



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2024-0046834  
(43) 공개일자 2024년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 14/725 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/74 (2024.01)  
C07K 16/28 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)

(52) CPC특허분류  
C07K 14/7051 (2013.01)  
A61K 39/4611 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2024-7005490  
(22) 출원일자(국제) 2022년07월18일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년02월16일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/073850  
(87) 국제공개번호 WO 2023/004289  
국제공개일자 2023년01월26일

(30) 우선권주장  
63/223,450 2021년07월19일 미국(US)

(71) 출원인  
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍  
사스 시스템  
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트  
리트

(72) 발명자  
이 카시안  
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515  
유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터

관 케  
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515  
유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터

치우 올런  
미국 텍사스주 77030 휴스턴 홀콤 블러바드 1515  
유.티.엠.디. 앤더슨 캔서 센터

(74) 대리인  
장훈

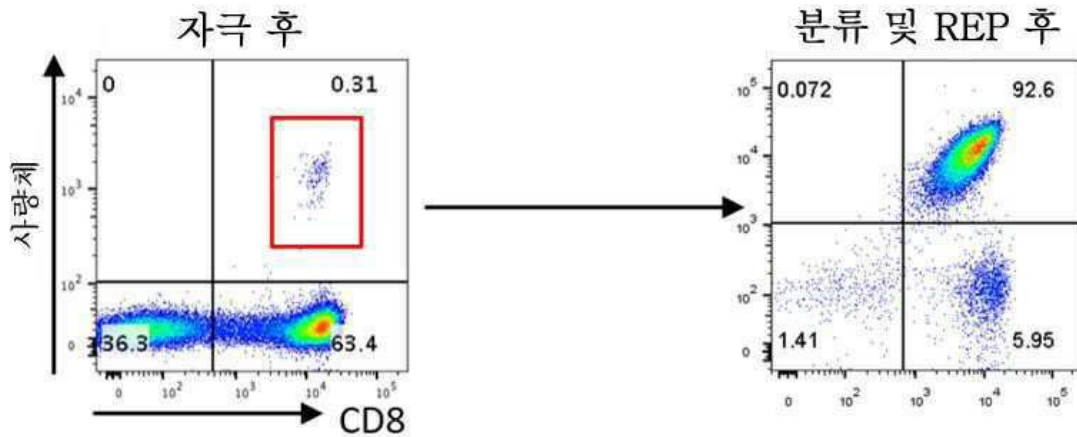
전체 청구항 수 : 총 262 항

(54) 발명의 명칭 FANCI, RAD51, 및 PBK 항원을 표적화하는 펩타이드 및 가공된 T 세포 수용체 및 이의 사용 방  
법

**(57) 요약**

본원 개시내용은 가공된 T 세포 수용체 (TCR), 상기 TCR을 포함하는 세포 및 TCR을 제조하고 사용하는 방법을 제  
공한다. 본원의 개시내용은 종양 항원 FANCI, RAD51, 및 PBK로부터의 에피토프들을 특이적으로 인지하는 TCR에  
관한 것이다. 따라서, 본원 개시내용의 양상은 가공된 T세포 수용체(TCR), TCR을 암호화하는 핵산 및 핵산과  
TCR을 포함하는 세포에 관한 것이다. 또한 본원 개시내용의 세포, 핵산 또는 가공된 TCR을 포함하는 조성물,  
상기 세포를 제조하는 방법 및 치료학적 치료를 위해 본원 개시내용의 구현예를 사용하는 방법이 제공된다.

**대표도** - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 39/4632* (2023.05)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 14/70539* (2013.01)  
*C07K 16/2809* (2013.01)  
*C12N 5/0636* (2023.05)  
*C07K 2317/55* (2013.01)  
*C07K 2317/622* (2013.01)  
*C12N 2510/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열번호 7의 아미노산 서열 또는 서열번호 7과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 가변 영역이 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 각각 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열 또는 각각 서열번호 5 및 서열번호 6과 적어도 80%의 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CDR1 및/또는 CDR2를 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가변 영역이 서열번호 3의 아미노산 서열 또는 서열번호 3과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 T 세포 수용체 알파(TCR- $\alpha$ ) 가변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 TCR- $\alpha$  가변 및 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 신호 펩타이드를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 신호 펩타이드가 서열번호 4의 아미노산 서열 또는 서열번호 4와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 9

서열번호 14의 아미노산 서열 또는 서열번호 14과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 가변 영역이 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 가변 영역이 각각 서열번호 12 및 서열번호 13의 아미노산 서열 또는 각각 서열번호 12 및 서열번호 13과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1 및/또는 CDR2를 포함하는, 폴리펩타이드.

#### 청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가변 영역이 서열번호 10의 아미노산 서열 또는 서열번호 10

과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 13**

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 T 세포 수용체 베타(TCR-b) 가변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 TCR-b 가변 및 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 15**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 신호 펩타이드를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 신호 펩타이드가 서열번호 11의 아미노산 서열 또는 서열번호 11과 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 17**

서열번호 21의 아미노산 서열 또는 서열번호 21과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 가변 영역이 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 가변 영역이 각각 서열번호 19 및 서열번호 20의 아미노산 서열 또는 각각 서열번호 19 및 서열번호 20과 적어도 80% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CDR1 및/또는 CDR2를 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 20**

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가변 영역이 서열번호 17의 아미노산 서열 또는 서열번호 17과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 21**

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 T 세포 수용체 알파(TCR-a) 가변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 TCR-a 가변 및 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 23**

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 신호 펩타이드를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 신호 펩타이드가 서열번호 18의 아미노산 서열 또는 서열번호 18와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 25**

서열번호 28의 아미노산 서열 또는 서열번호 28과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 가변 영역이 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 상기 가변 영역이 각각 서열번호 26 및 서열번호 27의 아미노산 서열 또는 각각 서열번호 26 및 서열번호 27과 적어도 80% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CDR1 및/또는 CDR2를 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 28**

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가변 영역이 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 서열번호 24와 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 29**

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 T 세포 수용체 베타(TCR-b) 가변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 TCR-b 가변 및 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 31**

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 신호 펩타이드를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 신호 펩타이드가 서열번호 25의 아미노산 서열 또는 서열번호 25와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 33**

서열번호 35의 아미노산 서열 또는 서열번호 35와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 가변 영역이 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 가변 영역이 각각 서열번호 33 및 34의 아미노산 서열 또는 각각 서열번호 33 및 서열번호 34와 적어도 80% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CDR1 및/또는 CDR2를 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 36**

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가변 영역이 서열번호 31의 아미노산 서열 또는 서열번호 31과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 37**

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 T 세포 수용체 알파(TCR-a) 가변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 TCR-a 가변 및 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 39**

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 신호 펩타이드를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 상기 신호 펩타이드가 서열번호 32의 아미노산 서열 또는 서열번호 32와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 41**

서열번호 42의 아미노산 서열 또는 서열번호 42와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 가변 영역이 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 가변 영역이 각각 서열번호 40 및 41의 아미노산 서열 또는 각각 서열번호 40 및 서열번호 41과 적어도 80% 서열 동일성인 아미노산 서열을 갖는 CDR1 및/또는 CDR2를 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 44**

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가변 영역이 서열번호 38의 아미노산 서열 또는 서열번호 38과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 45**

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 T 세포 수용체 베타(TCR-b) 가변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 TCR-b 가변 및 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 47**

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 신호 펩타이드를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 상기 신호 펩타이드가 서열번호 39의 아미노산 서열 또는 서열번호 39와 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 49**

TCR-a 폴리펩타이드 및 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는 가공된 T-세포 수용체(TCR)로서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 7의 아미노산 서열 또는 서열번호 7과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 14의 아미노산 서열 또는 서열번호 14와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하는, 가공된 T-세포 수용체(TCR).

**청구항 50**

제49항에 있어서, 상기 TCR이 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는, TCR.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 5의 아미노산 서열 또는 서열번호 5와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1을 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 12와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1을 포함하는, TCR.

**청구항 52**

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 6의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 6과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR2를 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 13과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR2를 포함하는, TCR.

**청구항 53**

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3이 각각 서열번호 5, 6 및 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR3 및 CDR3이 각각 서열번호 12, 13 및 14의 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 54**

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 3의 아미노산 서열 또는 서열번호 3과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 10의 아미노산 서열 또는 서열번호 10과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 55**

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 2의 아미노산 서열 또는 서열번호 2와 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 9의 아미노산 서열 또는 서열번호 9와 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 56**

TCR-a 폴리펩타이드 및 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는 가공된 T-세포 수용체(TCR)로서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 21의 아미노산 서열 또는 서열번호 21과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 28의 아미노산 서열 또는 서열번호 28과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하는, 가공된 T-세포 수용체(TCR).

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 TCR이 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는, TCR.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 19의 아미노산 서열 또는 서열번호 19와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1을 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 26의 아미노산 서열 또는 서열번호 26과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1을 포함하는, TCR.

**청구항 59**

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 20과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR2를 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 27과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는

CDR2를 포함하는, TCR.

**청구항 60**

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3이 각각 서열번호 19, 20 및 21의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3이 각각 서열번호 26, 27 및 28의 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 61**

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 17의 아미노산 서열 또는 서열번호 17과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 24의 아미노산 서열 또는 서열번호 24와 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 62**

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 16의 아미노산 서열 또는 서열번호 16과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 23의 아미노산 서열 또는 서열번호 23과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 63**

TCR-a 폴리펩타이드 및 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는 가공된 T-세포 수용체(TCR)로서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 35의 아미노산 서열 또는 서열번호 35와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 42의 아미노산 서열 또는 서열번호 42와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR3을 포함하는, 가공된 T-세포 수용체(TCR).

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 TCR이 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는, TCR.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 33의 아미노산 서열 또는 서열번호 33과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1을 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 40과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR1을 포함하는, TCR.

**청구항 66**

제64항 또는 제65항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 34와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR2를 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖거나 서열번호 41과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 CDR2를 포함하는, TCR.

**청구항 67**

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3이 각각 서열번호 33, 34 및 35의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3이 각각 서열번호 40, 41 및 42의 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 68**

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 31의 아미노산 서열 또는 서열번호 31과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 38의 아미노산 서열 또는 서열번호 38과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 69**

제63항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-a 폴리펩타이드가 서열번호 30의 아미노산 서열 또는 서열번호 30과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 상기 TCR-b 폴리펩타이드가 서열번호 37의 아미노산 서열 또는 서열번호 37과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, TCR.

**청구항 70**

제49항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 변형을 포함하거나 키메라인, TCR.

**청구항 71**

제49항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR-b 폴리펩타이드와 TCR-a 폴리펩타이드가 작동적으로 연결된, TCR.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 상기 TCR-b 폴리펩타이드와 TCR-a 폴리펩타이드가 펩타이드 결합을 통해 작동적으로 연결된, TCR.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 상기 TCR이 단일쇄 TCR인, TCR.

**청구항 74**

제72항에 있어서, 상기 TCR-b 폴리펩타이드와 TCR-a 폴리펩타이드가 동일한 폴리펩타이드상에 있고, 상기 TCR-b가 TCR-a의 아미노 근위부에 있는, TCR.

**청구항 75**

제72항에 있어서, 상기 TCR-b 폴리펩타이드와 TCR-a 폴리펩타이드가 동일한 폴리펩타이드상에 있고, 상기 TCR-a가 TCR-b의 아미노 근위부에 있는, TCR.

**청구항 76**

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 TCR-a와 TCR-b 폴리펩타이드 사이에 링커를 포함하는, TCR.

**청구항 77**

제76항에 있어서, 상기 링커가 글라이신 및 세린 잔기를 포함하는, TCR.

**청구항 78**

서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 55% 서열 동일성을 포함하는 펩타이드.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 80**

제78항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 44를 포함하는, 펩타이드.

**청구항 81**

제78항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 45를 포함하는, 펩타이드.

**청구항 82**

제78항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 43-45 중 하나의 적어도 6개의 연속 아미노산을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 83**

제78항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드의 적어도 7개의 연속 아미노산을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 84**

제78항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드의 적어도 8개의 연속 아미노산을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 85**

제78항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드의 적어도 9개의 연속 아미노산을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 86**

제78항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 87**

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 66% 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 88**

제78항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 70%의 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 89**

제78항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 77% 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 90**

제78항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 80% 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 91**

제78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 88% 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 92**

제78항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 90% 서열 동일성을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 93**

제82항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 9개의 아미노산으로 이루어진, 펩타이드.

**청구항 94**

제82항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 10개의 아미노산으로 이루어진, 펩타이드.

**청구항 95**

제78항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드로 이루어진, 펩타이드.

**청구항 96**

제78항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 면역원성인, 펩타이드.

**청구항 97**

제78항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 변형된, 펩타이드.

**청구항 98**

제97항에 있어서, 상기 변형이 분자에 접합을 포함하는, 펩타이드.

**청구항 99**

제97항 또는 제98항에 있어서, 상기 분자가 항체, 지질, 보조제 또는 검출 모이어티를 포함하는, 펩타이드.

**청구항 100**

제78항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 비교하여 1, 2 또는 3개의 치환을 갖는, 펩타이드.

**청구항 101**

제78항 내지 제100항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드.

**청구항 102**

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 MHC 폴리펩타이드 및 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하는 조성물.

**청구항 103**

제102항에 있어서, 상기 MHC 폴리펩타이드가 검출태그이고/이거나 펩타이드가 검출 태그에 접합되는, 조성물.

**청구항 104**

제102항 또는 제103항에 있어서, 상기 MHC 폴리펩타이드 및 펩타이드가 작동적으로 연결된, 조성물.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 상기 MHC 폴리펩타이드 및 펩타이드가 펩타이드 결합을 통해 작동적으로 연결된, 조성물.

**청구항 106**

제104항에 있어서, 상기 MHC 폴리펩타이드와 펩타이드가 반데르발스 힘을 통해 작동적으로 연결된, 조성물.

**청구항 107**

제102항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 2개의 MHC 폴리펩타이드가 하나의 펩타이드에 연결된, 조성물.

**청구항 108**

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, MHC 폴리펩타이드 대 펩타이드의 평균 비가 4:1인, 조성물.

**청구항 109**

제78항 내지 제100항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 제101항의 폴리펩타이드 및 MHC 폴리펩타이드를 포함하는

분자 복합체.

**청구항 110**

분자가 제78항 내지 제101항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 제109항의 분자 복합체에 특이적으로 결합하는 펩타이드 특이적 결합 분자.

**청구항 111**

제110항에 있어서, 상기 결합 분자가 항체, TCR 모방 항체, scFV, 낙타, 압타머 또는 DARPIN인, 결합 분자.

**청구항 112**

면역 이펙터 세포의 출발 집단을 제78항 내지 제101항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 제109항의 분자 복합체와 접촉시켜 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포를 생성시키는 것을 포함하는, 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포를 생산하는 방법.

**청구항 113**

제112항에 있어서, 접촉시키는 것이 면역 이펙터 세포의 출발 집단을 항원 제공 세포(APC), 인공 항원 제공 세포(aAPC), 또는 인공 항원 제공 표면(aAPS)과 동시 배양하는 것으로서 추가로 정의되고; 여기서, 상기 APC, aAPC 또는 aAPS가 이들의 표면 상에 펩타이드를 제공하는, 방법.

**청구항 114**

제113항에 있어서, 상기 APC가 수지상 세포인, 방법.

**청구항 115**

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포가 T 세포, 말초 혈액 림프구, NK 세포, 불변 NK 세포, NKT 세포인, 방법.

**청구항 116**

제112항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포가 중간엽 줄기 세포(MSC) 또는 유도 만능 줄기 (iPS) 세포로부터 분화된, 방법.

**청구항 117**

제115항에 있어서, 상기 T 세포가  $CD8^+$  T 세포,  $CD4^+$  T 세포, 또는  $\gamma \delta$  T 세포인, 방법.

**청구항 118**

제115항에 있어서, 상기 T 세포가 세포독성 T 림프구(CTL)인, 방법.

**청구항 119**

제112항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 면역 이펙터 세포의 출발 집단을 단리하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 120**

제112항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포의 출발 집단이 대상체로부터 취득되는, 방법.

**청구항 121**

제120항에 있어서, 상기 대상체가 사람인, 방법.

**청구항 122**

제121항에 있어서, 상기 대상체가 암을 갖는, 방법.

**청구항 123**

제122항에 있어서, 상기 암이 FANCI 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 124**

제123항에 있어서, 상기 암이 서열번호 43의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 125**

제122항에 있어서, 상기 암이 RAD51 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 126**

제125항에 있어서, 상기 암이 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 127**

제122항에 있어서, 상기 암이 PBK 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 128**

제127항에 있어서, 상기 암이 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 129**

제121항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 FANCI 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 130**

제129항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 43의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 131**

제121항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 RAD51 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 132**

제129항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 133**

제121항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 PBK 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 134**

제133항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 135**

제121항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 상기 암으로 진단된, 방법.

**청구항 136**

제112항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 동시 배양 전에 수지상 세포에 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산을 도입하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 137**

제136항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 상기 펩타이드를 암호화하는 핵산이 전기천공에 의해 도입되는, 방법.

**청구항 138**

제136항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 상기 펩타이드를 암호화하는 핵산이 수지상 세포 배양 배지에 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산을 첨가하여 도입되는, 방법.

**청구항 139**

제112항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포가 상기 펩타이드 또는 상기 펩타이드를 암호화하는 핵산이 도입된 수지상 세포의 제2 집단과 동시 배양되는, 방법.

**청구항 140**

제112항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 동시 배양 후 면역 이펙터 세포로부터 CD8 양성 또는 CD4 양성 및 펩타이드 MHC 사량체 양성 T 세포 집단이 정제되는, 방법.

