



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115335397 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 11

(21) 申请号 202180020544.2

(22) 申请日 2021.01.21

(30) 优先权数据

PCT/EP2020/051439 2020.01.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/051356 2021.01.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/148547 EN 2021.07.29

(71) 申请人 来恩生物医药私人有限公司

地址 新加坡新加坡市

(72) 发明人 A·贝托莱蒂 何子忠 许晓芳

陈容璟 韦璐恩

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07K 14/725 (2006.01)

A61K 35/17 (2006.01)

C12N 15/10 (2006.01)

权利要求书13页 说明书44页

序列表47页

(54) 发明名称

HBV特异性TCR文库及其作为个性化药物的用途

(57) 摘要

本发明提供了结合乙型肝炎病毒 (HBV) 抗原的T细胞受体 (TCR)。本发明还提供了产生、筛选和选择所述TCR的方法、所述TCR的治疗应用以及所述TCR的文库。

1. 一种T细胞受体 (TCR) 文库, 其中所述文库包含至少26个TCR, 其中所述文库包含具有分别对应于以下列表的每个CDR3a/CDR3b配对的CDR3a和CDR3b序列的TCR:

CDR3a:AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1)
和CDR3b:SAVDRDEPFHSNPQH (SEQ ID NO:18);
CDR3a:ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2)
和CDR3b:ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19);
CDR3a:AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3)
和CDR3b:ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20);
CDR3a:CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO:4)
和CDR3b:CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21);
CDR3a:CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5)
和CDR3b:CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22);
CDR3a:AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6)
和CDR3b:ASSLSAAIEQY (SEQ ID NO:23);
CDR3a:CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7)
和CDR3b:CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24);
CDR3a:CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8)
和CDR3b:CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO:25);
CDR3a:CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9)
和CDR3b:CASSFSGKASYIEQYF (SEQ ID NO:26);
CDR3a:CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10)
和CDR3b:CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27);
CDR3a:CAVMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11)
和CDR3b:CASSPDSSGANVLT (SEQ ID NO:28);
CDR3a:CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12)
和CDR3b:CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29);
CDR3a:CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13)
和CDR3b:CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30);
CDR3a:CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14)
和CDR3b:CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31);
CDR3a:CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15)
和CDR3b:CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32);
CDR3a:CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16)
和CDR3b:CASSPGEGNPQHF (SEQ ID NO:33);
CDR3a:CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17)
和CDR3b:CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34);
CDR3a:CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151)
和CDR3b:CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160);
CDR3a:CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152)

和CDR3b:CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161) ;
CDR3a:CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153)
和CDR3b:CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162) ;
CDR3a:CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154)
和CDR3b:CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163) ;
CDR3a:CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155)
和CDR3b:CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164) ;
CDR3a:CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156)
和CDR3b:CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165) ;
CDR3a:CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157)
和CDR3b:CASSQDLGQGSdTQYF (SEQ ID NO:166) ;
CDR3a:CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158)
和CDR3b:CASSQRGKGQDEETQYF (SEQ ID NO:167) ;以及
CDR3a:CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159)
和CDR3b:CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168) ,

使得每个所列的CDR3a/CDR3b配对都存在于所述TCR文库中;

和/或其中所述TCR文库包含具有分别对应于以上列表所示的每个配对的CDR3a和CDR3b序列的TCR,其中一个或两个氨基酸被另一个氨基酸替代,使得每个CDR3a/CDR3b配对在所述TCR文库中存在最多一个或两个氨基酸取代。

2. 根据权利要求1所述的TCR文库,其中所述文库的TCR具有如下表所示的所述CDR3a和CDR3b序列和所述MHC限制:

TCR	CDR3a/CDR3b	MHC限制
1	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: 1) SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO: 18)	HLA-C*0801
2	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO: 2) ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO: 9)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
3	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO: 3) ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO: 20)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
4	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO: 4) CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO: 21)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
5	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO: 5) CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO: 22)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
6	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO: 6) ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO: 23)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
7	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO: 7) CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO: 24)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302

8	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO: 8) CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO: 25)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
9	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO: 9) CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO: 26)	HLA-B*0706; HLA-B*3915
10	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO: 10) CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO: 27)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
11	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO: 11) CASSPDSSGANVLTFF (SEQ ID NO: 28)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
12	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO: 12) CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO: 29)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
13	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO: 13) CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO: 30)	HLA-B*4001
14	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO: 14) CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO: 31)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
15	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO: 15) CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO: 32)	HLA-B*4040; HLA-C*0822
16	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO: 16) CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO: 33)	HLA-A*6802; HLA-B*1510
17	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO: 17) CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO: 34)	HLA-C*0706
18	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO: 151) CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO: 160)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407
19	CAVNAPGGYKNLIF (SEQ ID NO: 152) CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO: 161)	HLA-B*4403

20	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO: 153) CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO: 162)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
21	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO: 154) CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO: 163)	HLA-B*3501; HLA-B*3503
22	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO: 155) CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO: 164)	HLA-B*5502
23	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO: 156) CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO: 165)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
24	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO: 157) CASSQDLGQGSdTQYF (SEQ ID NO: 166)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
25	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO: 158) CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO: 167)	HLA-B*5801; HLA-C*0302
26	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO: 159) CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO: 168)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407

或其中所述文库的TCR具有如上表所示的所述MHC限制和所述CDR序列,其中所述CDR序列的一个或两个氨基酸被另一个氨基酸替代。

3. 根据权利要求1或2所述的TCR文库,其中所述TCR文库包含十四个或更多个限于属于亚型HLA-A*02、HLA-A*11、HLA-A*68或HLA-A*24的HLA-A分子的TCR;和/或

其中所述TCR文库包含十一个或更多个限于属于亚型HLA-B*07、HLA-B*15、HLA-B*39、HLA-B*40、HLA-B*58、HLA-B*44、HLA-B*35、或HLA-B*55的HLA-B分子的TCR;和/或

其中所述TCR文库包含九个或更多个限于属于亚型HLA-C*03、HLA-C*07、HLA-C*08或HLA-C*12的HLA-C分子的TCR。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的TCR文库,其中所述TCR文库包含三个或更多个具有包含氨基酸基序DNYG (SEQ ID NO:117) 的CDR3a序列的TCR、和/或六个或更多个具有包含氨基酸基序KLI (SEQ ID NO:118) 的CDR3a序列的TCR、和/或六个或更多个具有包含氨基酸基序LTF (SEQ ID NO:122) 的CDR3a序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序AGNMLT (SEQ ID NO:123) 的CDR3a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序GGKLI (SEQ ID NO:125) 的CDR3a序列的TCR、和/或十一个或更多个具有包含氨基酸基序CAV (SEQ ID NO:126) 的CDR3a序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序GGG (SEQ ID NO:193) 的CDR3a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序NxRLzF (SEQ ID NO:128) 的CDR3a序列的TCR,其中NxRLzF (SEQ ID NO:128) 中的x是精氨酸(R) 或丙氨酸(A) 并且

NxRLzF (SEQ ID NO:128) 中的z是甲硫氨酸(M)或丙氨酸(A)；

和/或其中所述TCR文库包含四个或更多个具有包含氨基酸基序NQPQH (SEQ ID NO: 133) 的CDR3b序列的TCR、和/或21个或更多个具有包含氨基酸基序ASS (SEQ ID NO:134) 的CDR3b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序EQFF (SEQ ID NO:139) 的CDR3b序列的TCR、和/或九个或更多个具有包含氨基酸基序QYF (SEQ ID NO:141) 的CDR3b序列的TCR、和/或十个或更多个具有包含氨基酸基序EQ (SEQ ID NO:142) 的CDR3b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序GYTF (SEQ ID NO:150) 的CDR3b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序TEAFF (SEQ ID NO:192) 的CDR3b序列的TCR。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的TCR文库, 其中所述文库的TCR具有下表中所示的CDR:

TCR, a/b 链	CDR1	CDR2	CDR3
TCR1, α	DSSSTY (SEQ ID NO: 58)	IFSNMDM (SEQ ID NO: 35)	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: 1)
TCR1, β	DFQATT (SEQ ID NO: 72)	SNEGSKA (SEQ ID NO: 47)	SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO: 18)
TCR2, α	TSINN (SEQ ID NO: 59)	IRSNERE (SEQ ID NO: 36)	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO: 2)
TCR2, β	SGHDY (SEQ ID NO: 73)	FNNNVP (SEQ ID NO: 48)	ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO: 19)
TCR3, α	DRGSQS (SEQ ID NO: 60)	IYSNGD (SEQ ID NO: 37)	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO: 3)
TCR3, β	SGHVS (SEQ ID NO: 74)	FQNEAQ (SEQ ID NO: 49)	ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO: 20)
TCR4, α	KTLYG (SEQ ID NO: 61)	LQKGEE (SEQ ID NO: 38)	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO: 4)
TCR4, β	MDHEN (SEQ ID NO: 75)	SYDVKM (SEQ ID NO: 50)	CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO: 21)
TCR5, α	TSESDYY (SEQ ID NO: 62)	QEAYKQQN (SEQ ID NO: 39)	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO: 5)
TCR5, β	SGHAT (SEQ ID NO: 76)	FQNNGV (SEQ ID NO: 51)	CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO: 22)

TCR6, α	SSVSVY (SEQ ID NO: 63)	YLSGSTLV (SEQ ID NO: 40)	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO: 6)
TCR6, β	SGHNS (SEQ ID NO: 77)	FNNNVP (SEQ ID NO: 48)	ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO: 23)
TCR7, α	TSGFNG (SEQ ID NO: 64)	NVLDGL (SEQ ID NO: 41)	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO: 7)
TCR7, β	DFQATT (SEQ ID NO: 72)	SNEGSKA (SEQ ID NO: 47)	CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO: 24)
TCR8, α	NSASQS (SEQ ID NO: 65)	VYSSGN (SEQ ID NO: 42)	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO: 8)
TCR8, β	MDHEN (SEQ ID NO: 75)	SYDVKM (SEQ ID NO: 50)	CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO: 25)
TCR9, α	NIATNDY (SEQ ID NO: 66)	GYKTK (SEQ ID NO: 43)	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO: 9)
TCR9, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SMNVEV (SEQ ID NO: 52)	CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO: 26)
TCR10, α	SVFSS (SEQ ID NO: 67)	VVTGGEV (SEQ ID NO: 44)	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO: 10)
TCR10, β	LGHNA (SEQ ID NO: 79)	YNFKEQ (SEQ ID NO: 53)	CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO: 27)
TCR11, α	DRGSQS (SEQ ID NO: 60)	IYSNGD (SEQ ID NO: 37)	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO: 11)
TCR11, β	SGHTA (SEQ ID NO: 80)	FQGTGA (SEQ ID NO: 54)	CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO: 28)
TCR12, α	DSVNN (SEQ ID NO: 68)	IPSGT (SEQ ID NO: 45)	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO: 12)
TCR12, β	SQVTM (SEQ ID	ANQGSEA (SEQ ID	CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO: 29)

	NO: 81)	NO: 55)	
TCR13, α	SVFSS (SEQ ID NO: 67)	VVTGGEV (SEQ ID NO: 44)	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO: 13)
TCR13, β	LNHDA (SEQ ID NO: 82)	SQIVND (SEQ ID NO: 56)	CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO: 30)
TCR14, α	TSESDYY (SEQ ID NO: 62)	QEAYKQQN (SEQ ID NO: 39)	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO: 14)
TCR14, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SMNVEV (SEQ ID NO: 52)	CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO: 31)
TCR15, α	VSGLRG (SEQ ID NO: 69)	LYSAGEE (SEQ ID NO: 46)	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO: 15)
TCR15, β	MDHEN (SEQ ID NO: 75)	SYDVKM (SEQ ID NO: 50)	CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO: 32)
TCR16, α	DSSSTY (SEQ ID NO: 58)	IFSNMDM (SEQ ID NO: 35)	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO: 16)
TCR16, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SMNVEV (SEQ ID NO: 52)	CASSPGEGNQPPHF (SEQ ID NO: 33)
TCR17, α	DRVSQS (SEQ ID NO: 70)	IYSNGD (SEQ ID NO: 37)	CAVSTNFGNEKLTf (SEQ ID NO: 17)
TCR17, β	SGDLS (SEQ ID NO: 83)	YYNGEE (SEQ ID NO: 57)	CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO: 34)
TCR18, α	DSSSTY (SEQ ID NO: 58)	IFSNMDM (SEQ ID NO: 35)	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO: 151)
TCR18, β	SNHLY (SEQ ID NO: 187)	FYNNEI (SEQ ID NO: 175)	CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO: 160)
TCR19, α	YGGTVN (SEQ ID NO: 181)	YFSGDPLV (SEQ ID NO: 169)	CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO: 152)

TCR19, β	LNHDA (SEQ ID NO: 82)	SQIVND (SEQ ID NO: 56)	CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO: 161)
TCR20, α	DSVNN (SEQ ID NO: 68)	IPSGT (SEQ ID NO: 45)	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO: 153)
TCR20, β	SGHRS (SEQ ID NO: 188)	YFSETQ (SEQ ID NO: 176)	CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO: 162)
TCR21, α	DSAIYN (SEQ ID NO: 182)	IQSSQRE (SEQ ID NO: 170)	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO: 154)
TCR21, β	DFQATT (SEQ ID NO: 72)	SNEGSKA (SEQ ID NO: 47)	CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO: 163)
TCR22, α	TRDTTY (SEQ ID NO: 183)	RNSFDEQN (SEQ ID NO: 171)	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO: 155)
TCR22, β	SEHNR (SEQ ID NO: 189)	FQNEAQ (SEQ ID NO: 49)	CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO: 164)
TCR23, α	DSASNY (SEQ ID NO: 184)	IRSNVGE (SEQ ID NO: 172)	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO: 156)
TCR23, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SVGAGI (SEQ ID NO: 177)	CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO: 165)
TCR24, α	DSAIYN (SEQ ID NO: 182)	IQSSQRE (SEQ ID NO: 170)	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO: 157)
TCR24, β	LGHDT (SEQ ID NO: 190)	YNNKEL (SEQ ID NO: 178)	CASSQDLGQGSDTQYF (SEQ ID NO: 166)
TCR25, α	TSDQSYG (SEQ ID NO: 185)	QGSYDEQN (SEQ ID NO: 173)	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO: 158)
TCR25, β	LGHNA (SEQ ID NO: 79)	YNFKEQ (SEQ ID NO: 53)	CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO: 167)
TCR26, α	TTLSN (SEQ ID	LVKSGEV (SEQ ID	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO: 159)

	NO: 186)	NO: 174)	
TCR26, β	SSHAT (SEQ ID NO: 191)	FNIEAQ (SEQ ID NO: 180)	CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO: 168)

或其中所述文库的TCR具有对应于上表所示的所述CDR的CDR序列,其中如所述表中所示的所述TCR的CDR的一个或两个氨基酸可以被所述文库的TCR中的另一个氨基酸替代。

6. 根据权利要求5所述的TCR文库,其中所述TCR文库包含四个或更多个具有包含氨基酸基序DSSSTY (SEQ ID NO:58)的CDR1a序列的TCR、和/或五个或更多个具有包含氨基酸基序SQS (SEQ ID NO:87)的CDR1a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序TSESDYY (SEQ ID NO:62)的CDR1a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序SVFSS (SEQ ID NO:67)的CDR1a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序SxNN (SEQ ID NO:84)的CDR1a序列的TCR,其中SxNN (SEQ ID NO:84)中的x是异亮氨酸(I)或缬氨酸(V);

和/或其中所述TCR文库包含四个或更多个具有包含氨基酸基序DFQATT (SEQ ID NO:72)的CDR1b序列的TCR、和/或八个或更多个具有包含氨基酸基序SG (SEQ ID NO:95)的CDR1b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序GHN (SEQ ID NO:102)的CDR1b序列的TCR、和/或七个或更多个具有包含氨基酸基序MxHEz (SEQ ID NO:97)的CDR1b序列的TCR,其中MxHEz (SEQ ID NO:97)中的x是天冬酰胺(N)或天冬氨酸(D),并且其中MxHEz (SEQ ID NO:97)中的z是天冬酰胺(N)或酪氨酸(Y);

和/或其中所述TCR文库包含九个或更多个具有包含氨基酸基序SN (SEQ ID NO:104)的CDR2a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序GGE (SEQ ID NO:107)的CDR2a序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序YK (SEQ ID NO:109)的CDR2a序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序GEE (SEQ ID NO:111)的CDR2a序列的TCR;

和/或其中所述TCR文库包含四个或更多个具有包含氨基酸基序SNEGSKA (SEQ ID NO:47)的CDR2b序列的TCR、和/或三个或更多个具有包含氨基酸基序FNINNVP (SEQ ID NO:48)的CDR2b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序FQN (SEQ ID NO:179)的CDR2b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序SYDVKM (SEQ ID NO:50)的CDR2b序列的TCR、和/或四个或更多个具有包含氨基酸基序SMNVEV (SEQ ID NO:52)的CDR2b序列的TCR。

