Glu Lys Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 161

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

1 5 10

<210> 162

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> TCR CDR3b

<400> 162

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Thr Asp Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 163

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 163

Cys Ser Ala Arg Asp Leu Ser Gly Arg Ser Leu Asp Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 164

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gln Thr Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 165

Cys Ala Ser Ser Tyr Arg Pro Lys Leu Asp Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10 15

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 166

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

1 5 10 15

<210> 167

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 167

Cys Ala Ser Ser Gln Arg Gly Lys Gly Gln Gly Asp Glu Glu Thr Gln

1 5 10 15

Tyr Phe

<210> 168

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR3b

<400> 168

Cys Ala Ser Ser Leu Ser Thr Asn Thr Glu Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 169

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 169

Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val

1 5

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 170

Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu

1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 171

Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 172

Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu

1 5

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 173

Gln Gly Ser Tyr Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2a

<400> 174

Leu Val Lys Ser Gly Glu Val

1 5

<210> 175

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 175

Phe Tyr Asn Asn Glu Ile

1 5

<210> 176

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR2b

<400> 176

Tyr Phe Ser Glu Thr Gln

1 5

<210> 177
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2b
 <400> 177
 Ser Val Gly Ala Gly Ile
 1 5

<210> 178
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2b
 <400> 178
 Tyr Asn Asn Lys Glu Leu
 1 5

<210> 179
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR motif
 <400> 179
 Phe Gln Asn
 1

<210> 180
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR2b
 <400> 180
 Phe Asn Tyr Glu Ala Gln
 1 5

<210> 181
 <211> 6

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1a
 <400> 181
 Tyr Gly Gly Thr Val Asn
 1 5
 <210> 182
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> TCR CDR1a
 <400> 182
 Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
 1 5
 <210> 183
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1a
 <400> 183
 Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
 1 5
 <210> 184
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> TCR CDR1a
 <400> 184
 Asp Ser Ala Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 185
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 185

Thr Ser Asp Gln Ser Tyr Gly

1 5

<210> 186

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1a

<400> 186

Thr Thr Leu Ser Asn

1 5

<210> 187

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 187

Ser Asn His Leu Tyr

1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 188

Ser Gly His Arg Ser

1 5

<210> 189

<211> 5

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 189

Ser Glu His Asn Arg

1 5

<210> 190

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 190

Leu Gly His Asp Thr

1 5

<210> 191

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR CDR1b

<400> 191

Ser Ser His Ala Thr

1 5

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 192

Thr Glu Ala Phe Phe

1 5

<210> 193

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> TCR motif

<400> 193

Gly Gly Ser