**청구항 141**

제140항에 있어서, 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단이 제한적 또는 연속 희석에 의해 생성된 후 신속한 확장 프로토콜에 의해 개별 클론을 확장시키는, 방법.

**청구항 142**

제141항에 있어서, 상기 방법이 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단으로부터의 T 세포 수용체(TCR)의 클로닝을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 143**

제142항에 있어서, 상기 TCR의 클로닝이 TCR 알파와 베타 쇠의 클로닝인, 방법.

**청구항 144**

제142항 또는 제143항에 있어서, 상기 TCR이 cDNA 말단의 5' -신속한 증폭(RACE) 방법을 사용하여 클로닝되는, 방법.

**청구항 145**

제144항에 있어서, 상기 클로닝된 TCR이 발현 벡터에 서브클로닝된, 방법.

**청구항 146**

제145항에 있어서, 상기 발현 벡터가 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 벡터인, 방법.

**청구항 147**

제144항 또는 제145항에 있어서, 상기 방법이 숙주 세포에 상기 발현 벡터를 형질도입하여 TCR을 발현하는 가공된 세포를 생성함을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 148**

제147항에 있어서, 상기 숙주 세포가 면역 세포인, 방법.

**청구항 149**

제112항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 세포가 T 세포이고, 상기 가공된 세포가 가공된 T 세포인, 방법.

**청구항 150**

제149항에 있어서, 상기 T 세포가 CD8<sup>+</sup> T 세포, CD4<sup>+</sup> T 세포, 또는  $\gamma\delta$  T 세포이고, 상기 가공된 세포가 가공된 T 세포인, 방법.

**청구항 151**

제112항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포의 출발 집단이 암을 갖는 대상체로부터 획득되고, 상기 숙주 세포가 대상체에 대해 동종이계 또는 자가인, 방법.

**청구항 152**

제147항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형질도입된 숙주 세포로부터 CD8 양성 또는 CD4 양성 및 펩타이드 MHC 사량체 양성 가공된 T 세포 집단이 정제되는, 방법.

**청구항 153**

제112항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드 특이적 가공된 T 세포의 클론 집단이 제한적 또는 연속 희석에 의해 생성된 후 신속한 확장 프로토콜에 의해 개별 클론을 확장시키는, 방법.

**청구항 154**

T 세포 수용체 (TCR)를 클로닝하는 방법으로서, 상기 방법이

(a) 면역 이펙터 세포의 출발 집단을 제78항 내지 제101항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 접촉시켜 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포를 생성시키는 단계;

(b) 상기 펩타이드에 특이적인 면역 이펙터 세포를 정제하는 단계,

(c) 상기 정제된 면역 이펙터 세포로부터 TCR 서열을 단리하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 155**

제154항에 있어서, 접촉시키는 것이 면역 이펙터 세포의 출발 집단과 항원 제공 세포(APC)를 동시 배양하는 것으로서 추가로 정의되고, 여기서, 상기 APC가 이들의 표면에 펩타이드를 제공하는, 방법.

**청구항 156**

제155항에 있어서, 상기 APC가 수지상 세포인, 방법.

**청구항 157**

제154항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포가 T 세포, 말초 혈액 림프구, NK 세포, 불변 NK 세포, NKT 세포인, 방법.

**청구항 158**

제154항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포가 중간엽 줄기 세포(MSC) 또는 유도 만능 줄기 (iPS) 세포로부터 분화된, 방법.

**청구항 159**

제157항 또는 제158항에 있어서, 상기 T 세포가 CD8<sup>+</sup> T 세포, CD4<sup>+</sup> T 세포, 또는  $\gamma$   $\delta$  T 세포인, 방법.

**청구항 160**

제157항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 T 세포가 세포독성 T 림프구(CTL)인, 방법.

**청구항 161**

제154항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 면역 이펙터 세포의 출발 집단을 단리하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 162**

제154항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포의 출발 집단이 대상체로부터 획득되는, 방법.

**청구항 163**

제162항에 있어서, 상기 대상체가 사람인, 방법.

**청구항 164**

제162항 또는 제163항에 있어서, 상기 대상체가 암을 갖는, 방법.

**청구항 165**

제164항에 있어서, 상기 암이 FANCI 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 166**

제165항에 있어서, 상기 암이 서열번호 43의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 167**

제164항에 있어서, 상기 암이 RAD51 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 168**

제167항에 있어서, 상기 암이 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 169**

제164항에 있어서, 상기 암이 PBK 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 170**

제169항에 있어서, 상기 암이 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 171**

제162항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 FANCI 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 172**

제171항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 43의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 173**

제162항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 RAD51 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 174**

제173항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 175**

제162항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 PBK 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 176**

제175항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 177**

제155항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 동시 배양 전에 수지상 세포에 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산을 도입하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 178**

제177항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 상기 펩타이드를 암호화하는 핵산이 전기천공에 의해 도입되는, 방법.

**청구항 179**

제177항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 상기 펩타이드를 암호화하는 핵산이 수지상 세포의 배지에 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산을 첨가하여 도입되는, 방법.

**청구항 180**

제156항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포가 상기 펩타이드 또는 상기 펩타이드를 암호화하는 핵산이 도입된 수지상 세포의 제2 집단과 동시 배양되는, 방법.

**청구항 181**

제154항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 동시 배양 후 면역 이펙터 세포로부터 CD8 양성 및 펩타이드 MHC 사량체 양성 T 세포 집단을 정제하는 것으로서 정의되는, 방법.

**청구항 182**

제181항에 있어서, CD8 양성 및 펩타이드 MHC 사량체 양성 T 세포의 집단이 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 정제되는, 방법.

**청구항 183**

제182항에 있어서, 정제하는 것이 분류된 세포의 제한적 또는 연속 희석에 의한 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단을 생성한 후 신속한 확장 프로토콜에 의해 개별 클론을 확장시킴을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 184**

제183항에 있어서, 상기 방법이 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단으로부터의 T 세포 수용체(TCR)의 클로닝을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 185**

제154항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 TCR 알파 및/또는 베타 유전자(들)를 서열분석하고/하거나 과라토프 핫스팟 (GLIPH) 분석에 의해 림프구 상호작용 분류를 수행하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 186**

제184항 또는 제185항에 있어서, 상기 TCR의 클로닝이 TCR 알파와 베타 쇠의 클로닝인, 방법.

**청구항 187**

제186항에 있어서, 상기 TCR 알파 및 베타 쇠가 cDNA 말단의 5' -신속한 증폭 (RACE) 방법을 사용하여 클로닝되는, 방법.

**청구항 188**

제187항에 있어서, 상기 클로닝된 TCR이 발현 벡터에 서브클로닝된, 방법.

**청구항 189**

제188항에 있어서, 상기 발현 벡터가 TCR 알파 서열과 TCR 베타 서열 사이에 링커 도메인을 포함하는, 방법.

**청구항 190**

제189항에 있어서, 상기 링커 도메인이 하나 이상의 펩타이드 절단 부위를 암호화하는 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 191**

제190항에 있어서, 상기 하나 이상의 절단 부위가 퓨린 절단 부위 및/또는 P2A 절단 부위인, 방법.

**청구항 192**

제191항에 있어서, 상기 TCR 알파 서열 및 TCR 베타 서열이 IRES 서열에 의해 연결되는, 방법.

**청구항 193**

제188항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 벡터가 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 벡터인, 방법.

**청구항 194**

제193항에 있어서, 숙주 세포가 발현 벡터로 형질도입되어 TCR 알파 및/또는 베타쇄를 발현하는 가공된 세포를 생성하는, 방법.

**청구항 195**

제194항에 있어서, 상기 숙주 세포가 면역 세포인, 방법.

**청구항 196**

제112항 내지 제195항 중 어느 한 항의 방법에 따라 생성된 펩타이드 특이적 가공된 T 세포.

**청구항 197**

제154항 내지 제187항 중 어느 한 항의 방법에 의해 생성된 TCR.

**청구항 198**

제49항 내지 제77항 또는 제197항 중 어느 한 항의 TCR 및 CD3 결합 영역을 포함하는 융합 단백질.

**청구항 199**

제198항에 있어서, 상기 CD3 결합 영역이 CD3 특이적 단편 항원 결합(Fab), 단일쇄 가변 단편(scFv), 단일 도메인 항체 또는 단일쇄 항체를 포함하는, 융합 단백질.

**청구항 200**

제49항 내지 제77항 또는 제197항 또는 제198항 또는 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR 또는 융합 단백질이 검출 또는 치료학적 제제에 접합된, TCR 또는 융합 단백질.

**청구항 201**

제200항에 있어서, 상기 제제가 형광성 분자, 방사성 분자 또는 독소를 포함하는, TCR 또는 융합 단백질.

**청구항 202**

제1항 내지 제48항 또는 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제49항 내지 제77항, 제197항, 제200항 또는 제201항 중 어느 한 항의 TCR, 제78항 내지 제100항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 제198항 내지 제201항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 암호화하는 핵산.

**청구항 203**

제202항에 있어서, 상기 핵산이 RNA인, 핵산.

**청구항 204**

제202항에 있어서, 상기 핵산이 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 상보체를 암호화하는 DNA 또는 cDNA인, 핵산.

**청구항 205**

제202항에 있어서, 상기 핵산이 서열번호 1, 8, 15, 22, 29, 36 중 하나 또는 이의 단편과 적어도 70% 서열 동일성 갖는, 핵산.

**청구항 206**

제202항 내지 제205항 중 어느 한 항의 핵산(들)을 포함하는 핵산 발현 벡터.

**청구항 207**

제206항에 있어서, 상기 벡터가 핵산의 발현을 지시하는 프로모터를 포함하는, 벡터.

**청구항 208**

제207항에 있어서, 상기 프로모터가 뮤린 줄기 세포 바이러스 (MSCV) 프로모터를 포함하는, 벡터.

**청구항 209**

제206항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터가 TCR-a와 TCR-b 유전자를 포함하는, 벡터.

**청구항 210**

제1항 내지 제48항 또는 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제49항 내지 제77항, 제197항, 제200항 또는 제201항 중 어느 한 항의 TCR, 제198항 내지 제201항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제202항 내지 제205항 중 어느 한 항의 핵산(들) 또는 제206항 내지 제209항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 세포.

**청구항 211**

제210항에 있어서, 상기 세포가 줄기 세포, 전구 세포, 면역 세포 또는 천연 킬러(NK) 세포를 포함하는, 세포.

**청구항 212**

제211항에 있어서, 상기 세포가 조혈 줄기 또는 전구 세포, T 세포, 중간엽 줄기 세포(MSC) 또는 유도 만능 줄기 세포(iPSC)로부터 분화된 세포를 포함하는, 세포.

**청구항 213**

제211항 또는 제212항에 있어서, 상기 세포가 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 단리되거나 유래된, 세포.

**청구항 214**

제212항 또는 제213항에 있어서, 상기 T 세포가 세포독성 T 림프구(CTL), CD8<sup>+</sup> T 세포, CD4<sup>+</sup> T 세포, 불변 NK T(iNKT) 세포, 감마-델타 T 세포, NKT 세포 또는 조절 T 세포를 포함하는, 세포.

**청구항 215**

제210항 내지 제214항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 암 환자로부터 단리된, 세포.

**청구항 216**

제78항 내지 제100항 또는 제101항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 제202항 내지 제205항 중 어느 한 항의 핵산 또는 제206항 내지 제209항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 시험관내 단리된 수지상 세포.

**청구항 217**

제216항에 있어서, 상기 수지상 세포가 성숙한 수지상 세포인, 수지상 세포.

**청구항 218**

제216항 또는 제217항에 있어서, 상기 세포가 HLA-A, HLA-B, 또는 HLA-C 유형을 갖는 세포인, 수지상 세포.

**청구항 219**

제1항 내지 제48항 또는 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제49항 내지 제77항, 제197항, 제200항 또는 제201항 중 어느 한 항의 TCR, 제198항 내지 제201항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 제202항 내지 제205항 중 어느 한 항의 핵산(들), 제206항 내지 제209항 중 어느 한 항의 벡터 또는 제210항 내지 제218항 중 어느 한 항의 세포를 포함하는 조성물.

**청구항 220**

제219항에 있어서, 상기 조성물이 비경구 투여, 정맥내 주사, 근육내 주사, 흡입 또는 피하 주사용으로 제형화 되는, 조성물.

**청구항 221**

제219항 또는 제220항에 있어서, 상기 펩타이드가 리포솜, 지질 함유 나노입자 또는 지질 기반 담체 중에 포함 되는, 조성물.

**청구항 222**

제219항 내지 제221항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 백신으로서 제형화된, 조성물.

**청구항 223**

제219항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 보조제를 추가로 포함하는, 조성물.

**청구항 224**

제219항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 무혈청, 마이코플라즈마 무함유, 내독소 무함유 및/또는 멸균성인 것으로 결정된, 조성물.

**청구항 225**

제202항 내지 제205항 중 어느 한 항의 핵산(들) 또는 제206항 내지 제209항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는 가공된 세포를 제조하는 방법.

**청구항 226**

제225항에 있어서, 상기 방법이 배지 중 세포를 배양하고, 세포의 분열을 가능하게 하는 조건에서 세포를 항온 처리하고, 세포를 스크리닝하고/하거나 세포를 동결시킴을 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 227**

제219항 내지 제226항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제196항 또는 제210항 내지 제215항 중 어느 한 항의 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 228**

제219항 내지 제224항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제196항 또는 제210항 내지 제215항 중 어느 한 항의 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하거나 예방하기 위한 방법.

**청구항 229**

제219항 내지 제224항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제196항 또는 제210항 내지 제215항 중 어느 한 항의 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 자극하는 방법.

**청구항 230**

제228항 또는 제229항에 있어서, 상기 대상체가 사람 대상체인, 방법.

**청구항 231**

제228항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 자가인, 방법.

**청구항 232**

제228항 내지 제230항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포가 동종이계인, 방법.

**청구항 233**

제228항 내지 제232항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 암에 대해 치료받은 적이 있는, 방법.

**청구항 234**

제233항에 있어서, 상기 대상체가 이전의 치료에 내성인 것으로 결정된, 방법.

**청구항 235**

제228항 내지 제234항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 추가의 치료요법의 투여를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 236**

제228항 내지 제235항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 단계 I, II, III 또는 IV 암을 포함하는, 방법.

**청구항 237**

제228항 내지 제236항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 전이성 및/또는 재발 암을 포함하는, 방법.

**청구항 238**

제237항에 있어서, 상기 암이 FANCI 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 239**

제238항에 있어서, 상기 암이 서열번호 43의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 240**

제237항에 있어서, 상기 암이 RAD51 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 241**

제240항에 있어서, 상기 암이 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 242**

제237항에 있어서, 상기 암이 PBK 항원 양성 암을 포함하는, 방법.

**청구항 243**

제242항에 있어서, 상기 암이 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함하는, 방법.

**청구항 244**

제227항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 FANCI 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 245**

제244항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 43의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 246**

제227항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 RAD51 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 247**

제246항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 248**

제227항 내지 제243항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 PBK 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 249**

제248항에 있어서, 상기 대상체가 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된, 방법.

**청구항 250**

제227항 내지 제249항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 HLA-A2 또는 HLA-A24 양성인 것이고/이거나 양성인 것으로 결정된, 방법.

**청구항 251**

환자를 예후하거나 환자에서 T 세포 반응을 검출하기 위한 방법으로서, 상기 방법이 환자로부터의 생물학적 샘플을 제45항 내지 제60항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 제69항의 분자 복합체와 접촉시킴을 포함하는 방법.

**청구항 252**

제251항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈액 샘플 또는 이의 분획물을 포함하는, 방법.

**청구항 253**

제252항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 림프구를 포함하는, 방법.

**청구항 254**

제253항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 림프구를 포함하는 분획화된 샘플을 포함하는, 방법.

**청구항 255**

제251항 내지 제254항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드가 고체 지지체에 연결된, 방법.

**청구항 256**

제255항에 있어서, 상기 펩타이드가 고체 지지체에 접합되거나 고체 지지체에 접합된 항체에 결합되는, 방법.

**청구항 257**

제255항에 있어서, 상기 고체 지지체가 마이크로플레이트, 비드, 유리 표면, 슬라이드 또는 세포 배양 접시를 포함하는, 방법.

**청구항 258**

제251항 내지 제257항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 반응의 검출이 T 세포 또는 TCR로의 펩타이드의 결합을 검출함을 포함하는, 방법.

**청구항 259**

컨테이너 내에 제78항 내지 제101항 중 어느 한 항의 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하는 키트.

**청구항 260**

제259항에 있어서, 상기 펩타이드가 약제학적 제제 중에 포함되는, 키트.

**청구항 261**

제260항에 있어서, 상기 약제학적 제제가 비경구 투여 또는 흡입을 위해 제형화된, 키트.

**청구항 262**

제259항에 있어서, 상기 펩타이드가 세포 배양 배지 중에 포함되는, 키트.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] [0001] 본 출원은 2021년 7월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/223,450호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 인용된다.

**배경 기술**

[0002] II. 발명의 분야

[0003] [0002] 본 발명은 암 치료요법 분야에 관한 것이다.