7. 一种选自根据前述权利要求中任一项所述的TCR文库的TCR,其中所述选择的TCR不包含SEQ ID NO:1或18,其中所述选择的TCR不包含SEQ ID NO:2或19,并且其中所述选择的TCR不包含SEQ ID NO:3或20。

8. 一种编码根据权利要求7所述的TCR的 α 和/或 β 链的分离的核酸。

9. 根据权利要求8所述的分离的核酸,其中所述核酸编码所述 α 和 β 链二者。

10. 根据权利要求9所述的分离的核酸,其中所述核酸包含:

- (a) 编码包含可变区和恒定区的TCR α 链的核酸序列;
- (b) 编码包含可变区和恒定区的TCR β 链的核酸序列;以及
- (c) 编码可切割接头的核酸序列,

其中序列(c)位于在序列(a)与(b)之间的所述分离的核酸中,并且其中序列(a)、(b)和(c)在相同的阅读框中。

11. 一对各自根据权利要求8所述的分离的核酸,其中所述对的第一成员编码所述 α 链并且其中所述对的第二成员编码所述 β 链。

12. 一种包含根据权利要求8-11中任一项所述的一种或多种核酸的载体。

13. 一种根据权利要求8-11所述的分离的核酸的文库或根据权利要求12所述的载体的文库,其中核酸或载体的所述文库编码根据权利要求1-6中任一项所述的TCR文库。

14. 一种产生能够参与针对HBV感染的细胞、HBV/HDV共感染的细胞和/或针对表达HBV抗原的转化的细胞的免疫反应的T细胞的方法,所述方法包括将根据权利要求8-11中任一项所述的核酸或根据权利要求12所述的载体引入受体T细胞或T细胞前体中,然后使所述受体T细胞或T细胞前体繁殖。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中受体T细胞或T细胞前体已经从目前患有、或患有过、或有风险患上HBV感染、HDV感染和/或肝细胞癌的患者获得。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中将所述核酸或载体通过电穿孔引入所述受体T细胞或T细胞前体中。

17. 根据权利要求15或权利要求16所述的方法,其中所述受体T细胞是激活的T细胞。

18. 一种选择用于治疗的患者方法,其中所述方法包括确定所述患者的HLA-A单倍型、HLA-B单倍型和/或HLA-C单倍型,然后从根据权利要求1-6中任一项所述的TCR文库选择TCR,其中所述选择的TCR限于由所述患者表达的HLA-A、HLA-B和/或HLA-C分子。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述患者目前患有、或患有过、或有风险患上HBV感染、HDV感染和/或肝细胞癌。

20. 根据权利要求18或权利要求19所述的方法,其中所述方法进一步包括在从所述TCR文库选择所述TCR之前检测取自所述患者的样品中的HBV抗原和/或HBV核酸片段。

21. 根据权利要求18-20中任一项所述的方法,其中所述患者未接受肝移植。

22. 根据权利要求18-20中任一项所述的方法,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述方法进一步包括确定所述移植的肝脏的HLA-A单倍型、HLA-B单倍型和/或HLA-C单倍型。

24. 一种包含选自根据权利要求1-6中任一项所述的TCR文库的TCR的T细胞,所述T细胞用于治疗已根据权利要求18-23中任一项所述的方法选择的患者的方法中。

25. 一种治疗已通过根据权利要求15-20中任一项所述的方法选择的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用表达选自根据权利要求1-6中任一项所述的TCR文库的选择的TCR的T细胞。

26. 根据权利要求24所述的用于所述用途的T细胞或根据权利要求25所述的方法,其中经由静脉内输注施用所述T细胞。

27. 根据权利要求24所述的用于所述用途的T细胞或根据权利要求25所述的方法,其中经由肿瘤内注射施用所述T细胞。

28. 根据权利要求24所述的用于所述用途的T细胞或根据权利要求25所述的方法,其中经由动脉内注射施用所述T细胞。

29. 根据权利要求25-28中任一项所述的用于所述用途的T细胞或方法,其中已经通过将根据权利要求8-11中任一项所述的核酸或根据权利要求12所述的载体引入T细胞中产生

表达选自所述文库的所述TCR的T细胞,其中所述T细胞是已从所述患者收获的自体T细胞,或是已从供体收获的同种异体T细胞。

30.根据权利要求25-29中任一项所述的方法,其中所述患者已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。

31.根据权利要求25-30中任一项所述的方法,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。

32.一种表达根据权利要求7所述的TCR的T细胞。

33.根据权利要求32所述的T细胞,其中所述T细胞还表达不是来自所述TCR文库的其他内源性TCR。

34.根据权利要求32或33所述的T细胞,其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。

35.根据权利要求32-34中任一项所述的T细胞,所述T细胞用于药物中。

36.根据权利要求32-34中任一项所述的T细胞,所述T细胞用于治疗已通过根据权利要求18-23中任一项所述的方法选择的患者的方法中,所述方法包括将所述T细胞施用至所述患者。

37.根据权利要求36所述的用于所述用途的T细胞,其中经由静脉内输注施用所述T细胞。

38.根据权利要求36或37所述的用于所述用途的T细胞,其中已通过将根据权利要求8-11中任一项所述的核酸或根据权利要求12所述的载体引入T细胞中产生所述T细胞,其中所述T细胞是已从所述患者收获的自体T细胞,或是已从供体收获的同种异体T细胞。

39.根据权利要求36-38中任一项所述的用于所述用途的T细胞,其中所述患者已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。

40.根据权利要求36-39中任一项所述的用于所述用途的T细胞,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。

41.根据权利要求32-34中任一项所述的T细胞在制造用于治疗已通过根据权利要求18-23中任一项所述的方法选择的患者的药物中的用途。

42.根据权利要求7所述的TCR在制造用于治疗已通过根据权利要求18-23中任一项所述的方法选择的患者的药物中的用途。

43.根据权利要求41所述的用途,其中将所述T细胞经由静脉内输注施用至所述患者。

44.根据权利要求41或权利要求43所述的用途,其中已通过将根据权利要求8-11中任一项所述的核酸或根据权利要求12所述的载体引入T细胞中产生所述T细胞,其中所述T细胞是已从所述患者收获的自体T细胞,或是已从供体收获的同种异体T细胞。

45.根据权利要求41-42中任一项所述的用途,其中所述患者已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。

46.根据权利要求41-45中任一项所述的用途,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。

47.根据前述权利要求中任一项所述的TCR文库、TCR、T细胞、用于所述用途的T细胞、方法或用途,其中所述TCR是嵌合TCR。

48.根据权利要求7所述的TCR,其中所述TCR是可溶性TCR。

49.一种表达根据权利要求7所述的TCR的自然杀伤细胞(NK细胞)细胞。

50. 一种表达根据权利要求7所述的TCR的自然杀伤T细胞(NKT细胞)。

HBV特异性TCR文库及其作为个性化药物的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及具有治疗乙型肝炎病毒 (HBV) 相关疾病的潜力的T细胞受体 (TCR)。本发明还涉及产生、筛选和选择所述TCR的方法、所述TCR的治疗应用以及所述TCR的文库。

背景技术

[0002] 宿主免疫系统通过T细胞发挥作用来对抗病毒感染以及保持对宿主癌细胞的生长的控制。特别是在乙型肝炎病毒感染中,CD8+T细胞是免疫系统清除或控制病毒感染的重要组成部分。与慢性感染患者相比,感染消退的患者在数量上具有更强的CD8+免疫应答。相反,缺乏病毒特异性T细胞应答与无法控制慢性HBV感染有关。通过骨髓移植或病毒特异性T细胞的过继转移重建病毒特异性免疫可以控制持续性感染并且防止致命感染。

[0003] 外部病原体(如病毒)可以被加工成短肽,并且通过“主要组织相容性复合物”(MHC)的专门抗原呈递分子(例如人白细胞抗原(HLA)分子)来呈递在抗原呈递细胞(APC)的表面。MHC有两大类,即MHC I类和MHC II类。MHC I类分子(人中的HLA I类)几乎可以由所有细胞类型表达,并且通常用于呈递源于细胞胞质区室的肽抗原。这包括呈递源自病毒感染的细胞中的病毒蛋白的肽。相比之下,MHC II类分子(人中的HLA II类)由专门的APC表达,并且通常呈递源于细胞外部的抗原,所述抗原已被内吞并且在内体/溶酶体中被加工。

[0004] CD8+T细胞上表达的T细胞受体(TCR)可以与由感染的细胞上的特异性HLA I类分子呈递的抗原结合,所述感染的细胞充当APC。此后,TCR启动一系列细胞变化以裂解感染的细胞。经由病毒特异性TCR操纵T细胞应答的策略可以提供用于治疗慢性感染和/或用于预防与由长期感染引起的进一步并发症相关的死亡的临床疗法。特别地,肝细胞癌(HCC)细胞通常具有HBV DNA整合,并且可以被HBV特异性T细胞靶向。

[0005] 人具有三种主要的MHC I类基因,即HLA-A、HLA-B和HLA-C。这三种基因分别在几乎所有有核的人细胞中表达HLA-A、HLA-B和HLA-C分子(Wei和Orr,1998,将其通过引用以其整体特别地并入于此)。

[0006] HLA I类分子展现出多态性,这意味着HLA-A、B和C的不同等位基因形式可以在不同的个体中找到。传统上,对HBV抗原呈递的研究集中在HLA-A2分子上,所述分子呈递来自在西方人群中占主导地位的HBV基因型A、D和F的表位。相比之下,关于在亚洲人群中占主导地位的HBV基因型B和C的由HLA-B或C介导的抗原呈递的信息是有限的。在这种有限的科学研究的背景下,HBV感染在世界范围内广泛传播,且超过2.5亿人被认为伴随HBV感染生活(Ian Graber-Stiehl,Nature,2018,将其通过引用以其整体特别地并入于此),这导致每年近900,000人死于HBV相关的癌症或肝硬化(Cohen,Science,2018,将其通过引用以其整体特别地并入于此)。需要进一步的HBV治疗。

发明内容

[0007] 本发明人已开发了TCR文库。所述文库包含多种TCR,其可用于靶向表达广泛范围的MHC I类分子的个体中的HBV相关疾病。所述文库包含新型TCR,其结合来自所有三种主要

的HLA I类类型即HLA-A、HLA-B和HLA-C的人MHC I类分子。如果患者的HLA-A、B和/或C单倍型中的任一种可以被来自所述文库的TCR结合,则可以使用表达来自所述文库的TCR的T细胞治疗所述患者。因此,对于含有相对较低数量的TCR的文库,可以选择相对广泛的人患者组(包括那些表达一种(或多种)本文所列HLA分子的那些)进行涉及选自本发明的文库的TCR的治疗。本发明人计算出本公开文本的26种TCR提供了用于治疗惊人地高比例的人群的途径。例如,以下人群中具有匹配的HLA I类分子的比例如下:东南亚90%;东北亚84%;北美洲80%;欧洲78%;东亚84%。换言之,这些人群中超过四分之三应该适合用选自本发明的文库的TCR进行治疗。

[0008] 取自所述文库的TCR可以用于治疗肝炎患者、HCC患者、HBV感染的患者或具有HBV相关感染如HDV的患者,其中所述患者已根据所公开的方法进行选择。此外,本发明人已证明HBV特异性CD8 T细胞表位的产生和呈递可以发生在具有HBV整合的天然HBV血清学阴性HCC细胞中(Tan等人2019,将其通过引用以其整体特别地并入),因此根据公开的方法选择的HCC患者也适合涉及取自所述文库的TCR的治疗,即使他们是血清学HBV阴性。

[0009] 因此,在一些方面,本发明提供了T细胞受体(TCR)的文库,其中所述文库包含一个或多个如本文所公开的TCR。

[0010] 本领域技术人员将理解所述文库中TCR的数量优选地多于一个。因此,在一些实施方案中,TCR的文库包含本文公开的两个或更多个TCR。在一些实施方案中,所述文库包含三个或更多个本文公开的TCR。在一些实施方案中,所述文库包含四个或更多个本文公开的TCR。在一些实施方案中,所述文库包含五个或更多个本文公开的TCR。在一些实施方案中,所述文库包含六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、或九个或更多个本文公开的TCR。在一些实施方案中,所述文库包含本文公开的十个或更多个TCR。在一些实施方案中,所述文库包含多于十个本文公开的TCR,例如11个或更多个、12个或更多个、13个或更多个、14个或更多个、15个或更多个、16个或更多个、17个或更多个、18个或更多个、19个或更多个、20个或更多个、21个或更多个、22个或更多个、23个或更多个、24个或更多个、25个或所有26个本文公开的TCR。

[0011] 所述文库可以被称为“病毒特异性文库”或“HBV特异性文库”,但本领域技术人员将理解,除了治疗HBV感染外,本发明的TCR文库还可以用于相关临床应用,如用于治疗其他疾病(如HCC、HDV和肝硬化),所述其他疾病的根本原因通常是HBV感染。

[0012] 所述文库可以全部或部分由所述文库的TCR的MHC限制来定义。在一些实施方案中,所述TCR文库将包含或排除限于特定HLA类、特定HLA亚类或特定单倍型的一个或多个TCR。例如,在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A分子的一个或多个TCR。该HLA-A分子可以属于亚类HLA-A*11。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A*1101的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A*1102的一个或多个TCR。所述HLA-A分子可以属于亚类HLA-A*68。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A*6802的一个或多个TCR。所述HLA-A分子可以属于亚类HLA-A*24。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A*2401的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A*2402的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-A*2407的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库排除限于某些HLA-A分子的TCR。例如,所述TCR文库可以排除限于HLA-A*02如HLA-A*0201的TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库可以排除

限于除了属于亚类HLA-A*11的HLA-A分子以外的HLA-A分子的TCR,或所述TCR文库可以排除限于除了属于亚类HLA-A*11、HLA-A*68和/或HLA-A*24的HLA-A分子以外的HLA-A分子的TCR。

[0013] 在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B分子的一个或多个TCR。该HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*58。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*5801的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*07。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*0706的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*39。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*3915的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*40。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*4001的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*4040的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*15。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*1510的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*44。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*4403的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*35。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*3501的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*3503的一个或多个TCR。所述HLA-B分子可以属于亚类HLA-B*55。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-B*5502的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库排除限于某些HLA-B分子的TCR。例如,所述TCR文库可以排除限于HLA-B*58如HLA-B*5801的TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库可以排除限于除了属于亚类HLA-B*58、HLA-B*07、HLA-B*39、HLA-B*40、HLA-B*15、HLA-B*44、HLA-B*35和/或HLA-B*55的HLA-B分子以外的HLA-B分子的TCR。

[0014] 在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-C分子的一个或多个TCR。该HLA-C分子可以属于亚类HLA-C*03。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-C*0302的一个或多个TCR。所述HLA-C分子可以属于亚类HLA-C*08。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-C*0822的一个或多个TCR。所述HLA-C分子可以属于亚类HLA-C*07。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-C*0706的一个或多个TCR。所述HLA-C分子可以属于亚类HLA-C*12。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-C*1202的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库包含限于HLA-C*1203的一个或多个TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库排除限于某些HLA-C分子的一个或多个TCR。例如,所述TCR文库可以排除限于HLA-C*0801的TCR。在一些实施方案中,所述TCR文库可以排除限于除了属于亚类HLA-C*03、C*08,HLA-C*07和/或HLA-C*12的HLA-C分子之外的HLA-C分子的TCR。

[0015] 在一些实施方案中,所述TCR文库将包含两个或更多个TCR、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、或六个或更多个限于本文定义的HLA分子的TCR。

[0016] 本发明的TCR是 $\alpha\beta$ -TCR(来自 $\alpha\beta$ -T细胞)。本领域技术人员知道 $\alpha\beta$ -TCR具有 α 链和 β 链。所述 α 链具有三个互补决定区(CDR)序列,编号为CDR1a、CDR2a和CDR3a。所述 β 链具有三个CDR,编号为CDR1b、CDR2b和CDR3b。本发明的TCR和功能片段将包含 α 链和 β 链(但在一些实施方案中, α 链和 β 链可以缀合在一起,例如作为融合物)。所述CDR3序列对于确定被TCR结合的靶标是最重要的(Thakkar和Bailey-Kellogg,BMC Bioinformatics 2019)。

[0017] 在本发明的一些实施方案中,所述TCR文库包含一个或多个在本文中由其互补决定区(CDR)序列定义的TCR。例如,本发明的TCR文库可以包含一个或多个具有选自以下列表

的CDR3序列的TCR:AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1)、ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO:23)、ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19)、ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20)、ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2)、AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3)、AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6)、CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16)、CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13)、CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO:25)、CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34)、CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO:26)、CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30)、CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22)、CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21)、CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31)、CASSPDSSGANVLT (SEQ ID NO:28)、CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27)、CASSPGEGNQPQHF (SEQ ID NO:33)、CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32)、CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12)、CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11)、CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10)、CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7)、CAVSTNFGNEKLT (SEQ ID NO:17)、CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15)、CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14)、CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5)、CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO:4)、CLVGDEDTGRRALT (SEQ ID NO:9)、CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24)、CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29)、CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8)、SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)、CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151)、CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160)、CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152)、CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161)、CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153)、CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162)、CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154)、CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163)、CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155)、CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164)、CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156)、CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165)、CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157)、CASSQDLGQGSQTQYF (SEQ ID NO:166)、CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158)、CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO:167)、CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159)、CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168)。

[0018] 本发明文库的TCR可以由其CDR3a和CDR3b序列二者定义。例如,在一些实施方案中,所述文库包含一个或多个具有如表1所列CDR3a/CDR3b配对的TCR:

[0019]

TCR	CDR3a	CDR3b
1	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: 1)	SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO: 18)
2	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO: 2)	ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO: 19)
3	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO: 3)	ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO: 20)
4	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO: 4)	CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO: 21)
5	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO: 5)	CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO: 22)
6	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO: 6)	ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO: 23)
7	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO: 7)	CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO: 24)
8	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO: 8)	CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO: 25)
9	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO: 9)	CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO: 26)
10	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO: 10)	CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO: 27)
11	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO: 11)	CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO: 28)
12	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO: 12)	CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO: 29)
13	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO: 13)	CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO: 30)
14	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO: 14)	CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO: 31)
15	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO: 15)	CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO: 32)
16	CAESMGDFNKFYF	CASSPGEGNQPQHF

[0020]

	(SEQ ID NO: 16)	(SEQ ID NO: 33)
17	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO: 17)	CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO: 34)
18	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO: 151)	CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO: 160)
19	CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO: 152)	CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO: 161)
20	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO: 153)	CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO: 162)
21	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO: 154)	CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO: 163)
22	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO: 155)	CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO: 164)
23	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO: 156)	CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO: 165)
24	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO: 157)	CASSQDLGQGSDTQYF (SEQ ID NO: 166)
25	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO: 158)	CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO: 167)
26	CAGWISPQGAQQLVF (SEQ ID NO: 159)	CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO: 168)

[0021] 表1.CDR3a/CDR3b对

[0022] 本发明的TCR可以由若干个CDR序列定义。例如,TCR1可以被定义为包含具有以下CDR的 α 链:

[0023] i) CDR1a:DSSSTY (SEQ ID NO:58);

[0024] ii) CDR2a:IFSNMDM (SEQ ID NO:35);和/或

[0025] iii) CDR3a:AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1);

[0026] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:

[0027] iv) CDR1b:DFQATT (SEQ ID NO:72);

[0028] v) CDR2b:SNEGSKA (SEQ ID NO:47);和/或

[0029] vi) CDR3b:SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)。

[0030] 17个TCR的示例性CDR组呈现于下表2中。

[0031]

TCR, a/b 链	CDR1	CDR2	CDR3
TCR1, α	DSSSTY (SEQ ID NO: 58)	IFSNMDM (SEQ ID NO: 35)	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: 1)
TCR1, β	DFQATT (SEQ ID NO: 72)	SNEGSKA (SEQ ID NO: 47)	SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO: 18)
TCR2, α	TSINN (SEQ ID NO: 59)	IRSNERE (SEQ ID NO: 36)	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO: 2)
TCR2, β	SGHDY (SEQ ID NO: 73)	FNNNVP (SEQ ID NO: 48)	ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO: 19)
TCR3, α	DRGSQS (SEQ ID NO: 60)	IYSNGD (SEQ ID NO: 37)	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO: 3)
TCR3, β	SGHVS	FQNEAQ	ASSSDFGNQPQH

[0032]

	(SEQ ID NO: 74)	(SEQ ID NO: 49)	(SEQ ID NO: 20)
TCR4, α	KTLYG (SEQ ID NO: 61)	LQKGGEE (SEQ ID NO: 38)	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO: 4)
TCR4, β	MDHEN (SEQ ID NO: 75)	SYDVKM (SEQ ID NO: 50)	CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO: 21)
TCR5, α	TSESDYY (SEQ ID NO: 62)	QEAYKQQN (SEQ ID NO: 39)	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO: 5)
TCR5, β	SGHAT (SEQ ID NO: 76)	FQNNGV (SEQ ID NO: 51)	CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO: 22)
TCR6, α	SSVSVY (SEQ ID NO: 63)	YLSGSTLV (SEQ ID NO: 40)	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO: 6)
TCR6, β	SGHNS (SEQ ID NO: 77)	FNNNVP (SEQ ID NO: 48)	ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO: 23)
TCR7, α	TSGFNG (SEQ ID NO: 64)	NVLDGL (SEQ ID NO: 41)	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO: 7)
TCR7, β	DFQATT (SEQ ID NO: 72)	SNEGSKA (SEQ ID NO: 47)	CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO: 24)
TCR8, α	NSASQS (SEQ ID NO: 65)	VYSSGN (SEQ ID NO: 42)	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO: 8)
TCR8, β	MDHEN (SEQ ID NO: 75)	SYDVKM (SEQ ID NO: 50)	CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO: 25)
TCR9, α	NIATNDY (SEQ ID NO: 66)	GYKTK (SEQ ID NO: 43)	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO: 9)
TCR9, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SMNVEV (SEQ ID NO: 52)	CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO: 26)
TCR10, α	SVFSS (SEQ ID NO: 67)	VVTGGEV (SEQ ID NO: 44)	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO: 10)
TCR10, β	LGHNA (SEQ ID NO: 79)	YNFKEQ (SEQ ID NO: 53)	CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO: 27)
TCR11, α	DRGSQS (SEQ ID NO: 60)	IYSNGD (SEQ ID NO: 37)	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO: 11)
TCR11, β	SGHTA (SEQ ID NO: 80)	FQGTGA (SEQ ID NO: 54)	CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO: 28)
TCR12, α	DSVNN (SEQ ID NO: 68)	IPSGT (SEQ ID NO: 45)	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO: 12)
TCR12, β	SQVTM (SEQ ID NO: 81)	ANQGSEA (SEQ ID NO: 55)	CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO: 29)
TCR13, α	SVFSS	VVTGGEV	CAGAGYGGSQGNLIF

[0033]

	(SEQ ID NO: 67)	(SEQ ID NO: 44)	(SEQ ID NO: 13)
TCR13, β	LNHDA (SEQ ID NO: 82)	SQIVND (SEQ ID NO: 56)	CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO: 30)
TCR14, α	TSESDYY (SEQ ID NO: 62)	QEAYKQQN (SEQ ID NO: 39)	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO: 14)
TCR14, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SMNVEV (SEQ ID NO: 52)	CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO: 31)
TCR15, α	VSGLRG (SEQ ID NO: 69)	LYSAGEE (SEQ ID NO: 46)	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO: 15)
TCR15, β	MDHEN (SEQ ID NO: 75)	SYDVKM (SEQ ID NO: 50)	CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO: 32)
TCR16, α	DSSSTY (SEQ ID NO: 58)	IFSNMDM (SEQ ID NO: 35)	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO: 16)
TCR16, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SMNVEV (SEQ ID NO: 52)	CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO: 33)
TCR17, α	DRVSQS (SEQ ID NO: 70)	IYSNGD (SEQ ID NO: 37)	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO: 17)
TCR17, β	SGDLS (SEQ ID NO: 83)	YYNGEE (SEQ ID NO: 57)	CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO: 34)
TCR18, α	DSSSTY (SEQ ID NO: 58)	IFSNMDM (SEQ ID NO: 35)	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO: 151)
TCR18, β	SNHLY (SEQ ID NO: 187)	FYNNEI (SEQ ID NO: 175)	CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO: 160)
TCR19, α	YGGTVN (SEQ ID NO: 181)	YFSGDPLV (SEQ ID NO: 169)	CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO: 152)
TCR19, β	LNHDA (SEQ ID NO: 82)	SQIVND (SEQ ID NO: 56)	CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO: 161)
TCR20, α	DSVNN (SEQ ID NO: 68)	IPSGT (SEQ ID NO: 45)	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO: 153)
TCR20, β	SGHRS (SEQ ID NO: 188)	YFSETQ (SEQ ID NO: 176)	CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO: 162)
TCR21, α	DSAIYN (SEQ ID NO: 182)	IQSSQRE (SEQ ID NO: 170)	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO: 154)
TCR21, β	DFQATT (SEQ ID NO: 72)	SNEGSKA (SEQ ID NO: 47)	CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO: 163)
TCR22, α	TRDTTY (SEQ ID NO: 183)	RNSFDEQN (SEQ ID NO: 171)	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO: 155)
TCR22, β	SEHNR (SEQ ID NO: 189)	FQNEAQ (SEQ ID NO: 49)	CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO: 164)

[0034]

TCR23, α	DSASNY (SEQ ID NO: 184)	IRSNVGE (SEQ ID NO: 172)	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO: 156)
TCR23, β	MNHEY (SEQ ID NO: 78)	SVGAGI (SEQ ID NO: 177)	CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO: 165)
TCR24, α	DSAIYN (SEQ ID NO: 182)	IQSSQRE (SEQ ID NO: 170)	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO: 157)
TCR24, β	LGHDT (SEQ ID NO: 190)	YNNKEL (SEQ ID NO: 178)	CASSQDLGQGSQTQYF (SEQ ID NO: 166)
TCR25, α	TSDQSYG (SEQ ID NO: 185)	QGSYDEQN (SEQ ID NO: 173)	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO: 158)
TCR25, β	LGHNA (SEQ ID NO: 79)	YNFKEQ (SEQ ID NO: 53)	CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO: 167)
TCR26, α	TTLSN (SEQ ID NO: 186)	LVKSGEV (SEQ ID NO: 174)	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO: 159)
TCR26, β	SSHAT (SEQ ID NO: 191)	FNIEAQ (SEQ ID NO: 180)	CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO: 168)

[0035] 表2.TCR 1-26的示例性CDR组

[0036] 在一些实施方案中,所述TCR文库将特别地包含某些特定的TCR。例如,所述文库可以包含TCR12。

[0037] 所述文库可以包含TCR14。

[0038] 所述文库可以包含TCR18。

[0039] 所述文库可以包含TCR26。

[0040] 技术人员将理解结合本文公开的MHC分子的TCR或其功能片段不一定需要具有如本文所述的所有六个CDR。此外,本领域技术人员将理解在不消除结合活性的情况下可以容忍所述CDR序列的一些修饰。

[0041] 例如,已显示TCR1与可替代的CDR1 α 序列DISSTY (SEQ ID NO:71) 一起发挥作用。因此,TCR1可以被定义为包含具有以下CDR的 α 链:[0042] i) CDR1 α :DISSTY (SEQ ID NO:71);[0043] ii) CDR2 α :IFSNMDM (SEQ ID NO:35);和/或[0044] iii) CDR3 α :AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1);[0045] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:[0046] iv) CDR1 β :DFQATT (SEQ ID NO:72);[0047] v) CDR2 β :SNEGSKA (SEQ ID NO:47);和/或[0048] vi) CDR3 β :SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18)。

[0049] 因此,本发明的TCR和功能片段包括本文定义的TCR的变体,其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。

[0050] 本发明的其他示例性TCR包括:

[0051] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:[0052] i) CDR1 α :TSINN (SEQ ID NO:59);

- [0053] ii) CDR2a:IRSNERE (SEQ ID NO:36);和/或
- [0054] iii) CDR3a:ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2);
- [0055] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0056] iv) CDR1b:SGHDY (SEQ ID NO:73);
- [0057] v) CDR2b:FNNNVP (SEQ ID NO:48);和/或
- [0058] vi) CDR3b:ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19),
- [0059] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0060] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0061] i) CDR1a:DRGSQS (SEQ ID NO:60);
- [0062] ii) CDR2a:IYSNGD (SEQ ID NO:37);和/或
- [0063] iii) CDR3a:AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3);
- [0064] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0065] iv) CDR1b:SGHVS (SEQ ID NO:74);
- [0066] v) CDR2b:FQNEAQ (SEQ ID NO:49);和/或
- [0067] vi) CDR3b:ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20),
- [0068] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0069] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0070] i) CDR1a:KTLYG (SEQ ID NO:61);
- [0071] ii) CDR2a:LQKGEE (SEQ ID NO:38);和/或
- [0072] iii) CDR3a:CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO:4);
- [0073] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0074] iv) CDR1b:MDHEN (SEQ ID NO:75);
- [0075] v) CDR2b:SYDVKM (SEQ ID NO:50);和/或
- [0076] vi) CDR3b:CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21),
- [0077] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0078] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0079] i) CDR1a:TSEDYY (SEQ ID NO:62);
- [0080] ii) CDR2a:QEAYKQQN (SEQ ID NO:39);和/或
- [0081] iii) CDR3a:CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5);
- [0082] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0083] iv) CDR1b:SGHAT (SEQ ID NO:76);
- [0084] v) CDR2b:FQNNGV (SEQ ID NO:51);和/或
- [0085] vi) CDR3b:CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22),
- [0086] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0087] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0088] i) CDR1a:SSVSUY (SEQ ID NO:63);
- [0089] ii) CDR2a:YLSGSTLV (SEQ ID NO:40);和/或
- [0090] iii) CDR3a:AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6);
- [0091] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:

- [0092] iv) CDR1b:SGHNS (SEQ ID NO:77) ;
- [0093] v) CDR2b:FNNNVP (SEQ ID NO:48) ;和/或
- [0094] vi) CDR3b:ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO:23) ,
- [0095] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0096] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0097] i) CDR1a:TSGFNG (SEQ ID NO:64) ;
- [0098] ii) CDR2a:NVL DGL (SEQ ID NO:41) ;和/或
- [0099] iii) CDR3a:CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7) ;
- [0100] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0101] iv) CDR1b:DFQATT (SEQ ID NO:72) ;
- [0102] v) CDR2b:SNEGSKA (SEQ ID NO:47) ;和/或
- [0103] vi) CDR3b:CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24) ,
- [0104] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0105] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0106] i) CDR1a:NSASQS (SEQ ID NO:65) ;
- [0107] ii) CDR2a:VYSSGN (SEQ ID NO:42) ;和/或
- [0108] iii) CDR3a:CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8) ;
- [0109] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0110] iv) CDR1b:MDHEN (SEQ ID NO:75) ;
- [0111] v) CDR2b:SYDVKM (SEQ ID NO:50) ;和/或
- [0112] vi) CDR3b:CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO:25) ,
- [0113] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0114] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0115] i) CDR1a:NIATNDY (SEQ ID NO:66) ;
- [0116] ii) CDR2a:GYKTK (SEQ ID NO:43) ;和/或
- [0117] iii) CDR3a:CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9) ;
- [0118] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0119] iv) CDR1b:MNHEY (SEQ ID NO:78) ;
- [0120] v) CDR2b:SMNVEV (SEQ ID NO:52) ;和/或
- [0121] vi) CDR3b:CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO:26) ,
- [0122] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0123] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0124] i) CDR1a:SVFSS (SEQ ID NO:67) ;
- [0125] ii) CDR2a:VVTGGEV (SEQ ID NO:44) ;和/或
- [0126] iii) CDR3a:CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10) ;
- [0127] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0128] iv) CDR1b:LGHNA (SEQ ID NO:79) ;
- [0129] v) CDR2b:YNFKEQ (SEQ ID NO:53) ;和/或
- [0130] vi) CDR3b:CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27) ,

- [0131] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0132] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0133] i) CDR1a:DRGSQS (SEQ ID NO:60);
- [0134] ii) CDR2a:IYSNGD (SEQ ID NO:37);和/或
- [0135] iii) CDR3a:CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11);
- [0136] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0137] iv) CDR1b:SGHTA (SEQ ID NO:80);
- [0138] v) CDR2b:FQGTGA (SEQ ID NO:54);和/或
- [0139] vi) CDR3b:CASSPDSSGANVLTF (SEQ ID NO:28),
- [0140] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0141] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0142] i) CDR1a:DSVNN (SEQ ID NO:68);
- [0143] ii) CDR2a:IPSGT (SEQ ID NO:45);和/或
- [0144] iii) CDR3a:CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12);
- [0145] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0146] iv) CDR1b:SQVTM (SEQ ID NO:81);
- [0147] v) CDR2b:ANQGSEA (SEQ ID NO:55);和/或
- [0148] vi) CDR3b:CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO:29),
- [0149] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0150] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0151] i) CDR1a:SVFSS (SEQ ID NO:67);
- [0152] ii) CDR2a:VVTGGEV (SEQ ID NO:44);和/或
- [0153] iii) CDR3a:CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13);
- [0154] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0155] iv) CDR1b:LNHDA (SEQ ID NO:82);
- [0156] v) CDR2b:SQIVND (SEQ ID NO:56);和/或
- [0157] vi) CDR3b:CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30),
- [0158] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0159] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0160] i) CDR1a:TSEDYY (SEQ ID NO:62);
- [0161] ii) CDR2a:QEAYKQQN (SEQ ID NO:39);和/或
- [0162] iii) CDR3a:CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14);
- [0163] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0164] iv) CDR1b:MNHEY (SEQ ID NO:78);
- [0165] v) CDR2b:SMNVEV (SEQ ID NO:52);和/或
- [0166] vi) CDR3b:CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31),
- [0167] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0168] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0169] i) CDR1a:VSGLRG (SEQ ID NO:69);