[0004] III. 발명의 배경

[0005] [0003] 입양 T 세포 치료요법은 천연 T 세포를 유전학적으로 변형시켜 이들이 종양 특이적이 되게하고 종양 세포를 파괴하는 능력을 개선시키는 잠재적으로 강력한 암 치료법 중 하나이다. 유전학적으로 변형된 T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 T 세포 수용체(TCR)를 발현할 수 있고, 여러 임상 시험에서 인상적인 결과를 보여주었다. TCR로 가공된 T(TCR-T) 세포는 종양에 대한 큰 가능성을 보여주었다. TCR의 효능은 MHC에 결합된 펩타이드에 의해 형성된 복합체인 펩타이드-주요 조직적합성 복합체(pMHC)와의 상호작용에 의존한다. 세포 내 항원은 펩타이드 쇄로 절단되어 MHC 분자에 의해 제시되어 pMHC를 형성한다. 대부분 결합이 있는 리보솜 해독 생성물인 부류 I MHC 단백질에 의해 발현될 세포질 단백질은 단백질용해에 의해 펩타이드 쇄로 절단된다. 이들 펩타이드는 이어서 모든 핵 형성 세포의 세포 표면에 발현되는 부류 I MHC 단백질에 결합된다. 항원 제시 세포(APC)라고 하는 일부 세포는 부류 II MHC 단백질을 발현한다. 이들은 이물질 단백질을 세포내이입에 의해 내재화하여 이들을 펩타이드 쇄로 절단하여 환자의 사람 백혈구 항원(HLA) 대립유전자와 일치해야 하는 T 세포로부터의 부류 II MHC 단백질 T 세포 수용체와 결합하고, 이들 pMHC를 인지하여 암세포를 사멸시킨다. (사람 부류 I MHC 단백질은 3개의 유전자 영역: HLA-A, HLA-B 및 HLA-C로부터 발현되고, 사람 부류 II MHC 단백질도 3개 유전자 영역: HLA-DR, HLA-DP 및 HLA-DQ로부터 발현된다). 암 특이적 항원에 지시되고 암 치료에 유용한 TCR의 가공이 필요하다.

**발명의 내용**

[0006] **발명의 개요**

[0007] [0004] 본원의 개시내용은 백신 접종 및 기타 응용을 위해 유용한 펩타이드, 가공된 T 세포 수용체(TCR), 펩타이드와 TCR을 포함하는 세포, 펩타이드와 TCR의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 본원의 개시내용은 Fanci, RAD51 또는 PBK와 같은 암 고환 항원을 특이적으로 인지하는 TCR 또는 KLQEFLQTL(서열번호 43), RLADEFGVAV(서열번호 44) 또는 SYQKVIELF(서열번호 45)의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드와 같은 펩타이드에 관한 것이다.

[0008] [0005] 따라서, 본원의 개시내용의 양상은, 서열번호 7과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다. 다른 양상은, 서열번호 14와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다. 따라서, 본원의 개시내용의 추가의 양상은 서열번호 21과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다. 양상은 서열번호 28과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다. 따라서, 본원의 개시내용의 추가의 양상은 서열번호 35와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다. 양상은 서열번호 42와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 항원 결합 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 관한 것이다.

[0009] [0006] 본원의 개시내용은 또한 TCR-a 폴리펩타이드 및 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는 TCR과 같은 T 세포 수용체(TCR) 및 가공된 TCR을 제공하고, 여기서 TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 7과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 14와 적어도 80% 서열 동일성을 갖

는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 7을 갖거나 적어도 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 14를 갖거나 적어도 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다.

**[0010]** **[0007]** 양상은 TCR-a 폴리펩타이드 및 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는 TCR과 같은 T 세포 수용체(TCR) 및 가공된 TCR에 관한 것이고, 여기서 상기 TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 21과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 28과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 21을 갖거나 적어도 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 28을 갖거나 적어도 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다.

**[0011]** **[0008]** 추가의 양상은 TCR-a 폴리펩타이드 및 TCR-b 폴리펩타이드를 포함하는 TCR과 같은 T 세포 수용체(TCR) 및 가공된 TCR에 관한 것이고, 여기서 상기 TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 35과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 42과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함한다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 35를 갖거나 적어도 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 42를 갖거나 적어도 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다.

**[0012]** **[0009]** 추가의 양상은 본원 개시내용의 TCR 및 CD3 결합 영역을 포함하는 융합 단백질에 관한 것이다. CD3 결합 영역은 CD3 특이적 단편 항원 결합(Fab), 단일쇄 가변 단편(scFv), 단일 도메인 항체 또는 단일쇄 항체를 포함할 수 있다. 예시적인 CD3 특이적 단편 항원 결합(Fab)은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 인용된 US20180222981은 CD3에 특이적으로 결합하는 가변 영역을 기재하고, 이는 본원 개시내용의 양상에 사용될 수 있다. 항-CD3 항체 및 가변 영역은 US20180117152에 기재되어 있고, 이는 또한 참조로 인용된다.

**[0013]** **[0010]** 본원 개시내용의 양상은 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 적어도 55%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드에 관한 것이다. 또한, 본원 개시내용의 펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드도 기재되어 있다. 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나를 갖거나 적어도 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 임의의 본원에 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 가질 수 있다.

**[0014]** **[0011]** 추가의 양상은 본원 개시내용의 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 분자 복합체에 관한 것이다. 본원 개시내용의 다른 양상은 면역 이펙터 세포의 출발 집단과 본원 개시내용의 펩타이드를 접촉시켜 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포를 생성하는 단계를 포함하는, 펩타이드 특이적 이펙터 세포의 제조 방법에 관한 것이다. 일부 양상에서, 상기 방법은 추가로 면역 이펙터 세포의 집단을 수득하는 것을 포함한다. 본원 개시내용은 또한 본원 개시내용의 방법에 따라 생성된 펩타이드 특이적 가공된 T 세포 및 TCR을 기재한다.

추가 양상은 본원 개시내용의 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산 또는 발현 벡터를 포함하는 시험관 내 단리된 수지상 세포에 관한 것이다.

[0015] [0012] 또한, 환자의 예후를 예측하거나 환자의 T 세포 반응을 검출하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플을 본원 개시내용의 조성물, 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 접촉시키는 것을 포함한다. 여전히 추가의 양상은 본원 개시내용의 펩타이드에 결합하거나 펩타이드-MHC 복합체에 결합하는 펩타이드 특이적 결합 분자에 관한 것이다. 예시적인 결합 분자는 항체, TCR 모방 항체, scFv, 나노바디, 낙타, 압타머, 및 DARPIN을 포함한다. 관련된 방법은 적어도 하나의 MHC 폴리펩타이드와 본원 개시내용의 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하는 조성물과 T 세포를 포함하는 조성물을 접촉시키고, 검출 태그를 검출함에 의해 결합된 펩타이드 및/또는 MHC 폴리펩타이드를 갖는 T 세포를 검출함을 포함하는 방법을 제공한다.

[0016] [0013] 추가 양상은 본원 개시내용의 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산, 발현 벡터 또는 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 추가의 방법 양상은 T 세포 수용체(TCR)를 클로닝하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 (a) 면역 이펙터 세포의 출발 집단과 본원 개시내용의 펩타이드를 접촉시켜 펩타이드 특이적인 이펙터 세포를 생성하는 단계; (b) 펩타이드에 특이적인 면역 이펙터 세포를 정제하는 단계; 및 (c) 정제된 면역 이펙터 세포로부터 TCR 서열을 단리하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 방법은 추가로 면역 이펙터 세포의 집단을 수득하는 것을 포함한다. 추가 양상은 본원 개시내용의 핵산 또는 발현 벡터를 세포로 전달하는 것을 포함하는 세포를 제조하는 방법에 관한 것이다. 추가 양상은 본원 개시내용의 펩타이드와 동시 배양된 T 세포를 포함하는 치료학적 T 세포 백신을 제조하는 시험관 내 방법에 관한 것이다.

[0017] [0014] 본원 개시내용의 핵산은 CDR 영역, 가변 영역, 가공된 TCR, 폴리펩타이드, TCR-a 폴리펩타이드, TCR-b 폴리펩타이드, 펩타이드, 폴리펩타이드 및 융합 단백질을 암호화하는 것들을 포함하고 이는 본원에 기재되어 있다. 핵산은 RNA일 수 있다. 핵산은 또한 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 상보체를 암호화하는 DNA 또는 cDNA일 수 있다. 핵산은 서열번호 1, 2 또는 이의 단편 중 하나를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 1, 8, 15, 22, 29, 36 중 하나를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 또는 이의 단편을 포함한다. 또한, 본원 개시내용의 폴리펩타이드, 세포, 핵산 또는 조작된 TCR을 포함하는 조성물을 제공한다. 추가의 양상은 본원 개시내용의 핵산 또는 벡터를 세포로 전달하는 것을 포함하는 가공된 세포를 제조하는 방법에 관한 것이다. 추가의 양상은 폴리펩타이드, 조성물, 세포, 핵산 또는 가공된 TCR을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체의 암 치료 방법에 관한 것이다. 방법은 또한 종양 부담을 감소시키는 방법; 암 세포를 용해시키는 방법; 종양/암 세포를 사멸시키는 방법; 전체 생존율을 증가시키는 방법; 암을 예방하거나 이의 재발 위험을 감소시키는 방법; 암 완화를 촉진하는 방법; 다른 또는 추가적인 암 치료에 대한 감수성을 증가시키는 방법; 암에 걸리거나 종양에 걸릴 위험을 감소시키는 방법; 재발이 없는 생존율을 증가시키는 방법; 암을 예방하는 방법; 및/또는 암의 확산 또는 전이를 감소, 제거 또는 저하시키는 방법을 포함하고, 상기 방법은 폴리펩타이드, 조성물, 세포, 핵산 또는 가공된 TCR을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0018] [0015] 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 7을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 14와 적어도 또는 정확하게 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 가공된 TCR은 서열번호 7의 아미노산을 갖는 CDR 3를 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0019] [0016] 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 21을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 28와 적어도 또는 정확하게 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래가능한 범위) 서열 상

동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 가공된 TCR은 서열번호 21의 아미노산을 갖는 CDR 3를 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 서열번호28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0020]

[0017] 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 35를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 42와 적어도 또는 정확하게 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 상동성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함할 수 있다. 가공된 TCR은 서열번호 35의 아미노산을 갖는 CDR 3를 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 서열번호42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0021]

[0018] 폴리펩타이드는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 5와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 5를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 6과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 가변 영역은 서열번호 6을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 및/또는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 3과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 3을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 T 세포 수용체 알파 (TCR-a) 가변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 TCR-a 가변 및 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 2를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 4와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 4를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함한다.

[0022]

[0019] 가변 영역은 서열번호 12와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 12를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함한다. 가변 영역은 서열번호 13과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 13를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 가변 영역은 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 및/또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 10과 적어도 70% 서열 동일성을 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 10을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 T 세포 수용체 베타(TCR-b) 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 TCR-a 가변 및 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타

이드는 서열번호 9를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 11과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 11을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 신호 펩타이드는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함할 수 있다.

[0023] [0020] 가변 영역은 서열번호 19과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 19를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 20과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 가변 영역은 서열번호 20을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 및/또는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 17과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 17을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 T 세포 수용체 알파 (TCR- $\alpha$ ) 가변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 TCR- $\alpha$  가변 및 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 16을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 18와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 18을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함한다.

[0024] [0021] 가변 영역은 서열번호 26과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 26을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함한다. 가변 영역은 서열번호 27과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 27을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 가변 영역은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 및/또는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 24과 적어도 70% 서열 동일성을 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 24를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 T 세포 수용체 베타(TCR- $\beta$ ) 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 TCR- $\alpha$  가변 및 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 23을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 25과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 25를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98,

99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 신호 펩타이드는 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함할 수 있다.

[0025] [0022] 가변 영역은 서열번호 33과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 33를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 34과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 가변 영역은 서열번호 34를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 및/또는 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함할 수 있다. 가변 영역은 서열번호 31과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 31을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 T 세포 수용체 알파 (TCR- $\alpha$ ) 가변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 TCR- $\alpha$  가변 및 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 30을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 32와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 32를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함한다.

[0026] [0023] 가변 영역은 서열번호 40과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 40를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함한다. 가변 영역은 서열번호 41과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 41을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 및/또는 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 38과 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 38을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 T 세포 수용체 베타(TCR- $\beta$ ) 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 TCR- $\alpha$  가변 및 불변 영역을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 37을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리펩타이드는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함한다. 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 39과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 39를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 신호 펩타이드는 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 가변 영역은 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3을 포함할 수 있다.

[0027] [0024] TCR은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR- $\alpha$  폴리펩타이드 및 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR- $\beta$  폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TCR- $\alpha$  폴리펩타이드는 서열번호 5와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있고/있거나 TCR- $\beta$  폴리펩타이드는 서열번호 12와 적어

도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 5를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있고/있거나 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 12를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 6과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 13과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 6을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 13을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함하고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다. TCR-a 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3는 각각 서열번호 5, 6 및 7의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3는 각각 서열번호 12, 13 및 14의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR-a 가변 영역은 서열번호 3과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 가변 영역은 서열번호 10과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 가변 영역은 서열번호 3을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 가변 영역은 서열번호 10을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 2와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 9과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 2를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 9를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. TCR-a 및/또는 TCR-b 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 4 또는 11을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 4 또는 11을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0028]

[0025] TCR은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 19와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있고/있거나 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 26와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 19를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있고/있거나 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 26을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 20과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 27과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 20을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 27을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를

포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함하고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다. TCR-a 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3는 각각 서열번호 19, 20 및 21의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR3 및 CDR3는 각각 서열번호 26, 27 및 28의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR-a 가변 영역은 서열번호 17과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 가변 영역은 서열번호 24과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 가변 영역은 서열번호 17을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 가변 영역은 서열번호 24를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 16와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 23과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 16을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 23을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. TCR-a 및/또는 TCR-b 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 18 또는 25를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 18 또는 25를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0029]

[0026] TCR은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 33와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있고/있거나 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 40와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 33를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있고/있거나 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 40를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 포함할 수 있고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 34과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 41과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 34를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 41을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함하고, TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함한다. TCR-a 폴리펩타이드의 CDR1, CDR2 및 CDR3은 각각 서열번호 33, 34 및 35의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 TCR-b 폴리펩타이드의 CDR1, CDR3 및 CDR3은 각각 서열번호 40, 41 및 42의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR-a 가변 영역은 서열번호 31과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 가변 영역은 서열번호 38과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 가변 영역은 서열번호 31을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 가변 영역은 서열번호 38을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 30와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 37과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, TCR-a 폴리펩타이드는 서열번호 30를 갖거나 적어도 75, 76,

77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고 TCR-b 폴리펩타이드는 서열번호 37을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. TCR-a 및/또는 TCR-b 폴리펩타이드는 신호 펩타이드를 포함할 수 있다. 신호 펩타이드는 서열번호 32 또는 39를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 신호 펩타이드는 서열번호 32 또는 39를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] [0027] TCR은 변형을 포함할 수 있거나 키메라이다. TCR의 가변 영역은 본원 개시내용의 펩타이드에 특이적으로 결합하는 클로닝된 TCR의 불변 영역과 상이한 TCR 불변 영역에 융합될 수 있다.

[0031] [0028] TCR-a 폴리펩타이드와 TCR-b 폴리펩타이드는 작동 가능하게 연결될 수 있다. "작동가능하게 연결된"이라는 용어는 펩타이드 결합과 같은 공유 결합(예를 들어, 2개 요소가 폴리펩타이드이고 동일한 폴리펩타이드상에 있음) 또는 반데르발스 힘과 같은 비공유 결합(예를 들어, 서로 특정 정도의 특정 결합 친화성을 갖는 2개의 폴리펩타이드)을 지칭할 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드와 TCR-b 폴리펩타이드는 펩타이드 결합을 통해 작동 가능하게 연결된다. TCR-a 폴리펩타이드와 TCR-b 폴리펩타이드는 동일한 폴리펩타이드상에 있고, 여기서 TCR-b는 TCR-a의 아미노 근위부에 있다. 폴리펩타이드는 단일쇄 TCR로 추가로 정의될 수 있다. TCR-a 폴리펩타이드와 TCR-b 폴리펩타이드는 동일한 폴리펩타이드상에 있고, 여기서 TCR-a는 TCR-b의 아미노 근위부에 있다. TCR은 TCR-a와 TCR-b 폴리펩타이드 사이의 링커를 포함할 수 있다. 링커는 글라이신 및 세린 잔기를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 링커는 글라이신과 세린 잔기(글라이신-세린 링커)로만 구성된다. 링커는 가요성 링커일 수 있다. 예시적인 가요성 링커는 글라이신 중합체 (G)<sub>n</sub>, 글라이신-세린 중합체(예를 들어 (GS)<sub>n</sub>, (GSGGS - 서열번호 55)<sub>n</sub>, (G4S)<sub>n</sub> 및 (GGGS - 서열번호 62)<sub>n</sub>을 포함하는)를 포함하고, 여기서 n은 적어도 1의 정수이다. 일부 양상에서, n은 적어도, 최대, 또는 정확히 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위)이다. 글라이신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 기타 가요성 링커는 당업자에게 공지되어 있고, 본원 개시내용의 폴리펩타이드에서 링커로서 사용될 수 있다. 예시적인 링커는 GGSG (서열번호 56), GSGGG (서열번호 57), GSGSG (서열번호 58), GSGGG (서열번호 59), GGGSG (서열번호 60), GSSSG (서열번호 61) 등을 포함할 수 있거나 이들로 이루어질 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드 및 TCR 중에서 유용한 추가의 링커는 본원에 기재되어 있다. 제1 영역은 제1 영역이 제2 영역의 카복시 말단에 부착된 경우 제2 영역의 카복시 근위부에 있다. 제1 영역과 제2 영역 사이에 아미노산 잔기가 추가로 개입할 수 있다. 따라서 개입하는 아미노산 잔기가 없는 것으로 특별히 지정되지 않는 한 영역이 바로 인접할 필요는 없다. "아미노 근위부"라는 용어는 제1 영역이 제2 영역의 아미노 말단에 부착되어 있는 경우 제1 영역이 제2 영역의 아미노 근위부에 있다라는 점에서 유사하게 정의된다. 유사하게, 달리 명시되지 않는 한 제1 및 제2 영역 사이에 아미노산이 추가로 개입될 수 있다.