- [0170] ii) CDR2a:LYSAGEE (SEQ ID NO:46);和/或
- [0171] iii) CDR3a:CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15);
- [0172] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0173] iv) CDR1b:MDHEN (SEQ ID NO:75);
- [0174] v) CDR2b:SYDVKM (SEQ ID NO:50);和/或
- [0175] vi) CDR3b:CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32),
- [0176] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0177] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0178] i) CDR1a:DSSSTY (SEQ ID NO:58);
- [0179] ii) CDR2a:IFSNMDM (SEQ ID NO:35);和/或
- [0180] iii) CDR3a:CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16);
- [0181] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0182] iv) CDR1b:MNHEY (SEQ ID NO:78);
- [0183] v) CDR2b:SMNVEV (SEQ ID NO:52);和/或
- [0184] vi) CDR3b:CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO:33),
- [0185] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0186] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0187] i) CDR1a:DRVSQS (SEQ ID NO:70);
- [0188] ii) CDR2a:IYSNGD (SEQ ID NO:37);和/或
- [0189] iii) CDR3a:CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17);
- [0190] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0191] iv) CDR1b:SGDLS (SEQ ID NO:83);
- [0192] v) CDR2b:YYNGEE (SEQ ID NO:57);和/或
- [0193] vi) CDR3b:CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34),
- [0194] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0195] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0196] i) CDR1a:DSSSTY (SEQ ID NO:58);
- [0197] ii) CDR2a:IFSNMDM (SEQ ID NO:35);和/或
- [0198] iii) CDR3a:CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151);
- [0199] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0200] iv) CDR1b:SNHLY (SEQ ID NO:187);
- [0201] v) CDR2b:FYNNEI (SEQ ID NO:175);和/或
- [0202] vi) CDR3b:CASASDSDEKLFF (SEQ ID NO:160),
- [0203] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0204] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0205] i) CDR1a:YGGTVN (SEQ ID NO:181);
- [0206] ii) CDR2a:YFSGDPLV (SEQ ID NO:169);和/或
- [0207] iii) CDR3a:CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152);
- [0208] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:

- [0209] iv) CDR1b:LNHDA (SEQ ID NO:82) ;
- [0210] v) CDR2b:SQIVND (SEQ ID NO:56) ;和/或
- [0211] vi) CDR3b:CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161) ,
- [0212] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0213] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0214] i) CDR1a:DSVNN (SEQ ID NO:68) ;
- [0215] ii) CDR2a:IPSGT (SEQ ID NO:45) ;和/或
- [0216] iii) CDR3a:CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153) ;
- [0217] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0218] iv) CDR1b:SGHRS (SEQ ID NO:188) ;
- [0219] v) CDR2b:YFSETQ (SEQ ID NO:176) ;和/或
- [0220] vi) CDR3b:CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162) ,
- [0221] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0222] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0223] i) CDR1a:DSAIYN (SEQ ID NO:182) ;
- [0224] ii) CDR2a:IQSSQRE (SEQ ID NO:170) ;和/或
- [0225] iii) CDR3a:CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154) ;
- [0226] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0227] iv) CDR1b:DFQATT (SEQ ID NO:72) ;
- [0228] v) CDR2b:SNEGSKA (SEQ ID NO:47) ;和/或
- [0229] vi) CDR3b:CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163) ,
- [0230] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0231] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0232] i) CDR1a:TRDTTYY (SEQ ID NO:183) ;
- [0233] ii) CDR2a:RNSFDEQN (SEQ ID NO:171) ;和/或
- [0234] iii) CDR3a:CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155) ;
- [0235] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0236] iv) CDR1b:SEHNR (SEQ ID NO:189) ;
- [0237] v) CDR2b:FQNEAQ (SEQ ID NO:49) ;和/或
- [0238] vi) CDR3b:CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164) ,
- [0239] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0240] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0241] i) CDR1a:DSASNY (SEQ ID NO:184) ;
- [0242] ii) CDR2a:IRSNVGE (SEQ ID NO:172) ;和/或
- [0243] iii) CDR3a:CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156) ;
- [0244] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0245] iv) CDR1b:MNHEY (SEQ ID NO:78) ;
- [0246] v) CDR2b:SVGAGI (SEQ ID NO:177) ;和/或
- [0247] vi) CDR3b:CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165) ,

- [0248] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0249] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0250] i) CDR1a: DSAIYN (SEQ ID NO:182);
- [0251] ii) CDR2a: IQSSQRE (SEQ ID NO:170);和/或
- [0252] iii) CDR3a: CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157);
- [0253] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0254] iv) CDR1b: LGHDT (SEQ ID NO:190);
- [0255] v) CDR2b: YNNKEL (SEQ ID NO:178);和/或
- [0256] vi) CDR3b: CASSQDLGQGSQTQYF (SEQ ID NO:166);
- [0257] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0258] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0259] i) CDR1a: TSDQSYG (SEQ ID NO:185);
- [0260] ii) CDR2a: QGSYDEQN (SEQ ID NO:173);和/或
- [0261] iii) CDR3a: CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158);
- [0262] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0263] iv) CDR1b: LGHNA (SEQ ID NO:79);
- [0264] v) CDR2b: YNFKEQ (SEQ ID NO:53);和/或
- [0265] vi) CDR3b: CASSQRGKGQGEETQYF (SEQ ID NO:167);
- [0266] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0267] TCR或其功能片段,所述TCR或其功能片段包含具有以下CDR的 α 链:
- [0268] i) CDR1a: TTLSN (SEQ ID NO:186);
- [0269] ii) CDR2a: LVKSGEV (SEQ ID NO:174);和/或
- [0270] iii) CDR3a: CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159);
- [0271] 和/或被定义为包含具有以下CDR的 β 链:
- [0272] iv) CDR1b: SSHAT (SEQ ID NO:191);
- [0273] v) CDR2b: FNYEAQ (SEQ ID NO:180);和/或
- [0274] vi) CDR3b: CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168);
- [0275] 任选地其中所述CDR的一个或两个氨基酸残基被另一个氨基酸取代。
- [0276] 在一些实施方案中,本发明的TCR或功能片段是由本文所述的所有六个CDR序列定义的。
- [0277] 在一些实施方案中,本发明的TCR文库包含一组共享特定结构基序的TCR。例如,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR具有作为CDR1a的“DSSSTY”基序(SEQ ID NO:58)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR1a中具有“S_xNN”基序(SEQ ID NO:84)。优选地,S_xNN(SEQ ID NO:84)基序中的“x”代表异亮氨酸或缬氨酸(参见SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、或五个或更多个TCR),每个TCR在CDR1a中具有“SQS”基序(SEQ ID NO:87)。所述SQS基序可以是更长的“DR_xSQS”基序(SEQ ID NO:89)的一部分。优选地,所述DR_xSQS基序中的“x”代表甘氨酸或缬氨酸。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组

TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有作为CDR1a的“TSESDYY”基序 (SEQ ID NO:62)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、或六个或更多个TCR), 每个TCR在CDR1a中具有“SV”基序 (SEQ ID NO:92)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、或三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有作为CDR1a的“SVFSS”基序 (SEQ ID NO:93)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有作为CDR1b的“DFQATT”基序 (SEQ ID NO:94)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、或八个或更多个TCR), 每个TCR在CDR1b中具有“SG”基序 (SEQ ID NO:95)。所述SG (SEQ ID NO:95) 基序可以是更长的“SGH”基序 (SEQ ID NO:96) 的一部分。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、或七个或更多个TCR), 每个TCR在CDR1b中具有“MxHEz”基序 (SEQ ID NO:97)。优选地, 所述MxHEz (SEQ ID NO:97) 基序中的x是天冬酰胺或天冬氨酸 (参见SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99)。优选地, 所述MxHEz (SEQ ID NO:97) 基序中的z是天冬酰胺或酪氨酸 (参见SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:101)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR在CDR1b中具有“GHN”基序 (SEQ ID NO:102)。在一些情况下, 所述SGH (SEQ ID NO:96) 和GHN (SEQ ID NO:102) 基序各自是CDR1b中单个“SGHN”基序 (SEQ ID NO:103) 的一部分。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、或九个或更多个TCR), 每个TCR在CDR2a中具有“SN”基序 (SEQ ID NO:104)。在一些情况下, 所述SN (SEQ ID NO:104) 基序是形成CDR2a的更长的“IFSNMDM”基序 (SEQ ID NO:105) 的一部分。在其他情况下, 所述SN (SEQ ID NO:104) 基序是形成CDR2a的更长的“IYSNGD”基序 (SEQ ID NO:106) 的一部分。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR在CDR2a中具有“GGE”基序 (SEQ ID NO:107)。在一些情况下, 所述GGE基序是形成CDR2a的更长的“VVTGGEV”基序 (SEQ ID NO:108) 的一部分。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR在CDR2a中具有“YK”基序 (SEQ ID NO:109)。在一些情况下, 所述YK是形成CDR2a的更长的“QEAYKQQN”基序 (SEQ ID NO:110) 的一部分。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR在CDR2a中具有“GEE”基序 (SEQ ID NO:111)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有形成CDR2b的“SNEGSKA”基序 (SEQ ID NO:112)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有形成CDR2b的“FNNNVP”基序 (SEQ ID NO:113)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR在CDR2b中具有“FQN”基序 (SEQ ID NO:114)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有形成CDR2b的“SYDVKM”基序 (SEQ ID NO:114)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR), 每个TCR具有形成CDR2b的“SMNVEV”基序 (SEQ ID NO:115)。并且/或者, 所述TCR文库可以包含一组TCR

(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“DNxG”基序(SEQ ID NO:116)。优选地,DNxG(SEQ ID NO:116)中的“x”是酪氨酸。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、或六个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“KLI”基序(SEQ ID NO:118)和/或“KLxF”基序(SEQ ID NO:119)。因此,所述KLI基序可以是更长的“KLIF”基序(SEQ ID NO:121)的一部分。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个、五个或更多个、或六个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“LTF”基序(SEQ ID NO:122)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“AGNMLT”基序(SEQ ID NO:123)。在一些情况下,所述LTF和AGNMLT各自是单个“AGNMLTF”基序(SEQ ID NO:124)的一部分。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“GGKLI”基序(SEQ ID NO:125)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、或十一个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“CAV”基序(SEQ ID NO:126)。所述CAV基序可以是CDR3a中更长的“CAVR”基序(SEQ ID NO:127)的一部分。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“NxRLzF”基序(SEQ ID NO:128)。优选地,NxRLzF中的“x”是精氨酸或丙氨酸(参见SEQ ID NO:129和SEQ ID NO:130)并且NxRLzF中的“z”是甲硫氨酸或丙氨酸(参见SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:132)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3a中具有“GGS”基序(SEQ ID NO:193)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3b中具有“NQPQH”基序(SEQ ID NO:133)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个、十一个或更多个、十二个或更多个、十三个或更多个、十四个或更多个、十五个或更多个、十六个或更多个、十七个或更多个、十八个或更多个、十九个或更多个、二十个或更多个、二十一个或更多个、或二十二个或更多个TCR),每个TCR在CDR3b中具有“ASS”基序(SEQ ID NO:134)。所述ASS基序可以形成CDR3b中更长的“ASSL”基序(SEQ ID NO:135)、“ASSS”基序(SEQ ID NO:136)和/或“CASS”基序(SEQ ID NO:137)的一部分。因此,所述TCR文库可以包含一组TCR,每个TCR在CDR3b中具有“CASSL”基序(SEQ ID NO:138)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3b中具有“EQFF”基序(SEQ ID NO:139)。所述NQPQH基序可以是更长的“GNQPQH”基序(SEQ ID NO:140)的一部分。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、或九个或更多个TCR),每个TCR具有CDR3b中的“QYF”基序(SEQ ID NO:141)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR(五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、或十个或更多个),每个TCR在CDR3b中具有“EQ”基序(SEQ ID NO:142)。所述QYF基序可以是CDR3b中更长的“EQYF”基序(SEQ ID NO:143)和/或“YEQYF”基序(SEQ ID NO:144)的一部分。所述EQ基序可以是更长的“EQF”基序(SEQ ID NO:145)、“NEQF”基序(SEQ ID NO:146)

和/或“NEQFF”基序 (SEQ ID NO:147) 的一部分;或者所述EQ基序可以是CDR3b中更长的“EQY”基序 (SEQ ID NO:148) 和/或“YEQY”基序 (SEQ ID NO:149) 的一部分。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3b中具有“GYTF”基序 (SEQ ID NO:150)。并且/或者,所述TCR文库可以包含一组TCR (两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个TCR),每个TCR在CDR3b中具有“TEAFF”基序 (SEQ ID NO:192)。

[0278] 本发明的文库可以包含多于一组共享本文所述的特定结构基序的TCR。例如,所述TCR文库可以包含两组TCR,其中每组的TCR共享本文所述的特定结构基序。类似地,所述TCR文库可以包含三、四、五或六组TCR,其中每组的TCR共享本文所述的特定结构基序。

[0279] 技术人员将理解具有本文定义的CDR序列的本发明的TCR通常还将与本文所列的一种或多种MHC分子结合。因此,本发明的TCR可以同时由序列和结合特性来定义。例如,本发明文库的TCR可以由 (i) CDR序列和 (ii) 可被特异性结合的MHC分子 (或多个分子) 的特定组合来定义。因此,在一些实施方案中,所述文库包含由表3定义的一个或多个TCR。

[0280] (表3通过其CDR3序列和其MHC限制来定义TCR。本文公开的其他序列信息可以用于定义这些TCR。)

[0281]

TCR	CDR3a/CDR3b	MHC限制
1	AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO: 1) SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO: 18)	HLA-C*0801
2	ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO: 2) ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO: 19)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
3	AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO: 3) ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO: 20)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
4	CGADRGGGKLIF (SEQ ID NO: 4) CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO: 21)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
5	CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO: 5) CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO: 22)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
6	AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO: 6) ASSLSAAEQY (SEQ ID NO: 23)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
7	CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO: 7) CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO: 24)	HLA-B*5801 / HLA-C*0302
8	CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO: 8) CASEMAGGGDNYGYTF (SEQ ID NO: 25)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
9	CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO: 9) CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO: 26)	HLA-B*0706; HLA-B*3915

[0282]

10	CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO: 10) CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO: 27)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
11	CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO: 11) CASSPDSSGANVLTFF (SEQ ID NO: 28)	HLA-A*0201; HLA-A*0203; HLA-A*0206; HLA-A*0207
12	CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO: 12) CSVDMDWGIGGYTF (SEQ ID NO: 29)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
13	CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO: 13) CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO: 30)	HLA-B*4001
14	CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO: 14) CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO: 31)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
15	CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO: 15) CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO: 32)	HLA-B*4040; HLA-C*0822
16	CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO: 16) CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO: 33)	HLA-A*6802; HLA-B*1510
17	CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO: 17) CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO: 34)	HLA-C*0706
18	CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO: 151) CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO: 160)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407
19	CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO: 152) CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO: 161)	HLA-B*4403
20	CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO: 153) CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO: 162)	HLA-A*1101; HLA-A*1102
21	CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO: 154) CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO: 163)	HLA-B*3501; HLA-B*3503

[0283]

22	CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO: 155) CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO: 164)	HLA-B*5502
23	CAACYSGYALNF (SEQ ID NO: 156) CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO: 165)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
24	CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO: 157) CASSQDLGQGSDTQYF (SEQ ID NO: 166)	HLA-C*1202; HLA-C*1203
25	CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO: 158) CASSQRGKGQGDEETQYF (SEQ ID NO: 167)	HLA-B*5801; HLA-C*0302
26	CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO: 159) CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO: 168)	HLA-A*2401; HLA-A*2402; HLA-A*2407

[0284] 表3. TCR/MHC限制

[0285] 技术人员将注意到本发明的一些TCR能够与多于一种MHC单倍型 (MHC分子) 特异性结合。换言之, 本发明的一些TCR“限于”多于一种MHC分子。例如, TCR2、TCR3、TCR4、TCR8、TCR10和TCR11可以各自结合HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206和HLA-A*0207。

[0286] 在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含两个或更多个、三个或更多个、或四个或更多个限于HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206和/或HLA-A*0207的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含五个或更多个限于HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206和/或HLA-A*0207的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含六个或更多个限于HLA-A*0201、HLA-A*0203、HLA-A*0206和/或HLA-A*0207的TCR。

[0287] 在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-A*1101和/或HLA-A*1102的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含两个或更多个限于HLA-A*1101和/或HLA-A*1102的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含三个或更多个限于HLA-A*1101和/或HLA-A*1102的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含四个或更多个限于HLA-A*1101和/或HLA-A*1102的TCR。

[0288] 在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-A*2401、HLA-A*2402和/或HLA-A*2407的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含两个或更多个限于HLA-A*2401、HLA-A*2402和/或HLA-A*2407的TCR。

[0289] 在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-B*5801/HLA-C*0302的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含两个或更多个限于HLA-B*5801/HLA-C*0302的TCR。在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含三个或更多个限于HLA-B*5801/HLA-C*0302的TCR。(HLA-B*5801和HLA-C*0302单倍型总是在个体中一起被发现。)

[0290] 在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-B*0706和/或HLA-B*3915的TCR。

[0291] 在一些实施方案中, 本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-B*3501和/或HLA-

B*3503的TCR。

[0292] 在一些实施方案中,本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-C*1202和/或HLA-C*1203的TCR。在一些实施方案中,本发明的TCR文库包含两个或更多个限于HLA-C*1202和/或HLA-C*1203的TCR。

[0293] 在一些实施方案中,本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-B*4001的TCR。在一些实施方案中,本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-B*4040和/或HLA-C*0822的TCR。在一些实施方案中,本发明的TCR文库包含一个或多个限于HLA-A*6802和/或HLA-B*1510的TCR。

[0294] 本领域技术人员还将理解由本发明文库中存在的CDR序列定义(全部或部分)的TCR的数量优选大于一。因此,所述TCR文库可以包含两个或更多个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。在一些实施方案中,所述文库包含三个或更多个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。在一些实施方案中,所述文库包含四个或更多个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。在一些实施方案中,所述文库包含五个或更多个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。在一些实施方案中,所述文库包含六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、或九个或更多个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。在一些实施方案中,所述文库包含十个或更多个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。在一些实施方案中,所述文库包含多于十个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列,例如11个或更多个、12个或更多个、13个或更多个、14个或更多个、15个或更多个、或16个或更多个、17个或更多个、18个或更多个、19个或更多个、20个或更多个、21个或更多个、22个或更多个、23个或更多个、24个或更多个、25个或所有26个TCR,每个TCR具有本文所列的CDR序列。

[0295] 虽然所述TCR文库包含本文公开的一个或多个TCR,但在一些实施方案中,所述文库可以被定义为排除本文公开的特定TCR。例如,所述TCR文库可以排除TCR1、TCR2、TCR3和/或TCR4(如本文例如在表1和表2中所定义)中的任何一个或所有。例如,本发明的TCR文库可以排除TCR1。本发明的TCR文库可以排除TCR2。本发明的TCR文库可以排除TCR3。本发明的TCR文库可以排除TCR4。本发明的TCR文库可以排除TCR 1和2。本发明的TCR文库可以排除TCR 1和3。本发明的TCR文库可以排除TCR 1和4。本发明的TCR文库可以排除TCR 2和3。本发明的TCR文库可以排除TCR 2和4。本发明的TCR文库可以排除TCR 3和4。本发明的TCR文库可以排除TCR 1、2和3。本发明的TCR文库可以排除TCR 1、2和4。本发明的TCR文库可以排除TCR 2、3和4。本发明的TCR文库可以排除TCR 1、2、3和4。

[0296] 在另一个方面,本发明提供了本文公开的TCR。该TCR可以被认为是“选自”本发明的TCR文库,但其也可以在无关所述文库的情况下被定义。例如,这一方面的TCR可以由一个或多个其CDR序列(例如由其CDR3序列,或由其六个CDR序列中的一些或全部)和/或由其所结合的MHC分子来定义。选自本发明的TCR文库的TCR可以明确地选自如本文公开的TCR的子集,例如,选自本发明的TCR文库的TCR可以排除特定TCR。在一些实施方案中,选自本发明的TCR文库的TCR不包含SEQ ID NO:1或18。在一些实施方案中,选自本发明的TCR文库的TCR不包含SEQ ID NO:2或19。在一些实施方案中,选自本发明的TCR文库的TCR不包含SEQ ID NO:3或20。在一些实施方案中,选自本发明的TCR文库的TCR不包含SEQ ID NO:4或21。在一些实施方案中,选自本发明的TCR文库的TCR不包含SEQ ID NO:5或22。在一些实施方案中,选自本发明的TCR文库的TCR不包含SEQ ID NO:6或23。

[0297] 在另一个方面,本发明提供了一种核酸,所述核酸任选地是分离的,所述核酸编码本发明的TCR的 α 链。相关的方面是一种核酸,所述核酸任选地是分离的,所述核酸编码本发明的TCR的 β 链。在一些实施方案中,所述任选分离的核酸编码 α 链和 β 链二者。在其他实施方案中,所述 α 链和 β 链由两个单独的核酸(可以称为“一对核酸”)编码,并且这些核酸可以彼此结合使用,例如以在表达系统例如细胞中表达本发明的TCR。优选地,所述细胞是真核细胞。在单个核酸编码 α 链和 β 链二者的实施方案中,所述核酸可以包含(a)编码含有可变区和恒定区的TCR α 链的核酸序列;(b)编码含有可变区和恒定区的TCR β 链的核酸序列;以及(c)编码可切割接头的核酸序列,其中序列(c)位于序列(a)与(b)之间的分离的核酸中,并且其中序列(a)、(b)和(c)在相同的阅读框中。在一些实施方案中,所述可切割接头是小核糖核酸病毒2A(P2A)接头。在一些实施方案中,所述TCR α 链的恒定区和/或所述TCR β 链的恒定区另外编码至少一个非天然半胱氨酸残基以在TCR α 链与TCR β 链之间形成二硫键。

[0298] 在另一个方面,本发明提供了包含根据本发明的分离的核酸的载体,其中所述载体选自质粒、二元载体、DNA载体、mRNA载体、逆转录病毒载体、慢病毒载体、基于转座子的载体和人工染色体。

[0299] 在另一个方面,本发明提供了分离的核酸的文库,所述分离的核酸各自编码根据本发明的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码两个或更多个所述公开的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码三个或更多个所述公开的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码四个或更多个所述公开的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码五个或更多个所述公开的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、或九个或更多个所述公开的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码十个或更多个所述公开的TCR。在一些实施方案中,分离的核酸的文库编码多于十个所述公开的TCR,例如11个或更多个、12个或更多个、13个或更多个、14个或更多个、15个或更多个、16个或更多个、17个或更多个、18个或更多个、19个或更多个、20个或更多个、21个或更多个、22个或更多个、23个或更多个、24个或更多个、25个或所有26个分离的核酸。

[0300] 在另一个方面,本发明提供了由根据本发明的分离的核酸或载体编码的分离的多肽。

[0301] 在另一个方面,本发明提供了产生HBV反应性T细胞的体外方法,所述体外方法包括将根据本发明的核酸或载体引入靶细胞中。可以通过任何合适的方法例如电穿孔、转染或转导和/或CRISPR/Cas9型基因编辑技术将所述核酸或载体引入所述细胞中。接受所述核酸或载体的靶细胞可以被称为受体细胞。在一些实施方案中,所述受体细胞是T细胞或T细胞前体。在优选的实施方案中,所述受体细胞是激活的T细胞。可替代地,所述受体细胞可以是例如由WO 2017/171631公开的未激活的(静息)T细胞。所述受体细胞(例如T细胞前体和/或T细胞)可以存在于细胞混合物例如外周血单个核细胞(PBMC)的溶液中。因此,产生HBV反应性T细胞的所述体外方法可以涉及例如经由转染将所述核酸或载体引入PBMC中。所述受体细胞可以已经从目前患有、或患有过HBV感染或肝细胞癌或有风险患上HBV感染或肝细胞癌的患者获得。所述患者可以患有肝炎。在一些实施方案中,所述方法另外包括在适合由所述细胞表达所述分离的核酸或载体的条件下繁殖和/或培养所述细胞。

[0302] 在相关方面,本发明提供了一种任选地分离的细胞,所述细胞通过根据本发明的

产生HBV反应性T细胞的方法获得或可获得。因此,在一个方面,本发明提供了一种表达本文公开的TCR的T细胞。在一些实施方案中,所述T细胞已经从患者样品分离。所述T细胞还可以表达不是来自所述TCR文库的其他内源性TCR。优选地,所述T细胞是CD8⁺T细胞。技术人员将理解本发明的细胞可以用于药物中。

[0303] 在一些方面,本发明提供了选择用于治疗的方法,其中所述方法包括确定所述患者的HLA-A单倍型、HLA-B单倍型和/或HLA-C单倍型,然后选择从本发明的TCR文库选择TCR,其中所述选择的TCR能够特异性地结合由所述患者表达的HLA-A、HLA-B和/或HLA-C分子。换言之,如果所述患者与所述文库中的一个或多个TCR是免疫学上相容的,则选择所述患者进行治疗。确定所述患者的HLA-A单倍型的步骤不需要与从所述文库选择所述TCR的步骤在同一时间或地点或由同一实体执行。在一些实施方案中,所述患者是肝炎患者,例如HBV患者或丁型肝炎(HDV)患者。在一些实施方案中,所述患者目前患有或患有过HBV和/或HDV感染或肝细胞癌或有风险患上HBV和/或HDV感染或肝细胞癌。所述患者可以患有肝炎。所述患者可以已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。所述方法还可以包括检测取自所述患者的样品中的HBV抗原和/或HBV核酸片段的步骤(在从所述TCR文库选择所述TCR之前)。在一些实施方案中,所述患者未接受肝移植。在其他实施方案中,所述患者已经接受或计划接受肝移植,并且所述方法可以进一步包括确定移植的肝脏的HLA-A单倍型、HLA-B单倍型和/或HLA-C单倍型的步骤(在从所述TCR文库选择所述TCR之前)。所述选择的TCR不应结合由所述移植的肝脏表达的HLA,而应结合由所述患者表达的HLA以确保免疫相容性。

[0304] 在一些方面,本发明提供了一种治疗已通过本文所述的选择方法选择的患者的方法。在相关方面,本发明提供了本发明的淋巴细胞(例如T细胞),所述淋巴细胞用于治疗已通过本文所述的选择方法选择的患者的方法中。选择所述患者的步骤不需要与治疗所述患者的步骤在同一时间或地点或由同一实体执行。在其他相关方面,本发明提供了本发明的TCR或本发明的淋巴细胞(例如T细胞)在制造用于治疗已通过本文所述的选择方法选择的患者的药物中的用途。在这些方面,所述治疗包括向所述患者施用表达本发明的TCR的淋巴细胞(例如T细胞)。可以经由静脉内输注施用所述淋巴细胞(例如T细胞)。可以经由肿瘤内输注施用所述淋巴细胞(例如T细胞)。可替代地,可以经由动脉内输注在向肿瘤供应血液的动脉中施用所述淋巴细胞(例如T细胞)。所述淋巴细胞(例如T细胞)可以源自自体淋巴细胞(例如T细胞),所述自体淋巴细胞已经从所述患者收获并且已经例如经由将编码所述TCR的核酸引入所述自体淋巴细胞(例如T细胞)中被修饰为表达本文所述的TCR。在一些实施方案中,所述患者是HBV患者。在一些实施方案中,所述患者目前患有或患有过HBV感染或肝细胞癌或有风险患上HBV感染或肝细胞癌。所述患者可以患有肝炎。在一些实施方案中,所述患者已经被诊断为患有复发性HBV相关HCC。在一些实施方案中,所述患者已经接受或计划接受肝移植。在一些实施方案中,所述患者是HDV患者,任选地同时感染HBV。

[0305] 本发明包括所描述的方面和优选特征的组合,除非明显不允许或明确避免此类组合。

具体实施方式

[0306] 现将参考附图讨论本发明的各方面和实施方案。其他方面和实施方案对于本领域技术人员而言将是清楚的。将本文中提及的所有文献都通过引用并入本文。

[0307] T细胞受体

[0308] T细胞受体 (TCR) 是异二聚体抗原结合分子,其通常包含 α 链和 β 链。在自然界中, α 链和 β 链在T细胞 ($\alpha\beta$ T细胞) 的细胞表面上表达为具有不变CD3链的复合物。包含 γ 和 δ 链的可替代TCR在一部分T细胞 ($\gamma\delta$ T细胞) 上表达。TCR识别 (结合至) 由主要组织相容性复合物 (MHC) 分子呈递的抗原。TCR结构和MHC呈递的抗原的识别详细地描述于例如 Immunobiology, 第5版. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M等人 New York: Garland Science (2001), 第3章和第6章中, 将其通过引用以其整体并入于此。

[0309] TCR α 链和 β 链包含恒定 (C) 区和可变 (V) 区。所述 α 链和 β 链多肽的可变区经由三个互补决定区 (CDR) 与MHC分子结合, 所述三个互补决定区是决定其结合特异性的V区的区域。TCR α 链和 β 链的CDR分别命名为CDR1a-3a和CDR1b-3b。CDR序列决定TCR特异性的能力通过研究来阐明, 所述研究表明TCR特异性可以经由CDR的定向突变改变 (Smith等人, Nature Communications 2014, 将其通过引用以其整体并入本文于此)。最近的研究已表明CDR3对于决定TCR特异性特别重要, 并且具有匹配CDR3序列的TCR可能具有相同的特异性 (Thakkar和Bailey-Kellogg, BMC Bioinformatics 2019, 将其通过引用以其整体并入于此)。

[0310] 在本发明的一些实施方案中, 可以通过参考CDR1a、CDR2a、CDR3a、CDR1b、CDR2b和/或CDR3b来定义TCR、片段或多肽。 α 链和 β 链的可变区还包括CDR之间的框架区。

[0311] 根据本发明的TCR、片段和多肽可以包含一个或多个CDR, 其是本文所述的CDR的变体CDR。变体可以在所述CDR序列中具有一个或两个氨基酸取代。在一些实施方案中, 变体可以在所述CDR序列中具有三个或四个氨基酸取代。

[0312] 本文所述的CDR可以与许多不同的框架区结合使用。TCR α 链和TCR β 链框架区的氨基酸序列是本领域中熟知的, 并且可以是例如参考免疫遗传学 (IMGT) 数据库 (<http://www.imgt.org>) 识别的或是从中检索的。

[0313] 技术人员将理解, 本发明的CDR序列可以被移植到框架区 (CDR在自然状态下不与之缔合) 中以产生新的人工TCR, 其保留了供体TCR的靶标特异性 (如由CDR定义) 和/或对靶标基本上相同的结合亲和力。

[0314] 可溶性TCR

[0315] 在一些实施方案中, 所述TCR是可溶性TCR (sTCR), 其中所述可溶性TCR不包含跨膜结构域和/或胞质结构域。可溶性TCR可以在细菌、真菌、哺乳动物和昆虫细胞中表达。例如, 可溶性TCR可以使用编码TCR α 和 β 链二者的双顺反子载体在人细胞中表达, 所述TCR α 和 β 链没有跨膜结构域和细胞内结构域, 由在小核糖核酸病毒中发现的核糖体跳跃序列2A分离 (Walseng等人2015)。此外, 通过添加半胱氨酸桥或亮氨酸拉链 (LZ) 对可以增加sTCR的链间亲和力。半胱氨酸桥或亮氨酸拉链的使用可以促进原本不会自然配对的 α 和 β 链的配对 (Walseng等人2015)。

[0316] sTCR的优势在于它们可以在结合同源靶标后将其内化至靶细胞中。MHC复合物是组成型内化和回收的, 并且可以利用该机制将sTCR运输到靶细胞内 (Walseng等人2015)。不受理论的约束, 预计可以利用这些sTCR将货物运输到靶细胞中。货物可以与TCR α 和/或 β 链的C或N末端连接。货物的例子包括放射性核素、生物毒素、细胞因子、抗体、抗体Fc片段、病毒颗粒、脂质体、前药和药物 (例如化学治疗剂)。

[0317] 嵌合TCR

[0318] 据报道,可溶性TCR可以融合至嵌合抗原受体(CAR)信号传导尾,从而产生TCR-CAR。所述sTCR可以与CAR构建体的跨膜结构域和信号传导结构域连接,例如与CD28跨膜结构域连接,接着与CD28和CD3 ζ 细胞内结构域的一部分连接。重要的是,当TCR与CAR的跨膜结构域和信号传导结构域组合时,保持了TCR的特异性。在一些实施方案中,这些TCR-CAR可以用于重新引导除T细胞以外的细胞(如NK细胞),这是基于TCR-CAR在不含CD3的NK细胞中保持其特异性的发现(Walseng等人2017)。