[0032] [0029] CDR은 또한 특정 CDR 서열의 하나의 측면 또는 양 측면을 플랭킹하는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23개 이상의 연속적인 아미노산 잔기(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위)를 포함할 수 있고, 따라서 특정 CDR 서열의 N 말단 또는 C 말단에 하나 이상의 추가 아미노산이 있을 수 있고, 예를 들어 이들은 서열번호 5-7, 12-14, 19-21, 26-28, 33-35 및 40-42로 나타낸다. 대안적으로, 또는 조합하여, CDR은 또한 본원에 기재된 CDR의 단편일 수 있고, 특정 CDR 서열의 C-말단 또는 N-말단으로부터 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산이 결여되어 있을 수 있다.

[0033] [0030] TCR 또는 융합 단백질은 검출 또는 치료학적 체제에 접합될 수 있다. 체제는 형광성 분자, 방사성 분자 또는 독소를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, TCR 또는 융합 단백질은 본원에 기재된 체제와 접합되어 있다.

[0034] [0031] 본원의 개시내용은 또한 서열번호 7과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 14와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 제공한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 7을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 14를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화한다. 핵산

은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 핵산은 서열번호 5와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 12와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 5를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 12를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 6과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 13과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 6을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 13를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 3과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 가변 영역 및/또는 서열번호 10과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 가변 영역을 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 3을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 가변 영역 및/또는 서열번호 10을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 가변 영역을 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 쇠 및/또는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 쇠를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 1 및/또는 서열번호 8을 포함한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 1을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖고/갖거나 서열번호 8을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0035] [0032] 본원의 개시내용은 또한 서열번호 21과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 28와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 제공한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 21을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 28을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화한다. 핵산은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 핵산은 서열번호 19와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 26와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 19를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 26을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 20과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 27과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 20을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 27을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-b를 암호

화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 17과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 가변 영역 및/또는 서열번호 24과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 가변 영역을 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 17을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 가변 영역 및/또는 서열번호 24를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 가변 영역을 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 쇠 및/또는 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 쇠를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 15 및/또는 서열번호 22를 포함한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 15를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖고/갖거나 서열번호 22를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

[0036]

**[0033]** 본원의 개시내용은 또한 서열번호 35과 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 42와 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 제공한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 35를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 42를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화한다. 핵산은 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 핵산은 서열번호 33와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 및/또는 서열번호 40와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-b 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 33을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 40를 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR1을 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 34와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 41과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 34를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-a 및/또는 서열번호 41을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 CDR2를 포함하는 TCR-b를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 31과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 가변 영역 및/또는 서열번호 38과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 가변 영역을 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 31을 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 가변 영역 및/또는 서열번호 38을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 가변 영역을 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 TCR-a 폴리펩타이드 쇠 및/또는 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 TCR-b 쇠를 암호화한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 29 및/또는 서열번호 36을 포함한다. 일부 양상에서, 핵산은 서열번호 29를 갖거나 적어도 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%(또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖고/갖거나 서열번호 36을 갖거나 적어도 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 범위) 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함한다.

- [0037] [0034] 핵산은 TCR-a (TRA) 및 TCR-b (TRB) 유전자를 포함할 수 있다. 핵산은 폴리시스트론일 수 있다. 핵산은 또한 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 또는 P2A 링커를 포함할 수 있다. 핵산은 TCR-a 및/또는 TCR-b 유전자를 암호화하는 cDNA를 포함할 수 있다. 핵산은 CD3 결합 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화할 수 있거나 추가로 암호화할 수 있다. 일부 양상에서, CD3 결합 영역은 CD3 특이적 단편 항원 결합(Fab), 단일쇄 가변 단편(scFv), 단일 도메인 항체 또는 단일쇄 항체를 포함한다.
- [0038] [0035] 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드의 적어도 6개의 연속 아미노산을 포함할 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드의 적어도 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 연속 아미노산을 포함할 수 있거나 이들로 이루어질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있거나 이들로 이루어질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43을 포함하거나 이것으로 이루어진다. 펩타이드는 서열번호 44를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 펩타이드는 서열번호 45를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 일부 양상에서, 펩타이드는 13개 아미노산 길이 이하이다. 펩타이드는 적어도, 최대, 정확하게 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산(또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)을 가질 수 있거나 이들로 이루어질 수 있다. 특정 양상에서, 펩타이드는 10개 아미노산으로 이루어진다. 특정 양상에서, 펩타이드는 9개 아미노산으로 이루어진다. 펩타이드는 8개 아미노산으로 이루어질 수 있다. 펩타이드는 7개 아미노산으로 이루어질 수 있다. 펩타이드는 6개 아미노산으로 이루어질 수 있다. 일부 양상에서, 펩타이드는 면역원성이다. 용어 면역원성은 보조 면역 반응과 같은 면역 반응의 생성을 지칭할 수 있다. 펩타이드는 변형될 수 있다. 변형은 분자로의 접합을 포함할 수 있다. 분자는 항체, 지질, 보조제 또는 검출 모이어티(태그)일 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 100% 서열 동일성을 포함할 수 있다. 본원의 개시내용의 펩타이드는 또한 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 갖거나 적어도 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100% 서열 동일성을 가질 수 있는 것들을 포함한다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 60%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 66% 서열 동일성을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 70% 서열 동일성을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 77% 서열 동일성을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 80% 서열 동일성을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 88% 서열 동일성을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 가질 수 있거나 적어도 90% 서열 동일성을 가질 수 있다. 본원 개시내용의 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드에 상대적으로 1, 2 또는 3개의 치환을 가질 수 있다. 펩타이드는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드에 상대적으로 적어도 또는 최대 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환을 가질 수 있다.
- [0039] [0036] 상기 조성물은 비경구 투여, 정맥내 주사, 근육내 주사, 흡입 또는 피하 주사용으로 제형화될 수 있다. 펩타이드는 리포솜, 지질 함유 나노 입자 또는 지질 기반 담체 안에 포함될 수 있다. 일부 양상에서, 본원 개시내용의 조성물은 백신으로서 제형화된다. 조성물은 추가로 보조제를 포함할 수 있다.
- [0040] [0037] 본원 개시내용의 수지상 세포에 관한 일부 양상에서, 수지상 세포는 성숙한 수지상 세포를 포함한다. 세포는 HLA-A 유형을 갖는 세포일 수 있다. HLA는 HLA-A, HLA-B, 또는 HLA-C일 수 있다. 일부 양상에서, 세포는 HLA-A-02 유형이다. 세포는 또한 HLA-A24 유형일 수 있다. 일부 양상에서, 세포는 HLA-A0201 유형 또는 HLA-A2402 유형이다. 일부 양상에서, 세포는 HLA-A01, HLA-A02, HLA-A11, HLA-A24, HLA-B07, HLA-B08, HLA-B15, 또는 HLA-B40이다.
- [0041] [0038] 방법은 발현된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 단리함을 추가로 포함할 수 있다. 일부 양상에서, T 세포는 CD8+ T 세포를 포함한다. 일부 양상에서, T 세포는 CD4+ T 세포, Th1, Th2, Th17, Th9, 또는 Tfh T 세포 또는 세포독성 T 세포, 메모리 T 세포, 중추 메모리 T 세포 또는 이펙터 메모리 T 세포이다.
- [0042] [0039] 벡터는 TCR-a 및 TCR-b 유전자 둘다를 포함할 수 있다. 벡터는 핵산의 발현을 지시하는 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터는 뮤린 줄기 세포 바이러스(MSCV) 프로모터를 포함할 수 있다.
- [0043] [0040] 본원 개시내용의 일부 양상에서, 세포는 줄기 세포, 전구 세포, 면역 세포 또는 천연 킬러(NK) 세포를 포함한다. 일부 양상에서, 세포는 조혈 줄기 또는 전구 세포, T 세포, 중간엽 줄기 세포(MSC) 또는 유도 만능 줄기 세포(iPSC)로부터 분화된 세포를 포함한다. 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 단리되거나 유래할 수 있다. 일부 양상에서, T 세포는 세포독성 T 림프구(CTL), CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, 불변 NK T(iNKT) 세

포, 감마-델타 T 세포, NKT 세포 또는 조절 T 세포를 포함한다. 일부 양상에서, 세포는 암 환자로부터 단리된다. 일부 양상에서, 세포는 비-암성 환자로부터 단리된다. 일부 양상에서, 세포는 건강한 환자로부터 단리된다. 세포는 동결될 수 있거나 동결된 것일 수 있다. 세포는 세포 배양물 중에 있을 수 있다. 일부 양상에서, 세포는 TCR 유전자의 내인성 발현이 없다. 일부 양상에서, 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함한다.

- [0044] [0041] 일부 양상에서, 상기 조성물은 무혈청, 마이코플라즈마 무함유, 내독소 무함유 및/또는 멸균성인 것으로 결정되었다. 방법은 배지 중 세포를 배양하고, 세포의 분열을 가능하게 하는 조건에서 세포를 항온처리하고, 세포를 스크리닝하고/하거나 세포를 동결시킴을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다.
- [0045] [0042] 일부 양상에서 대상체는 본원에 기재된 암과 같은 암으로 진단되었다. 암은 고형 종양을 포함할 수 있다. 대상체는 암에 대해 이전에 치료받은 적이 있는 대상체일 수 있다. 대상체는 이전 치료에 내성이 있는 것으로 결정된 대상체일 수 있다. 방법은 추가의 치료요법의 투여를 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 암은 고형 종양으로서 추가로 정의될 수 있다. 암은 또한 백혈병과 같은 혈액암일 수 있다. 암은 본원에 기재된 암일 수 있다. 암은 I, II, III, 또는 IV 단계의 암일 수 있다. 암은 전이성 및/또는 재발성 암을 포함할 수 있다. 암은 FANCI 항원 양성 암을 포함할 수 있다. 암은 서열번호 43의 펩타이드를 발현하는 암을 포함할 수 있다. 암은 RAD51 항원 양성 암을 포함할 수 있다. 암은 서열번호 44의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함할 수 있다. 암은 PBK 항원 양성 암을 포함할 수 있다. 암은 서열번호 45의 펩타이드에 대해 양성인 암 세포를 포함할 수 있다. 대상체는 FANCI 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된 대상체일 수 있다. 대상체는 서열번호 43의 펩타이드에 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된 대상체일 수 있다. 대상체는 RAD51 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된 대상체일 수 있다. 대상체는 서열번호 44의 펩타이드에 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된 대상체일 수 있다. 대상체는 PBK 항원 양성 암을 갖는 것으로 결정된 대상체일 수 있다. 대상체는 서열번호 45의 펩타이드에 양성인 암 세포를 갖는 것으로 결정된 대상체일 수 있다.
- [0046] [0043] 일부 양상에서 암은 비-암성 대상체 대비 과발현과 같은 FANCI, RAD51 또는 PBK가 과발현되는 암이다. 대상체 또는 환자는 생물학적 샘플에서 FANCI, RAD51 또는 PBK 항원이 과발현된 것으로 결정된 자들일 수 있다. 생물학적 샘플은 암 세포 또는 생검을 포함할 수 있다. 대상체는 포유류일 수 있다. 일부 양상에서 대상체는 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 말 또는 돼지와 같은 실험실 시험 동물을 포함한다. 일부 양상에서, 대상체는 사람이다. 일부 양상에서, 대상체는 HLA-A2 및/또는 HLA-A\*0201 양성인 것으로 결정되었다. 일부 양상에서, 대상체는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드를 발현하는 암성 세포를 갖는 것으로 결정되었다.
- [0047] [0044] 본원 개시내용의 조성물은 백신으로서 제형화될 수 있다. 본원 개시내용의 조성물 및 방법은 암을 예방하기 위한 예방학적 치료요법을 제공한다. 본원 개시내용의 조성물 및 방법은 암을 갖는 환자의 치료를 위한 것과 같은 기존의 암을 치료하기 위한 치료학적 치료요법을 제공한다. 조성물은 보조제를 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 보조제는 당업계에 공지되어 있고 예를 들어 TLR 효능제 및 알루미늄 염을 포함한다.
- [0048] [0045] 본원 개시내용의 방법은 TCR 발현, TCR 유전자를 암호화하는 핵산의 혼입, 또는 서열번호 43-45 중 하나의 펩타이드와 같은 암 항원에 대한 TCR의 결합과 같은 면역원성 성질에 대해 하나 이상의 세포 성질에 대해 세포를 스크리닝하는 것을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다.
- [0049] [0046] 상기 방법은 세포 또는 세포를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있고, 여기서 세포는 자가 세포를 포함한다. 일부 양상에서, 세포는 비-자가 세포를 포함한다. 세포는 또한 동종 또는 이종 세포일 수 있다.
- [0050] [0047] 조성물은 본원 개시내용의 MHC 폴리펩타이드 및 펩타이드를 포함할 수 있고, 여기서 MHC 폴리펩타이드 및/또는 펩타이드는 검출 태그에 접합되어 있다. 이와 같이 적합한 검출 태그는 방사성 동위원소, 형광단, 화학 발광 화합물, 염료 및 효소를 포함한 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 태그는 단순히 검출되거나 정량화될 수 있다. 단순히 검출되는 반응은 일반적으로 단순히 존재만 확인되는 반응을 포함하는 반면, 정량화되는 반응은 일반적으로 강도, 편광 및/또는 기타 성질과 같은 정량화 가능한(예를 들어, 수치로 보고 가능한) 값을 갖는 반응을 포함한다. 발광 또는 형광 검정에서 검출 가능한 반응은 실제로 결합에 관여하는 검정 성분과 관련된 발광단 또는 형광단을 사용하여 직접 생성하거나 또 다른(예를 들어, 리포터 또는 지표) 성분과 관련된 발광단 또는 형광단을 사용하여 간접적으로 생성할 수 있다. 신호를 생성하는 발광 태그의 예는 생체 발광 및 화학 발광을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 형광 태그의 예는 플루오레세인, 로다민, 테트라메틸로다민, 에오신, 에리트로신, 쿠마린, 메틸-쿠마린, 피렌, 말라시트 그린, 스틸벤, 루시퍼 엘로우, 캐스케이드 블루.TM., 및 텍사스 레드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 적합한 광학 염료는

문헌(참조: Haugland, Richard P. (1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (6th))에 기재되어 있다. 검출 태그는 스트렙타비딘 또는 이의 결합 파트너인 비오틴도 포함한다.