[0319] 文库

[0320] 本发明的文库可以采用各种物理形式。最广泛地说,所述文库是TCR序列的集合——并且所述序列可以简单地写在页面上和/或以数字形式存储在计算机可读介质上,所述计算机可读介质最好是非暂时性存储介质。在这种形式中,在选择TCR的步骤之后可以是产生相应核酸序列的步骤,或从第三方制造商获得相应核酸序列的步骤。另外地或可替代地,将所述文库的TCR序列保持为核酸样品、优选DNA样品的集合。每个核酸(其编码所述文库的TCR)优选地储存在其自己的容器中,所述容器将被标记(或以某种方式可识别)以能够识别由核酸样品编码的TCR序列。因此,本发明的文库可以以核酸的形式储存在一组容器中。编码本发明的TCR的核酸可以被配制(例如在病毒或非病毒递送载体中)用于递送至细胞中。因此,所述文库可以以一组载体的形式存在,每个载体在单独的容器中。另外地或可替代地,所述文库可以采取一组T细胞的形式,所述T细胞各自表达本发明的TCR。所述T细胞可以冷冻储存。

[0321] 特异性结合

[0322] 本领域技术人员将理解,在本专利申请的上下文中,TCR与特定靶标“特异性结合”的能力将这种结合与通常称为非特异性的结合或非特异性结合的各种低亲和力蛋白质间相互作用区分开来。TCR的特异性结合通常具有足够高的亲和力以在发生特异性结合时诱导表达TCR的T细胞的免疫反应。因此,TCR的特异性结合可以被认为是免疫有效的结合。本领域技术人员将理解,在本专利申请的上下文中,TCR“特异性结合”特定靶标的能力并不意味着TCR不能特异性结合任何其他靶标。相反,如本文所述,本发明的许多TCR能够与若干种不同的MHC分子特异性地结合,使得可以触发有效的免疫反应。在本专利申请中,这种与多于一种靶标特异性结合的能力可以被称为“乱交”。

[0323] 肽抗原呈递

[0324] 抗原通过抗原呈递细胞(APC)的分子机制被加工成肽,然后其与MHC分子缔合并并在细胞表面上作为肽-MHC复合物呈递。抗原加工、加载和MHC上的呈递详细地描述于例如Immunobiology,第5版.Janeway CA Jr, Travers P, Walport M等人New York:Garland Science (2001),第5章中,将其通过引用以其整体并入于此。

[0325] 本发明特别涉及对HBV有反应性的T细胞。因此,在本发明的实施方案中,TCR、片段、多肽和细胞能够与本文定义的MHC分子结合,从而呈递源自HBV多肽的肽。

[0326] 如本文所用,“HBV多肽”是指源自HBV病毒体或由来自HBV的核酸编码的多肽。来自HBV的核酸可以是源于HBV但已整合至宿主细胞的基因组DNA中的序列。整合的HBV序列可以导致HBV肽或多肽在患者(例如HCC患者)中表达,甚至在最初的HBV感染已经清除后。技术人员可以容易地鉴定整合至宿主细胞(例如人细胞)的基因组中的此类病毒序列。

[0327] 如本文所用,“HBV”是指任何HBV。在一些实施方案中,HBV是血清型adr、adw、ayr或

ayw的HBV。在一些实施方案中,HBV是基因型A、B、C、D、E、F、G、H、I或J的HBV(参见例如Sunbul,World J Gastroenterol (2014) 20 (18):5427-5434)。在特定实施方案中,所述HBV基因型是B或C。

[0328] 如本文所用,“肽”是指通过肽键连接的两个或更多个氨基酸单体的链。在一些实施方案中,肽的长度可以是50个氨基酸或更少。如本文所用,“多肽”是指通过肽键连接的两个或更多个肽的链。

[0329] TCR和细胞疗法(例如T细胞疗法)

[0330] 本发明的TCR可以用于治疗患者中的疾病或病症的方法中。可以用表达来自本发明的TCR文库的TCR、使用本发明的TCR文库的可溶性TCR、或使用本发明的TCR文库形成的嵌合TCR的淋巴细胞(例如T细胞)来治疗患者。还提供了一种使用本发明的TCR来预防疾病或病症的方法。

[0331] 所述免疫疗法的淋巴细胞(例如T细胞)可以来自本领域已知的任何来源。例如,可以在体外从造血干细胞群分化出T细胞,或者可以从受试者获得T细胞。可以从例如外周血单个核细胞(PBMC)、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织和肿瘤获得T细胞。此外,所述T细胞可以源自本领域可获得的一种或多种T细胞系。也可以使用本领域技术人员已知的多种技术中的任一种(如单采术)从收集自受试者的血液单位获得T细胞。此外,预计可以在治疗上使用TCR在其他细胞系(如NK细胞)中的表达。

[0332] 在一些实施方案中,考虑了本发明的TCR在通过过继细胞转移(ACT)治疗/预防疾病/病症的方法中的用途。过继细胞转移通常是指从受试者获得细胞(例如免疫细胞)的过程,通常通过抽取从中分离细胞的血液样品来获得细胞。然后通常对所述细胞进行修饰和/或扩增,随后将其施用至同一受试者(在自体/自身细胞的过继转移的情况下)或不同的受试者(在同种异体细胞的过继转移的情况下)。所述治疗通常旨在为受试者提供具有某些所需特征的细胞群,或增加该受试者中具有此类特征的此类细胞的频率。可以进行过继转移,目的是将细胞或细胞群引入受试者中和/或增加细胞或细胞群在受试者中的频率。可以将T细胞工程化以表达来自本发明的TCR文库的T细胞受体(TCR)。

[0333] 免疫细胞的过继转移描述于例如Kalos和June 2013,Immunity 39(1):49-60以及Davis等人2015,Cancer J.21(6):486-491中,将这两篇文献均通过引用以其整体并入于此。技术人员例如通过参考Dai等人,2016J Nat Cancer Inst 108(7):djv439能够确定用于根据本公开文本将细胞过继转移的适当试剂和程序,将所述文献通过引用以其整体并入。

[0334] 在一些实施方案中,从中分离出所述免疫细胞的受试者是被施用细胞的同一受试者(即,过继转移可以是自体/自身细胞的过继转移)。在一些实施方案中,从中分离出所述免疫细胞的受试者与被施用细胞的受试者是不同的受试者(即,过继转移可以是同种异体细胞的过继转移)。

[0335] 应理解,根据本公开文本产生的细胞群的治疗和预防效用延伸至治疗/预防将从HBV/HDV负荷和/或感染HBV/HDV的细胞的数量/活性的降低中获得治疗或预防益处的任何疾病/病症。

[0336] 所述方法可以有效地减少疾病/病症的发展/进展、减轻疾病/病症的症状或导致

疾病/病症的病理学减轻。所述方法可以有效地预防所述疾病/病症的进展,例如以防止所述疾病/病症的恶化或减缓所述疾病/病症的发展速度。在一些实施方案中,所述方法可以导致所述疾病/病症的改善,例如所述疾病/病症的症状的减轻或所述疾病/病症的严重性/活动性的一些其他相关性的降低。在一些实施方案中,所述方法可以防止所述疾病/病症在后期(例如慢性期或转移)的发展。

[0337] 其他淋巴细胞

[0338] 术语“淋巴细胞”包括T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞和自然杀伤T(NKT)细胞。NK细胞是细胞毒性(细胞毒性的)淋巴细胞类型,其代表固有免疫系统的主要组分。NK细胞排斥被病毒感染的肿瘤和细胞。其通过细胞凋亡或程序性细胞死亡的过程起作用。它们最初被称为“自然杀手”,因为它们不需要激活即可杀伤细胞。NKT细胞是一组异质的T细胞,其共享T细胞和自然杀伤(NK)细胞二者的特性。与传统的T细胞相比,NKT在其离开胸腺时是功能上成熟的,为快速产生细胞因子做好了准备。所公开的TCR文库的TCR可以经由标准分子生物学技术容易地由T细胞或NK细胞和/或NK T细胞表达。

[0339] 受试者

[0340] 根据本文所述的本发明的各方面的受试者可以是任何动物或人。所述受试者优选是哺乳动物,更优选是人。所述受试者可以是非人哺乳动物,但更优选是人。所述受试者可以是雄性或雌性。所述受试者可以是患者。受试者可以已被诊断为患有需要治疗的疾病或病症(例如癌症、感染性疾病或自身免疫性疾病),可以被怀疑患有这种疾病/病症,或可以有风险患有/患上这种疾病/病症。

[0341] 在根据本发明的实施方案中,所述受试者优选地是人受试者。在一些实施方案中,有待于根据本文中本发明的治疗或预防方法治疗的受试者是患有疾病/病症或有风险患有疾病/病症的受试者。在根据本发明的实施方案中,可以根据基于对于这种疾病/病症的某些标记物的表征的方法选择受试者进行治疗。

[0342] 药物组合物

[0343] 本发明的TCR和/或用本发明的TCR转染的T细胞可以与药学上可接受的载体一起提供于药物组合物中。在一些实施方案中,所述TCR可以是可溶性TCR和/或嵌合TCR。术语“药学上可接受的载体”是指用于施用所述治疗剂的载体。所述药物组合物可以是任何合适的形式(取决于所需的对患者的施用方法)。其可以以单位剂量形式提供,通常在密封容器中提供,并且可以作为试剂盒的一部分提供。所述试剂盒可以包含多个所述单位剂型。还提供了包含本发明的TCR的分离的细胞群作为药物组合物。

[0344] ***

[0345] 在前面的描述中、或在以下权利要求中公开的特征,以它们的特定形式或根据用于执行所公开功能的手段,或用于获得所公开结果的方法或过程来表达,视情况而定可以单独地或以这些特征的任何组合用于以其多种形式实现本发明。

[0346] 虽然已经结合上述示例性实施方案描述了本发明,但是当给出本公开文本时,许多等同的修改和变化对于本领域技术人员来说是显而易见的。因此,上述本发明的示例性实施方案被认为是说明性的而非限制性的。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以对所描述的实施方案进行各种改变。

[0347] 为了避免任何疑问,本文提供的任何理论解释都是为了改善读者的理解。发明人

不希望受任何这些理论解释的约束。

[0348] 本文使用的任何章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。

[0349] 在整个说明书中,包括随后的权利要求,除非上下文另有要求,否则词语“包括”和“包含”,以及诸如“其包括”、“包含了”和“包括了”的变化将被理解为暗示包括所述的整体或步骤或一组整体或步骤,但不排除任何其他整体或步骤或其他组整体或步骤。

[0350] 必须指出,如在说明书和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个/一种(a/an)”和“所述(the)”包括复数指示物,除非上下文另外清楚地规定。范围可以在本文中被表述为从约一个特定值和/或至约另一个特定值。当表达这样的范围时,另一个实施方案包括从一个具体值和/或到另一个具体值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表达为近似值时,将理解所述具体值形成另一个实施方案。关于数值的术语“约”是任选的,并且意指例如,+/-10%。

[0351] 本发明的编号实施方案

[0352] 1. 一种T细胞受体(TCR)文库,其中所述文库包含一个或多个具有选自以下列表的CDR3a/CDR3b配对的TCR:

[0353] CDR3a:AETLDNYGQNFV (SEQ ID NO:1)

[0354] 和CDR3b:SAVDRDEPFHSNQPQH (SEQ ID NO:18);

[0355] CDR3a:ATWLSGSARQLTF (SEQ ID NO:2)

[0356] 和CDR3b:ASSNRASSYNEQF (SEQ ID NO:19);

[0357] CDR3a:AVNLYAGNMLT (SEQ ID NO:3)

[0358] 和CDR3b:ASSSDFGNQPQH (SEQ ID NO:20);

[0359] CDR3a:CGADRGKKLIF (SEQ ID NO:4)

[0360] 和CDR3b:CASSLFKGADTQYF (SEQ ID NO:21);

[0361] CDR3a:CAYRSGLNNDMRF (SEQ ID NO:5)

[0362] 和CDR3b:CASSLELAGPWGNEQFF (SEQ ID NO:22);

[0363] CDR3a:AVSDNQGGKLI (SEQ ID NO:6)

[0364] 和CDR3b:ASSLSAAYEQY (SEQ ID NO:23);

[0365] CDR3a:CAVRYNNARLMF (SEQ ID NO:7)

[0366] 和CDR3b:CSAPAGMGYEQYF (SEQ ID NO:24);

[0367] CDR3a:CVVNGVDSSYKLIF (SEQ ID NO:8)

[0368] 和CDR3b:CASEMAGGDNYGTYF (SEQ ID NO:25);

[0369] CDR3a:CLVGDEDTGRRALTF (SEQ ID NO:9)

[0370] 和CDR3b:CASSFSGKASYEQYF (SEQ ID NO:26);

[0371] CDR3a:CAVRDQTGANNLFF (SEQ ID NO:10)

[0372] 和CDR3b:CASSPEPTSGSFNEQFF (SEQ ID NO:27);

[0373] CDR3a:CAVNMVAGNMLTF (SEQ ID NO:11)

[0374] 和CDR3b:CASSPDSSGANVLTFF (SEQ ID NO:28);

[0375] CDR3a:CAVDGNNRLAF (SEQ ID NO:12)

[0376] 和CDR3b:CSVMDWIGGYTF (SEQ ID NO:29);

[0377] CDR3a:CAGAGYGGSQGNLIF (SEQ ID NO:13)

- [0378] 和CDR3b:CASSIAGGAEQYF (SEQ ID NO:30) ;
- [0379] CDR3a:CAYIGNAGNMLTF (SEQ ID NO:14)
- [0380] 和CDR3b:CASSLSYRGLGEQFF (SEQ ID NO:31) ;
- [0381] CDR3a:CAVYHTGFQKLVF (SEQ ID NO:15)
- [0382] 和CDR3b:CASSSRQGGTYEQYF (SEQ ID NO:32) ;
- [0383] CDR3a:CAESMGDFNKFYF (SEQ ID NO:16)
- [0384] 和CDR3b:CASSPGEGNQPHF (SEQ ID NO:33) ;
- [0385] CDR3a:CAVSTNFGNEKLTF (SEQ ID NO:17)
- [0386] 和CDR3b:CASSASLADNTGELFF (SEQ ID NO:34) ;
- [0387] CDR3a:CAESTGGSYIPTF (SEQ ID NO:151)
- [0388] 和CDR3b:CASASDSDDEKLFF (SEQ ID NO:160) ;
- [0389] CDR3a:CAVNAPGGYNKLIF (SEQ ID NO:152)
- [0390] 和CDR3b:CASSISQGGYGYTF (SEQ ID NO:161) ;
- [0391] CDR3a:CAVERPTGGYNKLIF (SEQ ID NO:153)
- [0392] 和CDR3b:CASSPGTDYEQYF (SEQ ID NO:162) ;
- [0393] CDR3a:CAVEDYGQNFVF (SEQ ID NO:154)
- [0394] 和CDR3b:CSARDLSGRSLDTQYF (SEQ ID NO:163) ;
- [0395] CDR3a:CALSDSSGGSYIPTF (SEQ ID NO:155)
- [0396] 和CDR3b:CASSLGRQTNTEAFF (SEQ ID NO:164) ;
- [0397] CDR3a:CAACYSGYALNF (SEQ ID NO:156)
- [0398] 和CDR3b:CASSYRPKLDTEAFF (SEQ ID NO:165) ;
- [0399] CDR3a:CAVVTNDYKLSF (SEQ ID NO:157)
- [0400] 和CDR3b:CASSQDLGQGSQTQYF (SEQ ID NO:166) ;
- [0401] CDR3a:CAMRSFAQAGTALIF (SEQ ID NO:158)
- [0402] 和CDR3b:CASSQRGKGQDEETQYF (SEQ ID NO:167) ;
- [0403] CDR3a:CAGWISPQGAQKLVF (SEQ ID NO:159)
- [0404] 和CDR3b:CASSLSTNTEAFF (SEQ ID NO:168) ;
- [0405] 和/或其中所述TCR文库包含一个或多个具有对应于以上列表中所示的配对组的CDR3a和CDR3b序列的TCR,其中一个或两个氨基酸被另一个氨基酸替代。
- [0406] 2. 根据实施方案1所述的TCR文库,其中所述文库包含一个或多个具有如表3所示的所述CDR3a和CDR3b序列以及所述MHC限制的TCR,或者其中所述文库包含一个或多个具有所述MHC限制和对应于如表3所示的所述CDR的CDR序列的TCR,其中所述TCR的一个或两个氨基酸被另一个氨基酸替代。
- [0407] 3. 根据实施方案1或2所述的TCR文库,其中所述TCR文库包含一个或多个限于属于亚型HLA-A*02、HLA-A*11、HLA-A*68或HLA-A*24的HLA-A分子的TCR;和/或
- [0408] 其中所述TCR文库包含一个或多个限于属于亚型HLA-B*07、HLA-B*15、HLA-B*39、HLA-B*40、HLA-B*58、HLA-B*44、HLA-B*35、HLA-B*55的HLA-B分子的TCR;和/或
- [0409] 其中所述TCR文库包含一个或多个限于属于亚型HLA-C*03、HLA-C*07、HLA-C*08或HLA-C*12的HLA-C分子的TCR。

[0410] 4. 根据实施方案1-3中任一项所述的TCR文库,其中所述TCR文库包含一个或多个具有包含选自以下列表的氨基酸基序的CDR3a序列的TCR:DNYG (SEQ ID NO:117)、KLI (SEQ ID NO:118)、LTF (SEQ ID NO:122)、AGNMLT (SEQ ID NO:123)、GGKLI (SEQ ID NO:125)、CAV (SEQ ID NO:126)、GGS (SEQ ID NO:193) 和NxRLzF (SEQ ID NO:128),其中NxRLzF (SEQ ID NO:128) 中的x是精氨酸(R)或丙氨酸(A),并且NxRLzF (SEQ ID NO:128) 中的z是甲硫氨酸(M)或丙氨酸(A);

[0411] 和/或其中所述TCR文库包含一个或多个具有包含选自以下列表的氨基酸基序的CDR3b序列的TCR:NQPQH (SEQ ID NO:133)、ASS (SEQ ID NO:134)、EQFF (SEQ ID NO:139)、QYF (SEQ ID NO:141)、EQ (SEQ ID NO:142)、GYTF (SEQ ID NO:150) 和TEAFF (SEQ ID NO:192)。

[0412] 5. 根据前述实施方案中任一项所述的TCR文库,其中所述文库包含两个或更多个选自表2的TCR,或其中所述文库包含两个或更多个具有对应于表2所示的TCR的CDR的CDR序列的TCR,其中如所述表中所示的TCR的CDR的一个或两个氨基酸可以被所述文库的TCR中的另一个氨基酸替代。

[0413] 6. 根据实施方案5所述的TCR文库,其中所述TCR文库包含一个或多个具有包含选自以下列表的氨基酸基序的CDR1a序列的TCR:DSSSTY (SEQ ID NO:58)、SQS (SEQ ID NO:87)、TSESDYY (SEQ ID NO:62)、SVFSS (SEQ ID NO:67) 和SxNN (SEQ ID NO:84),其中SxNN (SEQ ID NO:84) 中的x是异亮氨酸(I)或缬氨酸(V);

[0414] 和/或其中所述TCR文库包含一个或多个具有包含选自以下列表的氨基酸基序的CDR1b序列的TCR:DFQATT (SEQ ID NO:72)、SG (SEQ ID NO:95)、GHN (SEQ ID NO:102) 和MxHEz (SEQ ID NO:97),其中MxHEz (SEQ ID NO:97) 中的x是天冬酰胺(N)或天冬氨酸(D)并且其中MxHEz (SEQ ID NO:97) 中的z是天冬酰胺(N)或酪氨酸(Y);

[0415] 和/或其中所述TCR文库包含一个或多个具有包含选自以下列表的氨基酸基序的CDR2a序列的TCR:SN (SEQ ID NO:104)、GGE (SEQ ID NO:107)、YK (SEQ ID NO:109) 和GEE (SEQ ID NO:111);

[0416] 和/或其中所述TCR文库包含一个或多个具有包含选自以下列表的氨基酸基序的CDR2b序列的TCR:SNEGSKA (SEQ ID NO:47)、FNNVP (SEQ ID NO:48)、FQN (SEQ ID NO:179)、SYDVKM (SEQ ID NO:50) 和SMNVEV (SEQ ID NO:52)。

[0417] 7. 一种选自根据前述实施方案中任一项所述的TCR文库的TCR。

[0418] 8. 一种编码根据实施方案7所述的TCR的 α 和/或 β 链的分离的核酸。

[0419] 9. 根据实施方案8所述的分离的核酸,其中所述核酸编码所述 α 和 β 链二者。

[0420] 10. 根据实施方案9所述的分离的核酸,其中所述核酸包含:

[0421] (a) 编码包含可变区和恒定区的TCR α 链的核酸序列;

[0422] (b) 编码包含可变区和恒定区的TCR β 链的核酸序列;以及

[0423] (c) 编码可切割接头的核酸序列,

[0424] 其中序列(c)位于所述分离的核酸中在序列(a)与(b)之间,并且其中序列(a)、(b)和(c)在相同的阅读框中。

[0425] 11. 一对各自根据实施方案8所述的分离的核酸,其中所述对的第一成员编码所述 α 链并且其中所述对的第二成员编码所述 β 链。

- [0426] 12.一种包含根据实施方案8-11中任一项所述的一种或多种核酸的载体。
- [0427] 13.一种根据实施方案8-11所述的分离的核酸的文库或根据实施方案12所述的载体的文库,其中核酸或载体的所述文库编码根据实施方案1-6中任一项所述的TCR文库。
- [0428] 14.一种产生能够参与针对HBV感染的细胞、HBV/HDV共感染的细胞和/或针对表达HBV抗原的转化的细胞的免疫反应的T细胞的方法,所述方法包括将根据实施方案8-11中任一项所述的核酸或根据实施方案12所述的载体引入受体T细胞或T细胞前体中,然后使所述受体T细胞或T细胞前体繁殖。
- [0429] 15.根据实施方案14所述的方法,其中受体T细胞或T细胞前体已经从目前患有、或患有过、或有风险患上HBV感染、HDV感染和/或肝细胞癌的患者获得。
- [0430] 16.根据实施方案15所述的方法,其中将所述核酸或载体通过电穿孔引入所述受体T细胞或T细胞前体中。
- [0431] 17.根据实施方案15或16所述的方法,其中所述受体T细胞是激活的T细胞。
- [0432] 18.一种选择用于治疗的患者方法,其中所述方法包括确定所述患者的HLA-A单倍型、HLA-B单倍型和/或HLA-C单倍型,然后从根据实施方案1-6中任一项所述的TCR文库选择TCR,其中所述选择的TCR限于由所述患者表达的HLA-A、HLA-B和/或HLA-C分子。
- [0433] 19.根据实施方案18所述的方法,其中所述患者目前患有、或患有过、或有风险患上HBV感染、HDV感染和/或肝细胞癌。
- [0434] 20.根据实施方案18或实施方案19所述的方法,其中所述方法进一步包括在从所述TCR文库选择所述TCR之前检测取自所述患者的样品中的HBV抗原和/或HBV核酸片段。
- [0435] 21.根据实施方案18-20中任一项所述的方法,其中所述患者尚未接受肝移植。
- [0436] 22.根据实施方案18-20中任一项所述的方法,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。
- [0437] 23.根据实施方案22所述的方法,其中所述方法进一步包括确定所述移植的肝脏的HLA-A单倍型、HLA-B单倍型和/或HLA-C单倍型。
- [0438] 24.一种治疗已通过根据实施方案18-23中任一项所述的方法选择的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用表达所述选择的TCR的T细胞。
- [0439] 25.根据实施方案24所述的方法,其中经由静脉内输注施用所述T细胞。
- [0440] 26.根据实施方案24所述的方法,其中经由肿瘤内注射施用所述T细胞。
- [0441] 27.根据实施方案24所述的方法,其中经由动脉内注射施用所述T细胞。
- [0442] 28.根据实施方案24-27中任一项所述的方法,其中已经通过将根据实施方案8-11中任一项所述的核酸或根据实施方案12所述的载体引入已从所述患者收获的自体T细胞中产生表达选自所述文库的TCR的T细胞。
- [0443] 29.根据实施方案24-28中任一项所述的方法,其中所述患者已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。
- [0444] 30.根据实施方案24-29中任一项所述的方法,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。
- [0445] 31.一种表达来自根据实施方案1-6中任一项所述的TCR文库的TCR的T细胞。
- [0446] 32.根据实施方案31所述的T细胞,其中所述T细胞还表达不是来自所述TCR文库的其他内源性TCR。

- [0447] 33. 根据实施方案31或实施方案32所述的T细胞,其中所述T细胞是CD8⁺T细胞。
- [0448] 34. 根据实施方案31-33中任一项所述的T细胞,所述T细胞用于药物中。
- [0449] 35. 根据实施方案31-33中任一项所述的T细胞,所述T细胞用于治疗已通过根据实施方案18-23中任一项所述的方法选择的患者的方法中,所述方法包括将所述T细胞施用至所述患者。
- [0450] 36. 根据实施方案35所述的用于所述用途的T细胞,其中经由静脉内输注施用所述T细胞。
- [0451] 37. 根据实施方案35或实施方案36所述的用于所述用途的T细胞,其中已通过将根据实施方案8-11中任一项所述的核酸或根据实施方案12所述的载体引入已从所述患者收获的自体T细胞中产生所述T细胞。
- [0452] 38. 根据实施方案35-37中任一项所述的用于所述用途的T细胞,其中所述患者已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。
- [0453] 39. 根据实施方案35-38中任一项所述的用于所述用途的T细胞,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。
- [0454] 40. 根据实施方案31-33中任一项所述的T细胞在制造用于治疗已通过根据实施方案18-23中任一项所述的方法选择的患者的药物中的用途。
- [0455] 41. 根据实施方案7所述的TCR在制造用于治疗已通过根据实施方案18-23中任一项所述的方法选择的患者的药物中的用途。
- [0456] 42. 根据实施方案40所述的用途,其中将所述T细胞经由静脉内输注施用至所述患者。
- [0457] 43. 根据实施方案40或实施方案42所述的用途,其中已通过将根据实施方案8-11中任一项所述的核酸或根据实施方案12所述的载体引入已从所述患者收获的自体T细胞中产生所述T细胞。
- [0458] 44. 根据实施方案40-43中任一项所述的用途,其中所述患者已被诊断为患有复发性HBV相关HCC。
- [0459] 45. 根据实施方案40-44中任一项所述的用途,其中所述患者已经接受或计划接受肝移植。
- [0460] 本发明的序列
- [0461] 本发明可以包括一个或多个包含一种或多种本文所述的(例如表4所示的)序列的TCR:

[0462]

序列标识符 (SEQ ID NO)	序列类型	氨基酸序列
1	TCR CDR3a	AETLDNYGQNFV
2	TCR CDR3a	ATWLSGSARQLTF
3	TCR CDR3a	AVNLYAGNMLT
4	TCR CDR3a	CGADRGGGKLIF
5	TCR CDR3a	CAYRSGLNNDMRF
6	TCR CDR3a	AVSDNQGGKLI
7	TCR CDR3a	CAVRYNNARLMF
8	TCR CDR3a	CVVNGVDSSYKLIF
9	TCR CDR3a	CLVGDEDTGRRALTF
10	TCR CDR3a	CAVRDQTGANNLFF
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	CASSLFKGADTQYF
22	TCR CDR3b	CASSLELAGPWGNEQFF
23	TCR CDR3b	ASSLSAAYEQY
24	TCR CDR3b	CSAPAGMGYEQYF
25	TCR CDR3b	CASEMAGGGDNYGYTF
26	TCR CDR3b	CASSFSGKASYEQYF
27	TCR CDR3b	CASSPEPTSGSFNEQFF
28	TCR CDR3b	CASSPDSSGANVLTF
29	TCR CDR3b	CSVDMDWGIGGYTF
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	LQKGGE
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

[0463]

49	TCR CDR2b	FQNEAQ
50	TCR CDR2b	SYDVKM
51	TCR CDR2b	FQNNGV
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基序	S _x NN (x是任何氨基酸残基)
85	TCR基序	SINN
86	TCR基序	SVNN
87	TCR基序	SQS
89	TCR基序	DR _x SQS (x是任何氨基酸残基)
90	TCR基序	DRGSQS
91	TCR基序	DRVSQS
92	TCR基序	SV
93	TCR基序	SVFSS
94	TCR基序	DFQATT
95	TCR基序	SG
96	TCR基序	SGH
97	TCR基序	M _x HE _z (x和z独立地是任何氨基酸残基)

[0464]

98	TCR基序	MNHEz (z是任何氨基酸残基)
99	TCR基序	MDHEz (z是任何氨基酸残基)
100	TCR基序	MxHEN (x是任何氨基酸残基)
101	TCR基序	MxHEY (x是任何氨基酸残基)
102	TCR基序	GHN
103	TCR基序	SGHN
104	TCR基序	SN
105	TCR基序	IFSNMDM
106	TCR基序	IYSNGD
107	TCR基序	GGE
108	TCR基序	VVTGGEV
109	TCR基序	YK
110	TCR基序	QEAYKQQN
111	TCR基序	GEE
112	TCR基序	SNEGSKA
113	TCR基序	FNNNVP
114	TCR基序	SYDVKM
115	TCR基序	SMNVEV
116	TCR基序	DNxG (x是任何氨基酸残基)
117	TCR基序	DNYG
118	TCR基序	KLI
119	TCR基序	KLxF (x是任何氨基酸残基)
120	TCR基序	KLxF
121	TCR基序	KLIF
122	TCR基序	LTF
123	TCR基序	AGNMLT
124	TCR基序	AGNMLTF
125	TCR基序	GKKLI
126	TCR基序	CAV
127	TCR基序	CAVR
128	TCR基序	NxRLzF (x和z独立地是任何氨基酸残基)
129	TCR基序	NRRLzF (z独立地是任何氨基酸残基)
130	TCR基序	NARLzF (z独立地是任何氨基酸残基)
131	TCR基序	NxRLMF (x独立地是任何氨基酸残基)
132	TCR基序	NxRLAF (x独立地是任何氨基酸残基)
133	TCR基序	NQPQH
134	TCR基序	ASS
135	TCR基序	ASSL
136	TCR基序	ASSS
137	TCR基序	CASS
138	TCR基序	CASSL
139	TCR基序	EQFF
140	TCR基序	GNQPQH
141	TCR基序	QYF

[0465]

142	TCR基序	EQ
143	TCR基序	EQYF
144	TCR基序	YEQYF
145	TCR基序	EQF
146	TCR基序	NEQF
147	TCR基序	NEQFF
148	TCR基序	EQY
149	TCR基序	YEQY
150	TCR基序	GYTF
151	TCR CDR3a	CAESTGGSYIPTF
152	TCR CDR3a	CAVNAPGGYNKLIF
153	TCR CDR3a	CAVERPTGGYNKLIF
154	TCR CDR3a	CAVEDYGQNFVF
155	TCR CDR3a	CALSDSSGGSYIPTF
156	TCR CDR3a	CAACYSGYALNF
157	TCR CDR3a	CAVVTNDYKLSF
158	TCR CDR3a	CAMRSFAQAGTALIF
159	TCR CDR3a	CAGWISPQGAQKLVF
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	CASSQRGKGQGDEETQYF
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基序	FQN
180	TCR CDR2b	FNIEAQ
181	TCR CDR1a	YGGTVN
182	TCR CDR1a	DSAIYN
183	TCR CDR1a	TRDTTYY
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

[0466]	191	TCR CDR1b	SSHAT
	192	TCR基序	TEAFF
	193	TCR基序	GGs

[0467] 表4. 本发明的序列

[0468] 实施例

[0469] PBMC的体外刺激

[0470] 经由改编自Tan AT等人2008J Virol 82(22):10986-10997的方案,使用源自HBV的抗原扩增外周血单个核细胞(PBMC),将所述文献通过引用以其整体特别并入于此。

[0471] 所述过程概述如下。用HBV来源的抗原刺激PBMC的等分试样。然后将刺激的PBMC洗涤并在存在IL-2的情况下与未刺激的PBMC共培养以扩增靶标特异性T细胞。从用植物血凝素(PHA)、IL-2、IL-7和IL-15刺激的另外的PBMC样品产生PHA胚细胞(抗原呈递细胞)。将PHA胚细胞用HBV抗原进行脉冲然后进行辐照。然后将刺激的、扩增的PBMC与辐照的PHA胚细胞和辐照的血沉棕黄层来源的PBMC饲养细胞一起孵育。

[0472] 鉴定T细胞反应者

[0473] 使用HBV来源的抗原,如前所述(Boni C 2007J Virol 81(8):4215-4225,将其通过引用以其整体特别并入于此)进行IFN- γ 酶联免疫斑点(ELISPOT)测定。使用上述扩增的PBMC或使用扩增10天的短期HBV特异性多克隆T细胞系在IFN- γ ELISPOT测定中分析HBV特异性T细胞应答。简言之,将96孔板(Multiscreen-HTS;Millipore,马萨诸塞州比勒利卡)在4°C下用5 μ g/ml捕获小鼠抗人IFN- γ mAb(1DIK;Mabtech,瑞典)包被过夜。将板用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤并在室温下用补充有10%热灭活胎牛血清的AIM-V封闭30min。将孔用上述扩增的PBMC或使用短期HBV特异性多克隆T细胞系接种,然后在存在或不存在HBV来源的抗原的情况下孵育。然后使用抗人IFN- γ mAb(7B6-1;Mabtech,瑞典)、链霉亲和素缀合的碱性磷酸酶(Mabtech,瑞典)和5-溴-4-氯-3-吡啶基磷酸盐-氯化硝基四氮唑蓝[BCIP-NBT]底物(KPL,马里兰州盖瑟斯堡)测定IFN- γ 水平。产生IFN- γ 的细胞的数量以每1 $\times 10^5$ 个细胞的斑点形成单位(SFU)表示。通过从刺激的样品中减去未刺激的对照值来计算特异性IFN- γ 分泌细胞的数量。阳性对照由用乙酸佛波醇肉豆蔻酸酯(10ng/ml)和离子霉素(100ng/ml)刺激的PBMC组成。