- [0051] [0048] MHC 폴리펩타이드 및 펩타이드는 작동적으로 연결될 수 있다. '작동적으로 연결된'이라는 용어는 2개의 성분이 조합되어 있거나 조합하여 복합체를 형성할 수 있는 상황을 지칭한다. 예를 들어, 성분은 용합 단백질에서와 같이 공유 부착 및/또는 동일한 폴리펩타이드에 공유 부착될 수 있거나 반데르발스 힘에 의해 발생하는 결합 친화성과 같이 성분이 서로에 대해 어느 정도의 결합 친화성을 가질 수 있다. 따라서, 본원 개시내용의 양상은 MHC 폴리펩타이드와 펩타이드가 펩타이드 결합을 통해 작동적으로 연결되는 것과 관련된다. 추가의 양상은 MHC 폴리펩타이드와 펩타이드가 반데르발스 힘을 통해 작동적으로 연결되는 것과 관련된다. 펩타이드-MHC는 작동적으로 연결되어 pMHC 복합체를 형성할 수 있다. 일부 양상에서, 적어도 2개의 pMHC 복합체는 함께 작동적으로 연결된다. 다른 양상은 서로 작동적으로 연결된, 적어도 또는 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 pMHC 복합체를 포함한다. 일부 양상에서, 적어도 2개의 MHC 폴리펩타이드는 하나의 펩타이드에 연결된다. 다른 양상에서, MHC 폴리펩타이드 대 펩타이드의 평균 비율은 1:1 내지 4:1이다. 일부 양상에서, 비율 또는 평균 비율은 적어도, 최대 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 내지 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)이다.
- [0052] [0049] 본원 개시내용의 양상의 일부에서, 펩타이드는 MHC와 복합체를 형성한다. 일부 양상에서, MHC는 HLA-A, HLA-B, 또는 HLA-C 유형을 포함한다. 펩타이드는 수지상 세포, 림프 모세포, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 인공 항원 제공 세포(aAPC) 또는 인공 항원 제시 표면에 부착될 수 있다. 일부 양상에서, 인공 항원 제시 표면은 표면에 접합되거나 연결된 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 예시적인 표면은 비드, 미세플레이트, 유리 슬라이드 또는 세포 배양 플레이트를 포함한다.
- [0053] [0050] 본원 개시내용의 방법은 펩타이드 및/또는 MHC와 결합된 T 세포의 수를 계수함을 추가로 포함할 수 있다. T 세포를 포함하는 조성물은 대상체로부터 단리될 수 있다. 대상체는 사람 대상체와 같은 본원에 정의된 바와 같은 대상체일 수 있다. 상기 방법은 펩타이드 및/또는 MHC와 결합된 T 세포의 수를 분류하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 방법은 또한 펩타이드 및/또는 MHC와 결합된 T 세포로부터 하나 이상의 TCR 유전자를 서열분석하는 것을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 방법은 본원의 개시내용의 펩타이드에 결합하는 TCR과 같은 TCR로부터 TCR 알파 및/또는 베타 유전자(들)를 서열분석하는 것을 포함하거나 추가로 포함한다. 방법은 또한 파라토프 핫스팟 (GLIPH) 분석에 의해 림프구 상호작용의 분류를 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 이것은 추가로 문헌(참조: Glanville et al., Nature. 2017 Jul 6; 547(7661): 94-98)에 기재되어 있고, 이는 참조로 본원에 인용된다.
- [0054] [0051] 본원 개시내용의 조성물은 무혈청, 마이코플라즈마 무함유, 내독소 무함유 및/또는 멸균성일 수 있다. 방법은 배지 내에서 본원 개시내용의 세포를 배양하고, 세포의 분열을 허용하는 조건에서 세포를 항온처리하고, 세포를 스크리닝하고/하거나 세포를 동결시킴을 추가로 포함할 수 있다. 상기 방법은 또한 본원 개시내용의 세포로부터 발현된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 단리함을 추가로 포함할 수 있다.
- [0055] [0052] 본원 개시내용의 방법은 수지상 세포를 하나 이상의 세포 성질에 대해 스크리닝하는 것을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 상기 방법은 하나 이상의 사이토킨 또는 성장 인자와 세포를 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 하나 이상의 사이토킨 또는 성장 인자는 GM-CSF를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 세포 성질은 CD86, HLA 및 CD14 중 하나 이상의 세포 표면 발현을 포함한다. 수지상 세포는 CD34+ 조혈 줄기 또는 전구 세포로부터 유래할 수 있다.
- [0056] [0053] 본원 개시내용의 방법에서의 접촉은 면역 이펙터 세포의 출발 집단과 항원 제시 세포(APC)를 동시에 배양하는 것으로서 추가로 정의될 수 있고, 여기서 APC는 이들의 표면에 펩타이드를 제시한다. 특정 양상에서, APC는 수지상 세포이다. 일부 양상에서 수지상 세포는 말초 혈액 단핵구(PBMC)로부터 유래한다. 일부 양상에서, 수지상 세포는 PBMC로부터 단리된다. 수지상 세포 또는 DC가 유래하는 세포는 백혈구성분채집술에 의해 단리된다.
- [0057] [0054] 본원 개시내용의 양상에서 펩타이드-MHC(pMHC) 복합체는 본원 개시내용의 펩타이드와 MHC 복합체를 접촉 시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 양상에서 펩타이드는 세포에서 발현되어 내인성 MHC 복합체와 결합하여 pMHC를 형성한다. 일부 양상에서, 펩타이드 교환은 pMHC 복합체를 제조하기 위해 사용된다. 예를 들어, 광 절단 가능한 펩타이드와 같은 절단 가능한 펩타이드가 디자인되어 MHC에 결합하고 이를 안정화시킬 수 있다. 펩타이드의 절단(예를 들어, 광 절단 가능한 펩타이드에 의한)은 "구제 펩타이드"가 존재하는 상태에서 자외선 노출을 수행하지 않는 한 펩타이드를 HLA 복합체로부터 해리되어 신속하게 분해되는 공 HLA 복합체를 유도한다. 따라

서, 본원 개시내용의 펩타이드는 펩타이드 교환 절차에서 "구제 펩타이드"로 사용될 수 있다. 본원 개시내용의 추가의 양상은 본원 개시내용의 펩타이드를 포함하는 pMHC 복합체에 관한 것이다. pMHC 복합체는 고체 지지체에 작동적으로 연결되거나 형광 분자, 방사성 동위원소 또는 항체와 같은 검출 가능한 모이어티에 부착될 수 있다. 본원 개시내용의 추가 양상은 서로 작동적으로 연결된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 펩타이드-MHC 분자를 포함하거나 이를 적어도 또는 최대로 포함하는 펩타이드-MHC 다중 복합체에 관한 것이다. 연결은 펩타이드 결합과 같은 공유 결합일 수도 있고 비공유 결합일 수도 있다. 일부 양상에서, pMHC 분자는 비오틴 분자에 결합될 수 있다. 상기 pMHC 분자는 스트렙타비딘 분자에 결합함에 의해 다량체화될 수 있다. pMHC 다량체를 사용하여 조성물 또는 조직에 있는 항원-특이적 T 세포 또는 TCR 분자를 검출할 수 있다. 다량체를 사용하여 동일계 또는 생검 샘플에서 펩타이드- 또는 펩타이드-특이적 T 세포를 검출할 수 있다. 다량체는 고체 지지체에 결합될 수 있거나 어레이 또는 슬라이드와 같은 고체 지지체 상에 침적될 수 있다. 이어서 세포를 슬라이드에 첨가할 수 있고 pMHC 다량체와 세포 간의 결합의 검출을 수행할 수 있다. 따라서, 본원 개시내용의 pMHC 분자 및 다량체는 대상체에서 암을 검출하고 진단하거나 암을 갖는 개체에서 면역 반응을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0058]

**[0055]** 상기 방법은 세포 집단을 수득함을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법에 정의된 바와 같이, 수득하는 것은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 면역 이펙터 세포의 출발 집단을 단리함을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 일부 정의에서, 면역 이펙터 세포의 출발 집단은 대상체로부터 수득된다. 본원 개시내용의 방법은 동시 배양 전에 수지상 세포에 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산을 도입하는 것을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 펩타이드의 도입은 펩타이드를 암호화하는 핵산으로 수지상 세포를 형질감염시키거나 감염시킴에 의해 또는 펩타이드를 수지상 세포와 항온처리함에 의해 수행될 수 있다. 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산은 전기천공에 의해 도입될 수 있다. 핵산의 다른 전달 방법들은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 지질감염, 인산칼슘 형질감염, DEAE-텍스트란을 이용한 형질감염, 미세 주사, 바이러스 매개된 형질도입이 있고 본원 개시내용의 핵산을 세포로 전달하기 위한 본원 개시내용의 방법에서 유용하다. 일부 양상에서 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산은 수지상 세포 배양 배지에 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산을 첨가하여 도입된다. 일부 양상에서, 면역 이펙터 세포는 펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산이 도입된 수지상 세포의 제2 집단과 동시 배양된다. 일부 양상에서 동시 배양 후 면역 이펙터 세포로부터 CD4 양성 또는 CD8 양성 및 펩타이드 MHC 사랑체 양성 T 세포 집단이 정제된다. 일부 양상에서 CD4 양성 또는 CD8 양성 및 펩타이드 MHC 사랑체 양성 T 세포의 집단은 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 정제된다. 일부 양상에서, 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단은 제한적 또는 연속 희석에 의해 생성한 후 신속한 확장 프로토콜에 의해 개별 클론을 확장시킨다.

[0059]

**[0056]** 일부 양상에서, 정제는 분류된 세포의 제한적 또는 연속 희석에 의한 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단을 생성한 후 신속한 확장 프로토콜에 의해 개별 클론을 확장시킴을 포함한다. 본원 개시내용의 방법은 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단으로부터의 T 세포 수용체(TCR)의 클로닝을 포함할 수 있거나 추가로 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 방법에서 용어 단리하는이라는 용어는 펩타이드 특이적 면역 이펙터 세포의 클론 집단으로부터 T 세포 수용체(TCR)를 클로닝하는 것으로 정의될 수 있거나 추가로 정의될 수 있다. 일부 양상에서 TCR의 클로닝은 TCR 알파와 베타 쇠의 클로닝이다. 일부 양상에서, TCR은 cDNA 말단의 5' -신속한 증폭(RACE) 방법을 사용하여 클로닝된다. 일부 양상에서, TCR 알파 및 베타 쇠는 cDNA 말단의 5' -신속한 증폭 (RACE) 방법을 사용하여 클로닝된다. 일부 양상에서, 클로닝된 TCR은 발현 벡터에서 브클로닝된다. 일부 양상에서, 발현 벡터는 TCR 알파 서열과 TCR 베타 서열 사이에 링커 도메인을 포함한다. 발현 벡터는 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 벡터일 수 있다. 벡터는 또한 본원에 기재된 발현 벡터일 수 있다. 링커 도메인은 하나 이상의 펩타이드 절단 부위를 암호화하는 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및/또는 P2A 절단 부위일 수 있다. 일부 양상에서, TCR 알파 서열 및 TCR 베타 서열은 IRES 서열에 의해 연결된다.

[0060]

**[0057]** 본원 개시내용의 숙주 세포는 발현 벡터로 형질도입되어 TCR 알파 및/또는 베타 쇠를 발현하는 가공된 세포를 생성할 수 있다. 일부 양상에서, 숙주 세포는 면역 세포이다. 면역 세포는 T 세포일 수 있고 가공된 세포는 가공된 T 세포로 지칭될 수 있다. T 세포는 본원에 기재된 T 세포의 유형, 예를 들어, CD8<sup>+</sup> T 세포, CD4<sup>+</sup> T 세포, 또는  $\gamma$   $\delta$  T 세포일 수 있다. 면역 이펙터 세포의 출발 집단은 암을 갖는 대상체로부터 수득될 수 있고 숙주 세포는 대상체에 대해 동종이계 또는 자가이다. 펩타이드 특이적 T 세포는 자가 또는 동종이계일 수 있다. 형질도입된 숙주 세포로부터 CD4 양성 또는 CD8 양성 및 펩타이드 MHC 사랑체 양성 가공된 T 세포 집단을 정제할 수 있다. 일부 양상에서, 펩타이드 특이적 가공된 T 세포의 클론 집단은 제한적 또는 연속 희석에 의해 생성한 후 신속한 확장 프로토콜에 의해 개별 클론을 확장시킨다. 일부 양상에서, 본원 개시내용의 방법

에서 정제하는은 동시 배양 후 면역 이펙터 세포로부터 CD4 양성 또는 CD8 양성 및 펩타이드 MHC 사랑체 양성 T 세포의 집단을 정제하는 것으로서 정의된다.

- [0061] [0058] 펩타이드는 고체 지지체에 연결될 수 있다. 일부 양상에서, 펩타이드는 고체 지지체에 접합되거나 고체 지지체에 접합된 항체에 결합된다. 고체 지지체는 마이크로플레이트, 비드, 유리 표면, 슬라이드 또는 세포 배양 접시를 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 고체 지지체는 나노유동 칩을 포함한다. T 세포 반응 검출은 펩타이드와 T 세포 또는 TCR의 결합을 검출하는 것을 포함하거나 추가로 포함할 수 있다. 일부 양상에서, T 세포 반응 검출은 ELISA, ELISPOT, 또는 사랑체 검정을 포함한다.
- [0062] [0059] 본원 개시내용의 방법은 또한 백신, 예를 들어, 암 백신의 효능을 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0063] [0060] “치료” 또는 치료하는은 포유류에서 임의의 질환 치료를 지칭할 수 있고, 다음을 포함한다: (i) 질환의 예방, 즉 질환이 유도되기 전에 보호 조성물을 투여하여 질환의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 것; (ii) 질환의 억제, 즉 질환이 유발된 후 그러나 질환의 임상 증상이 나타나거나 재발하기 전에 보호 조성물을 투여하여 질환의 임상 증상이 나타나지 않도록 하는 것; (iii) 질환의 억제, 즉, 이들의 초기 증상 후 보호 조성물의 투여에 의해 임상 증상의 발병을 중지시키는 것; 및/또는 (iv) 질환의 완화, 즉 초기 증상 후 보호 조성물의 투여에 의해 임상 증상의 완화를 유발하는 것. 일부 양상에서, 치료는 질환의 예방을 배제할 수 있다.
- [0064] [0061] 본원 전반에 걸쳐, 용어 “약”은 값이 값을 결정하는데 이용되는 장치 또는 방법에 대한 오차의 표준 편차를 포함한다는 것을 명시하기 위해 세포 및 분자 생물학 분야에서 이의 명백하고 통상적인 의미에 따라 사용된다.
- [0065] [0062] 용어 “포함하는”과 연계하여 사용되는 경우, 용어 “a” 또는 “an”의 사용은 “하나”를 의미할 수 있으나 이것은 또한 “하나 이상”, “적어도 하나” 및 “하나 초과”의 의미와 일치한다.
- [0066] [0063] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “또는” 및 “및/또는”을 사용하여 조합하여 또는 서로 배타적으로 다수의 성분들을 기재한다. 예를 들어, “x, y, 및/또는 z”는 “x” 단독, “y” 단독, “z” 단독, “x, y, 및 z,” “(x 및 y) 또는 z,” “x 또는 (y 및 z),” 또는 “x 또는 y 또는 z”을 언급할 수 있다. 이것은 구체적으로 x, y, 또는 z가 하나의 구현에 또는 양상으로부터 배제될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0067] [0064] 용어 “포함하는(comprising)” (및 예를 들어, “포함한다(comprise)” 및 “포함한다(comprises)”를 포함하는 임의의 형태), “갖는” (및 “갖는다(have)” 및 갖는다(has)와 같은 갖는 임의의 형태), “포함하는(including)” (및 “포함한다(includes)” 및 “포함한다(include)”와 같은 포함하는 임의의 형태) 또는 “함유하는” (및 “함유한다(contains)” 및 “함유한다(contain)”와 같은 함유하는 임의의 형태)는 포괄적이거나 말단 개방형이고 추가의, 인용되지 않는 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다.
- [0068] [0065] 이들의 사용을 위한 조성물 및 방법은 본원 명세서 전반에 걸쳐 기재된 임의의 성분 또는 단계를 “포함한다”, “로 필수적으로 이루어진다”, 또는 “로 이루어진다”일 수 있다. 용어 “로 이루어진”은 특정되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. “로 본질적으로 이루어지는”이라는 표현은, 기재된 주요 요지의 범위를 특정된 물질 또는 단계 및 기본적인 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들로 한정한다. 용어 “포함하는”과 관련하여 기재된 구현에 또는 양상은 또한 용어 “로 이루어진” 또는 “필수적으로 이루어진”과 관련하여 수행될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0069] [0066] 치료, 진단 또는 생리학적 목적 또는 효과와 관련하여 임의의 방법은 또한 기재된 치료, 진단, 생리학적 목적 또는 효과를 성취하거나 수행하기 위해 본원에 논의된 임의의 화합물, 조성물 또는 체제의 “용도”와 같은 “용도” 청구항 언어에 기재될 수 있다.
- [0070] [0067] 하나 이상의 서열 또는 조성물의 사용은 본원에 기재된 임의의 방법에 기초하여 사용될 수 있다. 다른 구현에는 본원 전반에 걸쳐 논의된다. 본원 개시내용의 하나의 양상과 관련하여 논의된 임의의 구현에 또는 양상은 본원 개시내용의 다른 양상에도 적용되며 그 반대로도 적용된다.
- [0071] [0068] 본 발명의 하나의 구현에 또는 양상과 관련하여 논의된 임의의 제한이 본 발명의 임의의 다른 구현에 또는 양상에 적용될 수 있는 것으로 구체적으로 고려된다. 추가로, 본 발명의 임의의 조성물은 본 발명의 임의의 방법에 사용될 수 있고, 본 발명의 임의의 방법을 사용하여 본 발명의 임의의 조성물을 생성하거나 사용할 수 있다. 실시예에 제시된 구현예의 양상은 또한 상이한 실시예에서 다른 곳 및 본원의 다른 곳, 예를 들어, 발명의 개요, 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에서 논의된 구현예와 관련하여 수행될 수 있는 구현예이다.
- [0072] [0069] 본 발명의 다른 목적, 특성 및 이점들은 하기의 상세한 설명으로부터 명백해 질 것이다. 그러나, 상세

한 설명 및 본 발명의 특정 구현예 및 양상을 지적하는 구체적인 실시예는, 상기 상세한 설명으로부터 본 발명의 개념과 범위 내에서 다양한 변화 및 변형을 줄 수 있음이 당업계의 숙련자에게는 명백하기 때문에, 단지 예시로서만 제공하는 것으로 이해되어야만 한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0073] [0070] 하기의 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고 본 발명의 특정 양상을 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본 발명은 본원에 제공된 특정 구현예의 상세한 설명과 함께 이들 도면 중 하나 이상을 참조로 보다 잘 이해될 수 있다.
- [0071] 도 1. FANCI-16 HLA-A0201 제한된 펩타이드 (KLQEFLLQTL - 서열번호 43) CTL 생성.
- [0072] 도 2a-h. FANCI-16 펩타이드 특이적 CTL 세포주의 기능적 입증.
- [0073] 도 3. RAD51-254 HLA-A0201 제한된 펩타이드 (RLADEFQVAV - 서열번호 44) CTL 생성.
- [0074] 도 4a-e. RAD51-254 펩타이드 특이적 CTL 세포주의 기능적 입증.
- [0075] 도 5. PBK-289 HLA-A2402 제한된 펩타이드 (SYQKVIELF - 서열번호 45) CTL 생성.
- [0076] 도 6a-e. PBK-289 펩타이드 특이적 CTL 세포주의 기능적 입증.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**I. 펩타이드**