[0474] 评估特异性

[0475] 使用IFN- γ 细胞内细胞因子染色(ICS)再次确认每个阳性ELISPOT应答。简言之,体外扩增的PBMC在存在布雷非德菌素A的情况下用装载有HBV抗原的PHA胚细胞刺激过夜。然后用标记的抗CD8对细胞进行染色,之后进行洗涤、固定、透性化处理并通过流式细胞术分析IFN γ 产生。为了评估体外扩增的PBMC的细胞毒性能力,使用CD107a评估了它们的脱粒活性。简言之,在存在布雷非德菌素A和CD107a抗体的情况下,将体外扩增的PBMC用HBV抗原刺激5h。然后洗涤细胞并用抗CD8抗体标记,然后通过流式细胞术分析CD8⁺CD107a⁺阳性应答。

[0476] 确定应答肽的HLA限制

[0477] 测试的PBMC是通过BGI(中国香港)分型的HLA。将短期HBV特异性T细胞系与一组用HBV抗原脉冲的经EB病毒(EBV)转化的B细胞(其具有一个或多个匹配PBMC的HLA I类等位基因的HLA I类等位基因)共培养。通过流式细胞术对表达IFN- γ 和CD107a的CD8⁺细胞进行定

量。CD8+T细胞的HLA限制通过一种或多种应答性EBV转化的B细胞系指示。CD8+T细胞的TCR α 和 β 链序列基本上如通过Banu等人,2004所述来确定。

[0478] 工程化HBV特异性TCR重定向的T细胞

[0479] 通过Ficoll密度梯度离心分离来自患者的外周血单个核细胞(PBMC)并冷冻保存PBMC。根据输注时间表,将冷冻的PBMC在第-9天解冻,接着用在补充有5%CTS血清替代品(Invitrogen)的细胞治疗级AIM-V(Invitrogen)中的600IU/mL GMP级IL-2(Miltenyi)和50ng/mL GMP级OKT-3(Miltenyi)激活8天。然后根据制造商推荐的方案,使用AgilePulse Max系统(BTX)用编码选择的HBV特异性TCR的mRNA将激活的T细胞电穿孔。在电穿孔后,在37°C和5%CO₂下,将细胞在AIM-V+5%CTS血清替代品+100IU/mL IL-2中静置过夜。然后进行质量控制实验以表征工程化T细胞的HBV特异性TCR表达水平和功能。通过用适当的TCR-V β 抗体(Beckman Coulter)和抗CD8抗体染色来量化电穿孔效率。为了表征TCR T细胞功能,将表达适当HLA分子的EBV B细胞首先在37°C下用HBV抗原脉冲1小时。然后将TCR T细胞与脉冲的EBV B细胞在存在2 μ g/mL布雷非德菌素A的情况下共培养过夜,然后用抗CD8和抗IFN- γ 抗体进行细胞内染色。为了表征TCR T细胞的细胞毒性能力,如上所述使用5h CD107a测定评估脱粒活性。此外,评估了TCR T细胞裂解表达HBV抗原的肝细胞样细胞系的能力。简言之,通过在xCELLigence E-Plates中接种表达HBV抗原的肝细胞样细胞系16-18h进行xCELLigence实时细胞毒性测定,然后以不同的效应物:靶标比率添加TCR T细胞,并跨越3-5天持续监测阻抗。

[0480]

TCR #	测试的MHC限制	IFNg+应答
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	++++

[0481]

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	++++

[0482] 表5:本发明的文库的TCR的功能应答

[0483]

TCR #	测试的MHC限制	IFN γ +应答
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	-

[0484] 表6:其他TCR的功能应答

[0485] 输注HBV特异性TCR重定向的T细胞

[0486] 根据研究受试者的体重、总活细胞中CD8⁺TCR-V β ⁺细胞的频率以及基于临床方案分配的特定剂量水平来计算HBV特异性TCR T细胞。将细胞重悬浮于5%Albutein (Grifols, 西班牙巴塞罗那) 中, 并作为总体积为60mL的单次静脉内输注液给予。

[0487] 成功的T细胞免疫疗法

[0488] 本发明人已经证明了从肝移植患者有效产生HBV特异性TCR T细胞, 并证明了使用自体HBV特异性TCR T细胞进行免疫疗法的安全性和有效性 (Tan等人, 2019)。特别地, 发现

可溶性肿瘤标记物AFP的水平在使用T细胞免疫疗法治疗期间下降,所述T细胞免疫疗法使用瞬时表达针对免疫相容性而选择的TCR的自体T细胞。通过电穿孔实现了选择的TCR的T细胞表达。大部分肺转移大小缩小,其中有一个完全消失且没有复发。(接受较少剂量且患有晚期癌症并伴有骨转移的第二名患者没有反应并退出研究。)

[0489] 这证明了本发明提供的“个性化治疗”的效用。本发明的一个关键创造性贡献是提供了广泛范围的特征化TCR,所述TCR使得此类个性化治疗可用于具有非常多样化的HLA单倍型的广泛受试者群体。

[0490] 对于肝移植后复发性HBV相关HCC的给药

[0491] 主要目的是评估HBV特异性TCR T细胞在肝移植后患有复发性HBV相关HCC的受试者中的安全性和耐受性。在第一个28天治疗周期的第1天、第8天、第15天和第22天将细胞作为静脉内输注液给予,然后在重复的56天周期的第1天、第15天、第29天和第43天每2周给药一次。每个周期之间将有21天的治疗休息时间。在第一个周期中每周递增剂量为 1×10^4 kg、 1×10^5 kg、 1×10^6 kg、 5×10^6 kg ($\pm 25\%$) TCR T细胞。如果在第一个周期中剂量被充分耐受,则受试者将在每2周的给药周期中接受 5×10^6 /kg ($\pm 25\%$) TCR T细胞的剂量,直到疾病进展、不可接受的毒性或中止治疗的其他原因。

[0492] 参考文献

[0493] 上面引用了许多出版物,以便更全面地描述和公开本发明以及本发明所属领域的现状。下面提供了这些参考文献的完整引用。将这些参考文献中的每一个的整体并入本文。

[0494] Banu et al, “Building and Optimizing a Virus-specific T Cell Receptor Library for Targeted Immunotherapy in Viral Infections” Scientific Reports, 4: 4166, 2014

[0495] 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

[0496] Thakkar and Bailey-Kellogg, “Balancing sensitivity and specificity in distinguishing TCR groups by CDR sequence similarity” BMC Bioinformatics 2019

[0497] Smith et al, “Changing the peptide specificity of a human T-cell receptor by directed evolution” Nature Communications 2014

[0498] Wei&Orr, “Patterns of HLA class I gene expression” Encyclopedia of Immunology (second edition), 1998

[0499] Ian Graber-Stiehl, “The silent epidemic killing more people than HIV, malaria or TB” Nature 564; pp24-27, 2018

[0500] Cohen, “Forgotten no more” Science 362; 6418, 2018

[0501] Walseng et al, “Soluble T-cell Receptors Produced in Human Cells for Targeted Delivery” PLOS One, e0119559

[0502] Walseng et al, “A TCR-based Chimeric Antigen Receptor” Scientific Reports, 7: 10713

[0503] For standard molecular biology techniques, see Sambrook, J., Russell, D.W. Molecular Cloning, A Laboratory Manual. 3ed. 2001, Cold Spring Harbor, New

York: Cold Spring Harbor Laboratory Press

序列表

<110> 来恩生物医药私人有限公司

<120> 个性化药物

<130> 007842552

<150> PCT/EP2020/051439

<151> 2020-01-21

<160> 193

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列
<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> 人工序列
<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> 人工序列
<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> 人工序列
<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 35

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 36

Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

1 5

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 37

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 38

Leu Gln Lys Gly Gly Glu Glu

1 5

<210> 39

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 39

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 40

Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val

1 5

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 41

Asn Val Leu Asp Gly Leu

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 42

Val Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 43

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2a
<400> 43
Gly Tyr Lys Thr Lys
1 5
<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2a
<400> 44
Val Val Thr Gly Gly Glu Val
1 5
<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2a
<400> 45
Ile Pro Ser Gly Thr
1 5
<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2a
<400> 46
Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu
1 5
<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 47

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 48

Phe Asn Asn Asn Val Pro

1 5

<210> 49

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 49

Phe Gln Asn Glu Ala Gln

1 5

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 50

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 51

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 51

Phe Gln Asn Asn Gly Val

1 5

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 52

Ser Met Asn Val Glu Val

1 5

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 53

Tyr Asn Phe Lys Glu Gln

1 5

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 54

Phe Gln Gly Thr Gly Ala

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 55

Ala Asn Gln Gly Ser Glu Ala

1 5

<210> 56

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2b
<400> 56
Ser Gln Ile Val Asn Asp
1 5
<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2b
<400> 57
Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu
1 5
<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 58
Asp Ser Ser Ser Thr Tyr
1 5
<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 59
Thr Ser Ile Asn Asn
1 5
<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 60
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5
<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 61
Lys Thr Leu Tyr Gly
1 5
<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 62
Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 63
Ser Ser Val Ser Val Tyr
1 5
<210> 64
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 64

Thr Ser Gly Phe Asn Gly

1 5

<210> 65

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1a

<400> 65

Asn Ser Ala Ser Gln Ser

1 5

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1a

<400> 66

Asn Ile Ala Thr Asn Asp Tyr

1 5

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1a

<400> 67

Ser Val Phe Ser Ser

1 5

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1a

<400> 68

Asp Ser Val Asn Asn

1 5

<210> 69

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 69
Val Ser Gly Leu Arg Gly
1 5
<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 70
Asp Arg Val Ser Gln Ser
1 5
<210> 71
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 71
Asp Ile Ser Ser Thr Tyr
1 5
<210> 72
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 72
Asp Phe Gln Ala Thr Thr
1 5
<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 73
Ser Gly His Asp Tyr
1 5
<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 74
Ser Gly His Val Ser
1 5
<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 75
Met Asp His Glu Asn
1 5
<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 76
Ser Gly His Ala Thr
1 5
<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 77

Ser Gly His Asn Ser

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 78

Met Asn His Glu Tyr

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 79

Leu Gly His Asn Ala

1 5

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 80

Ser Gly His Thr Ala

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 81

Ser Gln Val Thr Met

1 5

<210> 82

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 82
Leu Asn His Asp Ala
1 5
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 83
Ser Gly Asp Leu Ser
1 5
<210> 84
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 84
Ser Xaa Asn Asn
1
<210> 85
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 85
Ser Ile Asn Asn
1

<210> 86
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 86
Ser Val Asn Asn
1
<210> 87
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 87
Ser Gln Ser
1
<210> 88
<400> 88
000
<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (3) .. (3)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 89
Asp Arg Xaa Ser Gln Ser
1 5
<210> 90
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> TCR 基序
<400> 90
Asp Arg Gly Ser Gln Ser
1 5
<210> 91
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 91
Asp Arg Val Ser Gln Ser
1 5
<210> 92
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 92
Ser Val
1
<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 93
Ser Val Phe Ser Ser
1 5
<210> 94
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 94
Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1	5
---	---

<210> 95
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 95
Ser Gly
1
<210> 96
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 96
Ser Gly His
1
<210> 97
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 97
Met Xaa His Glu Xaa
1 5
<210> 98
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 98
Met Asn His Glu Xaa
1 5
<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 99
Met Asp His Glu Xaa
1 5
<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 100
Met Xaa His Glu Asn
1 5
<210> 101
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 101
Met Xaa His Glu Tyr
1 5
<210> 102
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 102
Gly His Asn
1
<210> 103
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 103
Ser Gly His Asn
1
<210> 104
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 104
Ser Asn
1
<210> 105
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 105
Ile Phe Ser Asn Met Asp Met
1 5
<210> 106
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 106
Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5
<210> 107
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 107
Gly Gly Glu
1
<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 108
Val Val Thr Gly Gly Glu Val
1 5
<210> 109
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> TCR 基序
<400> 109
Tyr Lys
1
<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 110
Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn
1 5
<210> 111
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 111
Gly Glu Glu
1
<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 112
Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala
1 5
<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 113
Phe Asn Asn Asn Val Pro

1 5

<210> 114

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 114

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 115

Ser Met Asn Val Glu Val

1 5

<210> 116

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 116

Asp Asn Xaa Gly

1

<210> 117

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 117

Asp Asn Tyr Gly

1

<210> 118

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 118

Lys Leu Ile

1

<210> 119

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 119

Lys Leu Xaa Phe

1

<210> 120

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 120

Lys Leu Xaa Phe

1

<210> 121

<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 121
Lys Leu Ile Phe
1
<210> 122
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 122
Leu Thr Phe
1
<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 123
Ala Gly Asn Met Leu Thr
1 5
<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 124
Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe
1 5
<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> TCR 基序
<400> 125
Gly Gly Lys Leu Ile
1 5
<210> 126
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 126
Cys Ala Val
1
<210> 127
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 127
Cys Ala Val Arg
1
<210> 128
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 128
Asn Xaa Arg Leu Xaa Phe
1 5

<210> 129
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 129
Asn Arg Arg Leu Xaa Phe
1 5
<210> 130
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (5) .. (5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 130
Asn Ala Arg Leu Xaa Phe
1 5
<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 131
Asn Xaa Arg Leu Met Phe
1 5

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 132
Asn Xaa Arg Leu Ala Phe
1 5
<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 133
Asn Gln Pro Gln His
1 5
<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 134
Ala Ser Ser
1
<210> 135
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 135
Ala Ser Ser Leu

1
<210> 136
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 136
Ala Ser Ser Ser
1
<210> 137
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 137
Cys Ala Ser Ser
1
<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 138
Cys Ala Ser Ser Leu
1 5
<210> 139
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 139
Glu Gln Phe Phe
1
<210> 140
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 140
Gly Asn Gln Pro Gln His
1 5
<210> 141
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 141
Gln Tyr Phe
1
<210> 142
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 142
Glu Gln
1
<210> 143
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 143
Glu Gln Tyr Phe
1
<210> 144
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> TCR 基序
<400> 144
Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5
<210> 145
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 145
Glu Gln Phe
1
<210> 146
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 146
Asn Glu Gln Phe
1
<210> 147
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 147
Asn Glu Gln Phe Phe
1 5
<210> 148
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 148
Glu Gln Tyr

1

<210> 149

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 149

Tyr Glu Gln Tyr

1

<210> 150

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 150

Gly Tyr Thr Phe

1

<210> 151

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列		
<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> 人工序列		
<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> 人工序列		
<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> 人工序列		
<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<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> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 169

Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val

1 5

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 170

Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu

1 5

<210> 171

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 171

Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 172

Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu

1 5

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 173

Gln Gly Ser Tyr Asp Glu Gln Asn

1 5

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2a

<400> 174

Leu Val Lys Ser Gly Glu Val

1 5

<210> 175

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 175

Phe Tyr Asn Asn Glu Ile

1 5

<210> 176

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 176

Tyr Phe Ser Glu Thr Gln

1 5

<210> 177

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 177

Ser Val Gly Ala Gly Ile

1 5

<210> 178

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR2b

<400> 178

Tyr Asn Asn Lys Glu Leu

1 5

<210> 179

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR 基序
<400> 179
Phe Gln Asn
1
<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR2b
<400> 180
Phe Asn Tyr Glu Ala Gln
1 5
<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 181
Tyr Gly Gly Thr Val Asn
1 5
<210> 182
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 182
Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
1 5
<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 183
Thr Arg Asp Thr Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 184
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 184
Asp Ser Ala Ser Asn Tyr
1 5
<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 185
Thr Ser Asp Gln Ser Tyr Gly
1 5
<210> 186
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1a
<400> 186
Thr Thr Leu Ser Asn
1 5
<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> TCR CDR1b
<400> 187

Ser Asn His Leu Tyr

1 5

<210> 188

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 188

Ser Gly His Arg Ser

1 5

<210> 189

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 189

Ser Glu His Asn Arg

1 5

<210> 190

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 190

Leu Gly His Asp Thr

1 5

<210> 191

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR CDR1b

<400> 191

Ser Ser His Ala Thr

1 5

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 192

Thr Glu Ala Phe Phe

1 5

<210> 193

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TCR 基序

<400> 193

Gly Gly Ser

1