[0075] [0077] 본원 개시내용의 펩타이드는 FANCI(FA 상보체 그룹 I) 암 항원으로부터 유래할 수 있다. FANCI 단백질은 서열번호 46의 아미노산을 가질 수 있다:  
 DQKILSLAAEKTADKLQEFLLQTLREGDLTNLLQNQAVKGVAGALLRAIFKGGSPCSEEAGTLRRRK IYTCCIQLVESGDLQKEIASEI IGLLMLEAHHFP  
 GP LLVELANEF I SAVREGSLVNGKSELELPI ILTALATKKENLAYGKGVLSGEECKKQL INTLCSGRWDQYVIQLTSMFKDVP  
 LTAEEVEFVVEKALSMFSKM NLQEIPPLVYQLLVSSKGRKSVLEGI IAFFSALDKQHNEEQSGDELDDVVTVPSELRHVEGTI ILHI  
 VF AIKLDYELGRELVKHLKVGQGGDSNNLSP FSIALLSVTR IQRFDQVLDLLKTSVVKSFKDLQLLQGSKFLQNLVPHRSYVSTMILEV  
 VKNSVHSDHVTQGLVELGFI LMDSYGPKKVLGDKTIETSPS LSRMPNQHACKLGANILLETFKIHEMIRQEI  
 LEQVLRNVTRASSPISHFLDLLSNIVMYAPLVLQSCSSKVTEAFDYLSFLPLQTVQRLLKAVQPLLVKVS  
 M SMRDCLILVLRKAMFANQLDARKSAVAGFLLLLKNFKVLGSLSSQCSQSLSVSVQVHVDVHSHYNSVANETFCLEI  
 MDSLRRCLSQQADVRLMLYEGFYDVL RRNSQLANSVMQTLLSQLKQFYEPKPDLLPPLKLEACIL  
 TQGDKISLQEPDYLCCIQHCLAWYKNTV IPLQQGEEEEEEAFYEDLDDILESITNRMIK SELEDFELDKSADFSQSTS  
 IG IKN ICAFLVMGVCEVL IEYNFSISSFSKNRFEDILSLFMCYKKLSDILNEKAGAKTKMANKTSDSLLSMK  
 FVSSLLTAL FRDSIQSHQESLSVLRSSNEFMRYAVNVALQKVVQLKETGHVSGPDGQNP EKFQNLCDI  
 TRVLLWRYTS IPTSVESGKKEKKGKSI SLLCLEGLQKIFSAV QQFYQPKIQQFLRALDVTKEG  
 EREDADVSVTQRTAFQIRQFQRSLNLLSSQEEDFNSKEALLLVTVLTSLSKLLEPSSPQFVQML  
 SWTSKICKENSRED ALFCKSLMNLFLSHVSYKSPVILLRDLSDIHGHLGDIQDVEVEKTNHFA  
 IVNLRTAAPTVCLLVLSQAEKVLEEDVWLI TKLKGQVQSQETLSEEASSQA TLPNQPEKAI  
 IMQLGTLTFFHELVTALPSGSCVDTLLKDLCKMYTTLTALVRYYLQVCQSSGGIPKNMEKLVKLSG  
 SHLTPLCYSFISYVQNKSKSLNY TGEKKEKPAAVATAMARVRETKPIPNLIFAIEQYEFKFI  
 HLSKSKSVNMQHMKLSTSRDFKIKGNILDMVLRDGEDENEBGTA SEHGGQNKPAKPKR  
 K (서열번호 46).

[0076] [0078] FANCI 유전자의 이소형은 하기 GENBANK 승인 번호로 나타낸다: NP\_001106849.1, NP\_001363839.1, NP\_001363840.1, NP\_060663.2, XP\_011520058.1, 및 XP\_011520066.1. 이들 GENBANK 번호와 관련된 서열은 본원에 참조로 인용된다. 서열번호 43의 펩타이드는 FANCI 유전자로부터의 펩타이드를 나타낸다.

[0077] [0079] 본원 개시내용의 펩타이드는 RAD51(RAD51 리컴비나제) 암 항원으로부터 유래할 수 있다. RAD51 단백질은 서열번호 47의 아미노산을 가질 수 있다:  
 MAMQMQLLEANADTSVEEESFGPQPSRLEQCGINANDVKKLEEAGFHTVEAVAYAPKKEI INIKGI SEAKADKILTESRSVARLECN  
 SVILVYCTLR LSGSS DSPASASRVVGTGGIETGSITEMFGFERTGKTQICHTLAVTCQLPIDRGGGEGKAMYIDTEGTFRPERLL  
 AVAERYGLSGSDVLDNVAYARAFNTDHQTL LYQASAMMESRYALLIVDSATALYRTDYSGRGEL SARQMHLARFLRMLRL  
 LADEFQVAVVITNQVVAQVDGAAMFAADPKKPIGGNI IAHASTTRLYLRKG RGETRICKIYDSPCLPEAEAMFAINADG  
 VGD AKD (서열번호 47).

[0078] [0080] RAD51 유전자의 이소형은 하기 GENBANK 승인 번호로 나타낸다: NP\_001157741.1, NP\_001157742.1, NP\_002866.2, NP\_597994.3, XP\_011520163.1, XP\_011520159.1, XP\_011520164.1, XP\_011520162.1, XP\_006720689.1, XP\_011520160.1, 및 XP\_011520161.1 이들 GENBANK 번호와 관련된 서열은 본원에 참조로 인용된다. 서열번호 44의 펩타이드는 RAD51 유전자로부터의 펩타이드를 나타낸다.

- [0079] [0081] 본원 개시내용의 펩타이드는 PBK (PDZ 결합 키나제) 압 항원으로부터 유래한다. PBK 단백질은 서열번호 48의 아미노산을 가질 수 있다: MEGISNFKTPSKLSEKKKSVLCSTPTINIPASPFMQKLGFGTGVNVYLMKRSPRGLSHSPWAVKKINPICNDHYRSVYQKRLMDEAKILKSLHHPNIVGYRAFTEANDGSLCLAMEYGGEKSLNDLIEERYKASQDPFPAAIILKVALNMARGLYLHQEKLLHGDIKSSNVVIGKDFETIKICDVGVSPLDENMTAPAFITILLVSVTDPEACYIGTEPWPKPEAVEENGVI TDKADIFAFGLTLWEMMTLSIPHINLSNDDDDDEKTFDESDFDEAYYAALGTRPPINMEELDESQKVIELFSVCTNEDPKDRPSAAHIVEALETDV (서열번호 48).
- [0080] [0082] PBK 유전자의 이소형은 하기 GENBANK 승인번호로 나타난다: NP\_001265874.1, NP\_001349969.1, NP\_060962.2. 이들 GENBANK 번호와 관련된 서열은 본원에 참조로 인용된다. 서열번호 45의 펩타이드는 PBK 유전자로부터의 펩타이드를 나타낸다.
- [0081] **II. 가공된 T 세포 수용체**
- [0082] [0083] T 세포 수용체는 디설파이드 결합으로 연결된, T세포 수용체  $\alpha$  (TCR  $\alpha$ )와  $\beta$  (TCR  $\beta$ ) 쇠로 호칭되는 2개의 상이한 폴리펩타이드 쇠를 포함한다. 이들  $\alpha$ : $\beta$  이중이량체는 면역글로불린 분자의 Fab 단편과 구조에서 매우 유사하고 이들은 대부분의 T 세포에 의한 항원 인지에 관여한다. 소수의 T 세포는  $\gamma$ 와  $\delta$ 로 지정된 다른 한 쌍의 폴리펩타이드 쇠로 구성된 구조적으로 유사한 대체 수용체를 갖는다. T 세포 수용체의 유형 둘다는 B세포 수용체 역할을 하는 막 결합된 면역글로불린과 상이하다: T 세포 수용체에는 항원 결합 부위가 하나만 있는 반면 B 세포 수용체에는 두 개가 있고, T 세포 수용체는 결코 분비되지 않는 반면 면역글로불린은 항체로서 분비될 수 있다.
- [0083] [0084] T 세포 수용체의 쇠 둘다는 면역글로불린 V 도메인과 상동성을 갖는 아미노-말단 가변(V) 영역, 면역글로불린 C 도메인과 상동성을 갖는 불변(C) 영역, 쇠간 디설파이드 결합을 형성하는 시스테인 잔기를 포함하는 짧은 힌지 영역을 갖는다. 각각의 쇠는 소수성 막관통 도메인에 의해 지질 이중층에 걸쳐 있고 짧은 세포질 꼬리의 말단으로 되어 있다.
- [0084] [0085] T 세포 수용체의 3차원 구조가 결정되었다. 상기 구조는 실제로 항체를 암호화하는 유전자에 대한 이전 연구에서 의심되었던 것처럼 항체 Fab 단편의 구조와 유사하다. T-세포 수용체 쇠는 Fab 단편의 쇠들과 동일한 방식으로 많이 폴딩되어 있지만 최종 구조는 약간 더 짧고 넓은 것으로 나타난다. 그러나 T 세포 수용체와 Fab 단편 사이에는 몇 가지 뚜렷한 차이가 있다. 가장 현저한 차이는 다른 면역글로불린 유사 도메인과 달리 폴딩되어 있는 C $\alpha$  도메인에 있다. C $\beta$  도메인과 병치된 도메인의 절반은 다른 면역글로불린 유사 도메인에서 발견되는 것과 유사한  $\beta$  시트를 형성하지만 도메인의 나머지 절반은 느슨하게 팩킹된 가닥과  $\alpha$  나선의 짧은 절편으로 구성된다. 면역글로불린 유사 도메인에서 분자내 디설파이드 결합은 일반적으로 2개의  $\beta$  가닥을 연결하고 C $\alpha$  도메인에서는  $\beta$  가닥을  $\alpha$  나선의 상기 절편에 연결한다.
- [0085] [0086] 또한 도메인이 상호작용하는 방식에서 차이가 있다. T 세포 수용체 쇠 둘다의 V 도메인과 C 도메인 사이의 인터페이스는 항체에서 보다 더 광범위하여 도메인 사이의 힌지 연결이 덜 가요성이 도록 할 수 있다. 그리고 C $\alpha$  도메인과 C $\beta$  도메인 간의 상호작용은 탄수화물의 도움을 받는 것이 특징이고, C $\alpha$  도메인으로부터의 당 그룹은 C $\beta$  도메인과의 여러 수소 결합을 형성한다. 최종적으로, 가변 결합 부위를 비교한 결과 상보성 결정 영역(CDR) 루프가 항체 분자의 루프와 상당히 밀접하게 정렬되어 있지만, 항체 분자에 비해 약간의 변위가 있음을 보여준다. 이러한 변위는 특히 항체 V 도메인의 동등한 루프와 거의 직각으로 배향된 V $\alpha$  CDR2 루프에서 두드러지게 나타나는데, 이는 루프의 한쪽 끝을 도메인의 한쪽 면에서 다른 면으로 고정하는  $\beta$  가닥의 이동으로 인한 결과이다. 가닥 변위는 또한 구조가 공지된 7개의 V $\beta$  도메인 중 2개에서 V $\beta$  CDR2 루프의 배향 변화를 유발한다. 아직까지는 7개의 T 세포 수용체의 결정학적 구조가 상기 수준의 해상도로 밝혀졌다.
- [0086] [0087] 본원 개시내용의 양상은 가공된 T 세포 수용체와 관련이 있다. "가공된"이라는 용어는 본원 개시내용의 펩타이드 및 항원에 결합하는 키메라 폴리펩타이드를 제조하기 위해 TCR 불변 영역 상에 접목된 TCR 가변 영역을 갖는 T 세포 수용체를 지칭한다. 특정 양상에서, TCR은 클로닝에 사용되거나, 발현 증진, 검출 또는 작제물의 치료학적 제어에 사용되지만 내인성 TCR에는 존재하지 않는 개입 서열, 예를 들어, 다중 클로닝 부위, 링커, 힌지 서열, 변형된 힌지 서열, 변형된 막관통 서열, 검출 폴리펩타이드 또는 분자 또는 TCR을 포함하는 세포의 선택 또는 스크리닝을 허용할 수 있는 치료학적 제어를 포함한다.
- [0087] [0088] 일부 양상에서, TCR은 비-TCR 서열을 포함한다. 따라서, 특정 양상은 TCR 유전자로부터 유래하지 않는 서열을 갖는 TCR에 관한 것이다. 일부 양상에서 TCR은 일반적으로 TCR 유전자에서 발견되는 서열을 포함하고 있지만 천연에서 반드시 함께 발견되지 않는 적어도 2개의 TCR 유전자로부터의 서열을 포함하고 있다는 점에서

키메라이다.

[0088]

[0089] 일부 양상에서, 본원 개시내용의 가공된 TCR은 하기에 나타난 바와 같이 가변 서열을 포함한다:

기재 사항	서열	서열번호
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 (TRAV12- 2*02 (F)); DNA 서열 (813bp)	ATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTGTGAGCTG GGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCAGTGT TTCCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGAGGT TCCCAGTCCCTTCTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGAGTT GATAATGTCCATATACTCCAATGGTGACAAAAGAAGTGAAGGTTTACAG CACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGACTCC CAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCCGTGAGTGTGCCAGACT CATGTTTGGAGATGGAACCTCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCCAGAACC CTGACCCCTGCCGTGTACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGACAAGTCT GTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACAAAGTAA GGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAAGTGTGCTAGACATGAGGTCTA TGGACTTCAAGAGCAACAGTGTCTGGCCTGGAGCAACAATCTGACTTT GCATGTGCAAAACGCTTCAACAACAGCATTATCCAGAAGACACCTTCTT CCCCAGCCAGAAAAGTTCCTGTGATGTCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTG AAACAGATACGAACCTAAACTTCAAAACCTGTCAAGTGTGGTTCCGA ATCCTCCTCCTGAAAAGTGGCCGGTTTAATCTGCTCATGACGCTGCGGCT GTGGTCCAGCTAA	1
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 (TRAV12- 2*02 (F)); 단백질 서열	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRG SQSFFWYRQYSGKSPELIMSIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLIRDS QPSDSATYLCVSDARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDF ACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFR ILLKLVAGFNLLMTRLRWSS	2
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 가변 영역	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFFWYRQYSGKSPELIMSI YSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLIRDSQPSDSATYLCVSDARLMFGD GTQLVVKPN	3
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 리더 펩타이드	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ	4
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 CDR1	DRGSQS	5
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 CDR2	IYSNGD	6
FANCI-16 TCR; 알파 쇄 CDR3	AVSDARLM	7

[0089]

<p>FANCI-16 TCR; 베타 쇄 (TRBV12- 4*01 F); DNA 서열 (924bp)</p>	<p>ATGGACTCCTGGACCCTCTGCTGTGTGCCCTTTCATCCTGGTAGCAAA GCACACAGATGCTGGAGTTATCCAGTACCCCGGCACGAGGTGACAGAGA TGGGACAAGAAGTGACTCTGAGATGTAACCAATTCAGGACACGACTAC CTTTTCTGGTACAGACAGACCATGATGCGGGGACTGGAGTTGCTCATTTA CTTTAACAACAACGTTCCGATAGATGATTCAGGGATGCCGAGGATCGAT TCTCAGCTAAGATGCCAATGCATCATTCTCCACTCTGAAGATCCAGCCC TCAGAACCAGGGACTCAGCTGTGACTTCTGTGCCCTTTTGGGGAA CACCATATATTTGGAGAGGGAAGTTGGCTCACTGTTGTAGAGGACCTGA ACAAGGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTGAGCCATCAGAAGCAGAG ATCTCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTT CCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACA GTGGGGTCAGCACGGACCCGACCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAAT GACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTG GCAGAACCCCGCAACCCTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCTACGGGCTCT CGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATC GTCAGCGCCGAGGCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTACCTCGGTGTC CTACCAGCAAGGGTCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGATCCTGCTAG GGAAGGCCACCCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTGATGGCC ATGGTCAAGAGAAAGGATTTCTAA</p>	<p>8</p>
<p>FANCI-16 TCR; 베타 쇄 (TRBV12- 4*01 F); 단백질 서열</p>	<p>MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDY LFWYRQTMMRGLELLIYFN NNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQP SEPRDSAVYFCAAFWGNTIYFGE GSWLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WVVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALN DSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQI VSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMA MVKRKDF</p>	<p>9</p>
<p>FANCI-16 TCR; 베타 쇄 가변 영역</p>	<p>DAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDY LFWYRQTMMRGLELLIYFN NNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCAAFWGNTI YFGE GSWLTVV</p>	<p>10</p>
<p>FANCI-16 TCR; 베타 쇄 리더 펩타이드</p>	<p>MDSWTLCCVSLCILVAKHT</p>	<p>11</p>
<p>FANCI-16 TCR; 베타 쇄 CDR1</p>	<p>SGHDY</p>	<p>12</p>
<p>FANCI-16 TCR; 베타 쇄 CDR2</p>	<p>FNNNVP</p>	<p>13</p>

[0090]

FANCI-16 TCR; 베타 쇄 CDR3	AAFWGNTIY	14
RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 (TRAV12- 2*02 F): DNA 서열 (819bp)	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTAGTGATCCTGTGGCTTCAGTTGAG CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGAATTCTGGACCCCTCA GTGTTCCAGAGGGAGCCATTGCCTCTCTCAACTGCACTTACAGTGACCGA GGTCCCAGTCCCTTCTTCTGGTACAGACAATATTCTGGGAAAAGCCCTGA GTTGATAATGTCCATATACTCCAATGGTGACAAAGAAGATGGAAGGTTTA CAGCACAGCTCAATAAAGCCAGCCAGTATGTTTCTCTGCTCATCAGAGAC TCCCAGCCAGTGATTACGCCACCTACCTCTGTGCCGTGATGAGCGGTGC CAGACTCATGTTTGGAGATGGAATCAGCTGGTGGTGAAGCCCAATATCC AGAACCCTGACCCCTGCCGTGACCAGCTGAGAGACTCTAAATCCAGTGAC AAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTGATTCTCAAACAAATGTGTCACA AAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACAAAATGTGCTAGACATGA GGTCTATGGACTCAAGAGCAACAGTGTGTGGCCGGAGCAACAAATCT GACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAGCATTATCCAGAAGACAC CTTCTCCCCAGCCCAGAAAAGTTCTGTGATGTCGAAGCTGGTCGAGAAAA GCTTTGAAACAGATACGAACCTAAACTTCAAACCTGTGATGATTGGG TTCCGAATCCTCCTCTGAAAGTGGCCGGGTTAATCTGCTCATGACGCT GCGGCTGTGGTCCAGCTAA	15
RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 (TRAV12- 2*02 F): 단백질 서열	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDR GSQSFVWYRQYSGKSPELIMSIYNSGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRD SQPSDSATYLCVMSGARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSD KSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFPSPPESSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIG FRILLKLVAGFNLLMTRLRWSS	16
RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 가변 영역	QKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFVWYRQYSGKSPELIMSI YNSGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCVMSGARLMFG DGTQLVVKPNI	17
RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 리더 펩타이드	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ	18
RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 CDR1	DRGSQS	19

[0091]

RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 CDR2	IYSNGD	20
RAD51-254 A10 CTL TCR; 알파 쇄 CDR3	AVMSGARLM	21
RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 (TRBV29- 1*01 F): DNA 서열 (921bp)	ATGCTGAGTCTTCTGCTCCTTCTCCTGGGACTAGGCTCTGTGTTTCAGTGC TGTCATCTCTCAAAGCCAAGCAGGGATATCTGTCAACGTGGAACCTCCC TGACGATCCAGTGTCAAGTCGATAGCCAAGTCACCATGATGTTCTGGTAC CGTCAGCAAACCTGGACAGAGCCTGACACTGATCGCAACTGCAAATCAGGG CTCTGAGGCCACATATGAGAGTGGATTTGTCATTGACAAGTTTCCCATCA GCCGCCAAACCTAACATTCTCAACTCTGACTGTGAGCAACATGAGCCCT GAAGACAGCAGCATATATCTCTGCAGCGGAGCGGGGGGCAACAAGAGAC CCAGTACTTCGGGCCAGGCACGCGGCTCCTGGTGCTCGAGGACCTGAAAA ACGTGTTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTGAGCCATCAGAAGCAGAGATC TCCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCACAGGCTTCTACCC CGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGGTGAATGGGAAGGAGGTGCACAGTG GGGTGAGCAGCGACCCGAGCCCTCAAGGAGCAGCCCGCCCTCAATGAC TCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGCCACCTTCTGGCA GAACCCCGCAACCCTCCGCTGCAAGTCCAGTCTACGGGCTCTCGG AGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCCGTCACCCAGATCGTC AGCGCCGAGGCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTACCTCGGTGTCCTA CCAGCAAGGGGTCTGTCTGCCACCATCTCTATGAGATCCTGCTAGGGA AGGCCACCTGTATGCTGTGCTGGTCAGCGCCCTTGTGTTGATGGCCATG GTCAAGAGAAAGGATTCTAA	22
RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 (TRBV29- 1*01 F): 단백질 서열	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDI CQRGTSLT IQCVDSQVTMMFWY RQPPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSP EDSSIYLCGAGGQQETQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYDPHVELS WVVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALND SRYCLSSRLRVSATFWQNPVHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAM VKRKDF	23
RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 가변 영역	SAVISQKPSRDI CQRGTSLT IQCVDSQVTMMFWYRQPPGQSLTLIATAN QGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCGAGGQQ ETQYFGPGTRLLVLE	24

[0092]

RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 리더 펩타이드	MSLLLLLLGLGSVF	25
RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 CDR1	SQVTM	26
RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 CDR2	ANQGSEA	27
RAD51-254 A10 CTL TCR; 베타 쇄 CDR3	SGAGGQQETQY	28
PBK-289 TCR (TRAV12- 3*01F- TRBV9*01F); 알파 쇠: DNA 서열 (837bp)	ATGATGAAATCCTTGAGAGTTTTACTGGTGATCCTGTGGCTTCAGTTAAG CTGGGTTTGGAGCCAACAGAAGGAGGTGGAGCAGGATCCTGGACCACTCA GTGTTCCAGAGGGGAGCCATTGTTTCTCAACTGCATTACAGCAACAGT GCTTTTCAATACTTCATGTGGTACAGACAGTATCCAGAAAAGGCCCTGA GTTGCTGATGTACACATACTCCAGTGGTAACAAAGAAGATGGAAGGTTA CAGCACAGGTCGATAAATCCAGCAAGTATATCTCTTGTTCATCAGAGAC TCACAGCCCAGTGATTCAGCCACCTACCTCTGTGCAATGAGCGCGTGGTA CTCTGGGGCTGGGAGTTACCAACTCACTTTCGGGAAGGGGACAAACTCT CGGTCATAACCAAAATATCCAGAACCCTGACCCTGCCGTGTACCAGCTGAGA GACTCTAAATCCAGTGACAAGTCTGTCTGCCTATTCACCGATTTTGATTC TCAAACAAATGTGTCACAAAGTAAGGATTCTGATGTGTATATCACAGACA AAACTGTGCTAGACATGAGGTCTATGGACTTCAAGAGCAACAGTCTGTG GCCTGGAGCAACAAATCTGACTTTGCATGTGCAAACGCCTTCAACAACAG CATTATCCAGAAGACACCTTCTTCCCAGCCCAGAAAGTCTCTGTGATG TCAAGCTGGTCGAGAAAAGCTTTGAAAACAGATACGAACCTAAACTTTCAA AACCTGTCAGTGATGGGTTCCGAATCCTCCTCTGAAAGTGGCCGGGTT TAATCTGCTCATGACGCTGCGGCTGTGGTCCAGCTAA	29
PBK-289 TCR (TRAV12- 3*01F- TRBV9*01F); 알파 쇠: 단백질 서열	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSVPEGAIVSLNCTYSNS AFQYFMWYRQYSRKPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI SQPSDSATYLCAMSAWYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQLR DSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQ NLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS	30

[0093]

PBK-289 TCR; 알파 쇄 가변 영역	QKEVEQDPGLSPVEGAI VSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYT YSSGNKEDGRFTAQVDKSSKY I SLF I RDSQPSDSATYLCAMSAWYSGAGS YQLTFGKGTKLSVIP	31
PBK-289 TCR; 알파 쇄 리더 펩타이드	MMKSLRVLVILWLQLSWVWSQ	32
PBK-289 TCR; 알파 쇄 CDR1	NSAFQY	33
PBK-289 TCR; 알파 쇄 CDR2	TYSSGN	34
PBK-289 TCR; 알파 쇄 CDR3	AMSAWYSGAGSYQLT	35
PBK-289 TCR; 베타 쇄; DNA 서열 (933bp)	ATGGGCTTCAGGCTCCTCTGCTGTGTGGCCTTTTGTCTCCTGGGAGCAGG CCCAGTGGATTCTGGAGTCACACAAACCCAAAGCACCTGATCACAGCAA CTGGACAGCGAGTGACGCTGAGATGCTCCCTAGGTCTGGAGACCTCTCT GTGTACTGGTACCAACAGAGCCTGGACCAGGGCCTCCAGTTCTCATTCA GTATTATAATGGAGAAGAGAGAGCAAAAGGAAACATTTGAACGATTCT CCGCACAACAGTTCCCTGACTTGCACTTGAACAACTGAGCTCTCTG GAGCTGGGGACTCAGCTTTGTATTCTGTGCCAGCAGCACCAGGACAGGC CCTGAACACTGAAGCTTTCTTTGGACAAGGCACCAGACTCAGTTGTAG AGGACCTGAACAAGGTGTCCACCCGAGGTCGCTGTGTTGAGCCATCA GAAGCAGAGATCTCCACACCCAAAAGGCCACACTGGTGTGCCTGGCCAC AGGCTTCTCCCTGACCACGTGGAGCTGAGCTGGTGGTGAATGGGAAGG AGGTGCACAGTGGGGTCAGCACGGACCCGAGCCCTCAAGGAGCAGCCC GCCCTCAATGACTCCAGATACTGCCTGAGCAGCCGCTGAGGGTCTCGGC CACCTTCTGGCAGAACCCCGCAACCACTCCGCTGTCAAGTCCAGTTCT ACGGCTCTCGGAGAATGACGAGTGGACCCAGGATAGGGCCAAACCGTC ACCCAGATCGTCAGCGCCGAGGCTGGGGTAGAGCAGACTGTGGCTTTAC CTCGGTGCTCTACCAGCAAGGGTCTGTCTGCCACCATCCTCTATGAGA TCCTGCTAGGGAAGGCCACCCGTGTATGCTGTGCTGGTACGCCCTTGTG TTGATGGCCATGGTCAAGAGAAAAGGATTTCTAA	36
PBK-289 TCR; 베타 쇄 단백질 서열	MGFRLLCCVAFCLL GAGPVD SGVTQTPKHL I TATGQRVTLRCS PRSGDLS VYWYQQSLDQGLQFL IQYYNGEERAKGN I LERFSAQQFPDLHSELNLSL ELGDSALYFCASSTGQALNTEAFFGQGTRLT VVEDLNKVPPEVAVFEP EAEI SHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WVVNGKEVHSGVSTDPQLKEQP ALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCVQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKKRDF	37

[0094]

PBK-289 TCR; 베타 쇄 가변 영역	DSGVTQTPKHL I TATGQRVTLRCS PRSGDLSVYWYQQSLDQGLQFL IQYY NGEERAKGN I LERFSAQQFPDLHSELNLSSELGDSALYFCASSTGQALN TEAFFGQGTRLT VV	38
PBK-289 TCR; 베타 쇄 리더 펩타이드	MGFRLLCCVAFCLL GAGPV	39
PBK-289 TCR; 베타 쇄 CDR1	SGDLS	40
PBK-289 TCR; 베타 쇄 CDR2	YYNGEE	41
PBK-289 TCR; 베타 쇄 CDR3	ASSTGQALNTEAF	42

[0095]

[0096] [0090] 하기의 표는 FANCI TCR의 TCR-a 양상의 특성과 관련된 내용이다:

결과 요약:	생산성 TRA 재배열된 서열 (정지 코돈 부재 및 프레임 내 연결)		
V-유전자 대립유전자	및 Homsap TRAV12-2*02 (F)	스코어 = 1330	동일성 = 100.00% (267/267 nt)
J-유전자 대립유전자	및 Homsap TRAJ31*01 F	스코어 = 233	동일성 = 94.23% (49/52 nt)
FR-IMGT 길이, CDR-IMGT 길이 및 AA 연결	[26.17.34.11]	[6.6.8]	CAVSDARLMF (서열번호 49)

[0097]

[0098] [0091] 하기의 표는 FANCI TCR의 TCR-b 양상의 특성과 관련된 내용이다:

결과 요약:	생산성 TRB 재배열된 서열 (정지 코돈 부재 및 프레임 내 연결)		
V-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBV12-4*01 F	스코어 = 1375	동일성 = 100.00% (276/276 nt)
J-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBJ1-3*01 F	스코어 = 214	동일성 = 92.00% (46/50 nt)
IMGT/연결분석에 의한 D-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBD1*01 F	D-영역은 판독 프레임 3에 있다	
FR-IMGT 길이, CDR-IMGT 길이 및 AA 연결	[26.17.38.10]	[5.6.9]	CAAFWGNITYF (서열번호 50)

[0099]

[0100] [0092] 하기의 표는 RAD51 TCR의 TCR-a 양상의 특성과 관련된 내용이다:

결과 요약: 1	생산성 TRA 재배열된 서열 (정지 코돈 부재 및 프레임 내 연결)		
V-유전자 대립유전자	및 Homsap TRAV12-2*02 (F)	스코어 = 1335	동일성 = 100.00% (267/267 nt)
J-유전자 대립유전자	및 Homsap TRAJ31*01 F	스코어 = 230	동일성 = 90.91% (50/55 nt)
FR-IMGT 길이, CDR-IMGT 길이 및 AA 연결	[26.17.34.11]	[6.6.9]	CAVMSGARLMF (서열번호 51)

[0101]

[0102] [0093] 하기의 표는 RAD51 TCR의 TCR-b 양상의 특성과 관련된 내용이다:

결과 요약: 1	생산성 TRB 재배열된 서열 (정지 코돈 부재 및 프레임 내 연결)		
V-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBV29-1*01 F	스코어 = 1395	동일성 = 100.00% (279/279 nt)
J-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBJ2-5*01 F	스코어 = 231	동일성 = 97.92% (47/48 nt)
IMGT/연결분석에 의한 D-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBD2*01 F	D-영역은 판독 프레임 2에 있다	
FR-IMGT 길이, CDR-IMGT 길이 및 AA 연결	[26.17.38.10]	[5.7.11]	CSGAGGQQTQYF (서열번호 52)

[0103]

[0104] [0094] 하기의 표는 PBK TCR의 TCR-a 양상의 특성과 관련된 내용이다:

결과 요약:	생산성 TRA 재배열된 서열 (정지 코돈 부재 및 프레임 내 연결)		
V-유전자 및 대립유전자	Homsap TRAV12-3*01 F	스코어 = 1335	동일성 = 100.00% (267/267 nt)
J-유전자 및 대립유전자	Homsap TRAJ28*01 F	스코어 = 312	동일성 = 96.97% (64/66 nt)
FR-IMGT 길이, CDR-IMGT 길이 및 AA 연결	[26.17.34.11]	[6.6.15]	CAMSAWYSGAGSYQLTF (서열번호 53)

[0105]

[0106] [0095] 하기의 표는 PBK TCR의 TCR-b 양상의 특성과 관련된 내용이다:

결과 요약:	생산성 TRB 재배열된 서열 (정지 코돈 부재 및 프레임 내 연결)		
V-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBV9*01 F	스코어 = 1365	동일성 = 100.00% (273/273 nt)
J-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBJ1-1*01 F	스코어 = 240	동일성 = 100.00% (48/48 nt)
IMGT/연결분석에 의한 D-유전자 및 대립유전자	Homsap TRBD1*01 F	D-영역은 판독 프레임 2에 있다	
FR-IMGT 길이, CDR-IMGT 길이 및 AA 연결	[26.17.37.10]	[5.6.13]	CASSTGQALNTEAFF (서열번호 54)

[0107]

[0108]

### III. 단백질 조성

[0109]

[0096] 본원에서 사용되는 "단백질", "펩타이드" 또는 "폴리펩타이드"는 적어도 5개의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 지칭한다. 본원에서 사용되는 "야생형"이라는 용어는 유기체에서 천연적으로 존재하는 분자의 내인성 버전을 지칭한다. 일부 양상에서, 단백질 또는 폴리펩타이드의 야생형 버전이 사용되지만, 본원 개시내용의 많은 양상에서는 변형된 단백질 또는 폴리펩타이드가 면역 반응을 생성하기 위해 사용된다. 상기된 용어는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. "변형된 단백질" 또는 "변형된 폴리펩타이드" 또는 "변이체"는 야생형 단백질 또는 폴리펩타이드와 관련하여 화학 구조, 특히 아미노산 서열이 변경된 단백질 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 양상에서, 변형된/변이체 단백질 또는 폴리펩타이드는 적어도 하나의 변형된 활성 또는 기능을 갖고 있다(단백질 또는 폴리펩타이드가 여러 활성 또는 기능을 가질 수 있음을 인지함). 구체적으로, 변형된/변이 단백질 또는 폴리펩타이드는 하나의 활성 또는 기능과 관련하여 변경될 수 있지만 면역원성과 같은 다른 양상에서는 야생형 활성 또는 기능을 여전히 유지할 수 있는 것으로 고려된다.

[0110]

[0097] 본원에서 단백질이 구체적으로 언급되는 경우, 이는 일반적으로 본래의(야생형) 또는 재조합(변형된) 단백질 또는 임의로 임의의 신호 서열이 제거된 단백질을 지칭한다. 단백질은 본래의 유기체로부터 직접 단리될 수 있거나, 재조합 DNA/외인성 발현 방법으로 생산하거나, 고체상 펩타이드 합성(SPPS) 또는 기타 시험관 내 방법으로 생산될 수 있다. 특정 양상에서, 단리된 핵산 절편과 폴리펩타이드(예를 들어, 항체 또는 이의 단편)를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 재조합 벡터가 있다. "재조합"이라는 용어는 폴리펩타이드 또는 특정 폴리펩타이드의 이름과 연계하여 사용될 수 있고, 이는 일반적으로 시험관 내에서 조작된 핵산 분자로부터 생성되거나 이러한 분자의 복제 생성물인 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0111]

[0098] 특정 양상에서, 단백질 또는 폴리펩타이드(야생형 또는 변형된)의 크기는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 1000, 1200, 1400, 1600, 1800, 또는 2000개 이상의 아미노산 잔기 또는 핵산 잔기 및 본원에서 유래할 수 있는 임의의 범위 또는 기재되거나 참조된

상응하는 아미노산 서열의 유도체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 폴리펩타이드는 절단에 의해 돌연변이되어 상응하는 야생형 형태보다 짧아질 수 있으며, 또한 이들은 특정 기능(예를 들어, 표적화 또는 국소화, 증진된 면역원성을 위한, 정제 목적 등을 위한)을 갖는 이중 단백질 또는 폴리펩타이드 서열을 융합하거나 접합하여 변형될 수도 있다.

[0112]

**[0099]** 본원 개시내용의 폴리펩타이드, 단백질 또는 상기 폴리펩타이드 또는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1-54의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위) 이상의 변이체 아미노산 또는 핵산 치환을 포함할 수 있거나, 적어도 또는 최대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 300, 400, 500, 550, 1000개 이상의 연속 아미노산 또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위와 적어도 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위) 유사하거나, 동일하거나 상동성일 수 있다. 특정 양상에서, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 사람 서열이거나 사람 서열을 기초로 한다. 특정 양상에서, 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 천연적으로 존재하지 않고/않거나 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 조합된다.

[0113]

**[0100]** 본원 개시내용의 폴리펩타이드는 적어도, 최대 또는 정확하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490,

491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 또는 615개 치환 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)을 포함할 수 있다.

[0114]

[0101] 치환은 서열번호 1-54의 아미노산 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 또는 650번에 있을 수 있고 임의의 아미노산으로의 치환일 수 있거나 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글라이신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 또는 발린으로의 치환일 수 있다.

[0115]

[0102] 일부 양상에서, 단백질, 폴리펩타이드 또는 핵산은 서열번호 1-54의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202,

203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 또는 320 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)을 포함할 수 있다.

[0116] [0103] 일부 양상에서, 단백질, 폴리펩타이드 또는 핵산은 서열번호 1-54의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 또는 320 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)을 포함할 수 있고 서열번호 1-54 중 하나를 갖거나 적어도 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위) 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0117] [0104] 일부 양상에서, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 핵산은 서열번호 1-54를 포함할 수 있거나 적어도 또는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 또는 320개 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)의 연속 아미노산 또는 핵산을 포함할 수 있다.

[0118] [0105] 일부 양상에서, 폴리펩타이드, 단백질 또는 핵산은 서열번호 1-54의 적어도, 최대 또는 정확하게 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123,

124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 또는 320개 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)의 연속 아미노산을 포함할 수 있고, 이들은 서열번호 1-54 중 하나와 적어도, 최대 또는 정확하게 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위) 유사하거나, 동일하거나 상동성이다.

[0119]

**[0106]** 일부 양상에서, 서열번호 1-54 중 어느 하나의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711,

712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 또는 950에서 개시하고, 서열번호 1-54 중 어느 하나의 적어도, 최대 또는 정확하게 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790,

791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 또는 950개 (또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)의 연속 아미노산 또는 뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 분자 또는 폴리펩타이드가 있다.

- [0120] [0107] 다양한 유전자에 대한 뉴클레오타이드와 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드 서열은 이전에 공개되었으며, 공인된 컴퓨터 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 일반적으로 사용되는 2개의 데이터베이스는 국립생명공학정보센터의 Genbank 및 GenPept 데이터베이스(월드 와이드 웹에서 [ncbi.nlm.nih.gov/](http://ncbi.nlm.nih.gov/))와 범용 단백질 자원(UniProt, 월드 와이드 웹에서 [uniprot.org](http://uniprot.org))이 있다. 이들 유전자에 대한 암호화 영역은 본원에 기재된 기술을 사용하거나 당업자에게 공지된 대로 증폭 및/또는 발현될 수 있다.
- [0121] [0108] 본원 개시내용의 조성물에 ml 당 약 0.001 mg 내지 약 10 mg의 총 폴리펩타이드, 펩타이드 및/또는 단백질이 있는 것으로 고려된다. 조성물 내 단백질의 농도는 약, 적어도 약 또는 최대 약 0.001, 0.010, 0.050, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0 mg/ml 이상(또는 이로부터 유래될 수 있는 임의의 범위)일 수 있다.
- [0122] [0109] 다음은 단백질의 아미노산 서브 유닛을 변화하여 동등하거나 추가로 개선된 2세대 변이체 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 생성하는 방법에 대한 논의이다. 예를 들어, 특정 아미노산은 예를 들어 항체의 항원 결합 영역 또는 기질 분자 상의 결합 부위와 같은 구조와의 상호 작용 결합 능력의 현저한 손실이 있거나 없는 단백질 또는 폴리펩타이드 서열에서 다른 아미노산으로 치환될 수 있다. 이것은 단백질의 기능적 활성을 한정하는 단백질의 상호작용 능력 및 특성이 있기 때문에, 특정 아미노산 치환은 단백질 서열에서 및 이의 상응하는 DNA 암호화 서열에서 수행될 수 있고 그럼에도 불구하고, 유사하거나 목적하는 성질을 갖는 단백질을 생성한다. 따라서, 본원 발명자들은 다양한 변화가 이들의 생물학적 활용 또는 활성의 인지할만한 손실 없이 단백질을 암호화하는 유전자의 DNA 서열에 만들어질 수 있음이 고려된다.
- [0123] [0110] 여기서 “기능적으로 동등한 코돈”이라는 용어는 아르기닌에 대한 6개의 상이한 코돈과 같이 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈을 지칭하기 위해 사용된다. 또한 생물학적으로 동등한 아미노산을 암호화하는 코돈 또는 코돈들에서의 변화를 지칭하는 “중성 치환” 또는 “중성 돌연변이”가 고려된다.
- [0124] [0111] 본원 개시내용의 아미노산 서열 변이체는 치환, 삽입 또는 결실 변이체일 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드에서 변이는 야생형(또는 이로부터 유래할 수 있는 임의의 범위)과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개 또는 그 이상의 단백질 또는 폴리펩타이드의 비연속 또는 연속 아미노산에 영향을 미칠 수 있다. 변이체는 본원에 제공되거나 참조된 임의의 서열과 동일한 모든 값과 범위를 포함하여 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 치환체 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0125] [0112] 이것은 또한 아미노산 및 핵산 서열이 부가적 잔기, 예를 들어, 각각 추가의 N- 또는 C-말단 아미노산, 또는 5' 또는 3' 서열을 포함할 수 있지만 단백질 발현이 관련된 생물학적 단백질 활성의 유지를 포함하는, 상기 제시된 기준을 충족하는 이상 본원에 기재된 서열 중 하나에 제시된 바와 같이 여전히 필수적으로 동일한 서열인 것으로 이해된다. 말단 서열의 부가는 특히 예를 들어, 암호화 영역의 5' 또는 3' 부분 중 어느 하나를 플랭킹하는 다양한 비-암호화 서열을 포함할 수 있는 핵산 서열에 적용된다.
- [0126] [0113] 결실 변이체에는 전형적으로 본래의 또는 야생형 단백질의 하나 이상의 잔기가 결핍되어 있다. 개별 잔기들은 결실시킬 수 있거나, 다수의 연속 아미노산을 결실시킬 수 있다. 절단된 단백질을 생성하기 위해 암호화 핵산 서열에 정지 코돈을 도입(치환 또는 삽입)할 수 있다.
- [0127] [0114] 삽입 돌연변이체는 일반적으로 폴리펩타이드 내 말단이 아닌 지점에 아미노산 잔기가 첨가되는 것을 포

함한다. 이것은 하나 이상의 아미노산 잔기의 삽입을 포함할 수 있다. 말단 첨가는 또한 생성될 수 있고, 본원에 기재되거나 참조된 하나 이상의 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 다량체 또는 컨카테머인 융합 단백질을 포함할 수 있다.

- [0128] [0115] 치환 변이체는 전형적으로 단백질 또는 폴리펩타이드 내 하나 이상의 부위에서 하나의 아미노산의 또 다른 아미노산으로의 교환을 포함하고 다른 기능 또는 성질의 상실 또는 상실 없이 폴리펩타이드의 하나 이상의 성질을 조절하도록 디자인될 수 있다. 치환은 보존적일 수 있고, 즉 하나의 아미노산은 유사한 화학적 성질 중 하나로 대체된다. “보존적 아미노산 치환”은 하나의 아미노산 부류의 구성원의 또 다른 동일한 부류의 구성원으로서의 교환을 포함할 수 있다. 보존적 치환은 당업계에 널리 공지되어 있고 예를 들어, 하기의 변화를 포함한다: 알라닌에서 세린으로; 아르기닌에서 라이신으로; 아스파라긴에서 글루타민 또는 히스티딘으로; 아스파르트레이트에서 글루타메이트로; 시스테인에서 세린으로; 글루타민에서 아스파라긴으로; 글루타메이트에서 아스파르트이트로; 글라이신에서 프롤린으로; 히스티딘에서 아스파라긴 또는 글루타민으로; 이소류신에서 류신 또는 발린으로; 류신에서 발린 또는 이소류신으로; 라이신에서 아르기닌으로; 메티오닌에서 류신 또는 이소류신으로; 페닐알라닌에서 티로신, 류신 또는 메티오닌으로; 세린에서 트레오닌으로; 트레오닌에서 세린으로; 트립토판에서 티로신으로; 티로신에서 트립토판 또는 페닐알라닌으로; 및 발린에서 이소류신 또는 류신으로. 보존적 아미노산 치환은 생물학적 시스템에서 합성에 의한 것 보다는 전형적으로 화학적 펩타이드 합성에 의해 혼입되는 천연적으로 존재하지 않는 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이들은 펩티도미메틱 또는 기타 역방향 또는 반전된 형태의 아미노산 모티프를 포함한다.
- [0129] [0116] 또한, 치환은 “비-보존적” 이어서 폴리펩타이드의 기능 또는 활성이 영향받을 수 있다. 비-보존적 변화는 전형적으로 하나의 아미노산 잔기가 화학적으로 유사하지 않은 잔기로의 치환, 예를 들어, 극성 또는 하전된 아미노산의 비극성 또는 하전되지 않은 아미노산으로의 치환 및 그 반대의 치환을 포함한다. 비-보존적 치환은 아미노산 부류 중 하나의 구성원의 또 다른 부류 기원의 구성원으로서의 교환을 포함할 수 있다.
- [0130] [0117] 당업자는 널리 공지된 기술을 사용하여 본원에 제시된 바와 같이 폴리펩타이드의 적합한 변이체를 결정할 수 있다. 당업자는 활성에 중요하지 않은 것으로 사료되는 영역을 표적화하여 활성을 파괴하지 않고 변화될 수 있는 분자의 적합한 영역을 동정할 수 있다. 당업자는 또한 유사한 단백질 또는 폴리펩타이드 중에서 보존된 아미노산 잔기와 분자의 일부를 동정할 수 있다. 추가의 양상에서, 생물학적 활성 또는 구조를 위해 중요할 수 있는 영역은 생물학적 활성을 상당히 변경하는 것 없이 또는 단백질 또는 폴리펩타이드 구조에 역으로 영향을 미치는 것 없이 보존적 아미노산 치환에 적용될 수 있다.
- [0131] [0118] 상기 변화를 만드는데 있어서, 아미노산의 수치 (hydropathic) 지수가 고려될 수 있다. 단백질의 수치 (hydropathic) 프로파일은 각 아미노산에 숫자 값("수치 지수")을 할당한 다음 펩타이드 쇄를 따라 이들 값의 평균을 반복적으로 계산하여 계산된다. 각 아미노산에는 소수성 및 전하 특징에 따라 값이 할당되었다. 이들은 다음과 같다: 이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/시스테인 (+2.5); 메티오닌(+1.9); 알라닌(+1.8); 글라이신(-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판(-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파르트레이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 라이신 (-3.9); 및 아르기닌 (-4.5). 단백질에 상호 작용하는 생물학적 기능을 부여하는 데 있어 수치 아미노산 지수의 중요성은 일반적으로 당업계에서 이해되고 있다(문헌참조: Kyte et al., J. Mol. Biol. 157:105-131 (1982)). 이것은 아미노산의 상대적 수치 특징이 수득한 단백질 또는 폴리펩타이드의 2차 구조에 기여하고 이어서 다른 분자, 예를 들어, 효소, 기질, 수용체, DNA, 항체, 항원 등과 단백질 또는 폴리펩타이드의 상호작용을 한정하는 것으로 수용되고 있다. 특정 아미노산이 유사한 수치 지수 또는 스코어를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있고 여전히 유사한 생물학적 활성을 보유하는 것으로 또한 공지되어 있다. 수치 지수를 기반으로 변경할 때, 특정 양상에서는 수치 지수가  $\pm 2$  이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 본 발명의 일부 양상에서는  $\pm 1$  이내의 것들이 포함되고, 본 발명의 다른 양상에서는  $\pm 0.5$  이내의 것들이 포함된다.
- [0132] [0119] 이것은 또한 당업계에서 유사 아미노산의 치환이 친수성을 토대로 효과적으로 만들어질 수 있는 것으로 이해된다. 미국 특허 제4,554,101호는 본원에 참조로 인용되고 이의 인접한 아미노산의 친수성에 의해 지배되는 바와 같은 단백질의 최대 국소 평균 친수성이 단백질의 생물학적 성질과 상호관련됨을 기재한다. 특정 양상에서, 이의 인접한 아미노산의 친수성에 의해 지배된 바와 같이 단백질의 최대 국소 평균 친수성은 이의 면역원성 및 항원 결합, 즉 단백질의 생물학적 성질과 상호관련된다. 하기의 친수성 값은 이들 아미노산 잔기에 할당되었다: 아르기닌 (+3.0); 라이신 (+3.0); 아스파르트레이트 (+3.0 $\pm$ 1); 글루타메이트 (+3.0 $\pm$ 1); 세린 (+0.3); 아스파라긴 (+0.2); 글루타민(+0.2); 글라이신 (0); 트레오닌 (-0.4); 프롤린 (-0.5 $\pm$ 1); 알라닌 (-0.5); 히스티딘 (-0.5); 시스테인 (-1.0); 메티오닌 (-1.3); 발린 (-1.5); 류신 (-1.8); 이소류신 (-1.8); 티

로신 (-2.3); 페닐알라닌 (-2.5); 및 트립토판 (-3.4). 유사한 친수성 값을 기준으로 변경할 때, 특정 양상에서는 친수성 값이  $\pm 2$  이내인 아미노산의 치환이 포함되고, 다른 양상에서는  $\pm 1$  이내인 아미노산이 포함되며, 또 다른 양상에서는  $\pm 0.5$  이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 일부 경우에, 당업자는 또한 친수성을 기준으로 1 차 아미노산 서열로부터 에피토프를 동정할 수 있다. 이들 영역은 또한 “에피토프 코어 영역”으로 언급된다. 아미노산이 유사한 친수성을 갖는 또 다른 아미노산으로 치환될 수 있고 여전히 생물학적으로 균등하거나 면역학적으로 균등한 단백질을 생성할 수 있는 것으로 이해된다.

[0133] [0120] 추가로, 당업자는 활성 또는 구조를 위해 중요한 유사 펩타이드 또는 단백질에서 잔기를 동정하는 구조-기능 연구를 검토할 수 있다. 상기 비교의 관점에서, 당업자는 유사한 단백질 내 활성 또는 구조를 위해 중요한 아미노산 잔기에 상응하는 단백질 내 아미노산 잔기의 중요성을 예측할 수 있다. 당업자는 상기 예측된 중요한 아미노산 잔기에 대해 화학적으로 유사한 아미노산 치환을 선택할 수 있다.

[0134] [0121] 당업자는 또한 유사한 단백질 또는 폴리펩타이드 내 구조와 관련하여 3차원 구조 및 아미노산 서열을 분석할 수 있다. 상기 정보의 관점에서, 당업자는 이의 3차원 구조와 관련하여 항체의 아미노산 잔기의 정렬을 예측할 수 있다. 당업자는 상기 잔기들이 다른 분자와의 중요한 상호작용에 관여할 수 있기 때문에 단백질의 표면 상에 있는 것으로 예측된 아미노산 잔기에 대한 변화를 만들지 않도록 선택할 수 있다. 더욱이, 당업자는 각각의 목적하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산 치환을 함유하는 시험 변이체를 생성할 수 있다. 이어서 이들 변이체는 결합 및/또는 활성에 대한 표준 검정을 사용하여 스크리닝할 수 있고, 이러한 일상적인 실험에서 수집된 정보를 사용하여 당업자가 단독으로 또는 다른 돌연변이와 함께 추가 치환을 회피해야 하는 아미노산 위치를 결정할 수 있다. 2차 구조를 결정하는 데 사용할 수 있는 다양한 도구는 월드와이드웹 ([expasy.org/proteomics/protein structure](http://expasy.org/proteomics/protein_structure))에서 찾을 수 있다.

[0135] [0122] 본 발명의 일부 양상에서 아미노산 치환은 다음을 위해 만들어진다: (1) 단백질용해에 대한 민감성 감소, (2) 산화에 대한 민감성 감소, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위해 결합 친화성의 변경, (4) 리간드 또는 항원 결합 친화성의 변경, 및/또는 (5) 상기 폴리펩타이드상의 다른 물리화학적 또는 기능성 성질의 부여 또는 변형. 예를 들어, 천연적으로 존재하는 서열에서 단일 또는 다중 아미노산 치환(특정 양상에서는 보존적 아미노산 치환)이 수행될 수 있다. 분자 간 접촉을 형성하는 도메인 외부에 있는 항체의 해당 부분에서 치환될 수 있다. 이러한 양상에서 단백질 또는 폴리펩타이드의 구조적 특징을 실질적으로 변화시키지 않는 보존적 아미노산 치환(예를 들어, 본래의 항체를 특징짓는 2차 구조를 방해하지 않는 하나 이상의 대체 아미노산)을 사용할 수 있다.

[0136] **IV. 핵산**

[0137] [0123] 특정 양상에서, 핵산 서열은 예를 들어 다양한 경우에 존재할 수 있다: 항체의 하나 또는 양쪽 쇄를 암호화하는 통합 서열 또는 재조합 폴리뉴클레오타이드의 분리된 절편 및 재조합 벡터, 또는 이들의 단편, 유도체, 뮤테인 또는 변이체, 하이브리드화 프로브로 사용하기에 충분한 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 동정, 분석, 돌연변이 또는 증폭하기 위한 PCR 프라이머 또는 서열분석 프라이머, 폴리뉴클레오타이드의 발현을 억제하기 위한 안티센스 핵산 및 본원에서 진술한 상보적인 서열. 본원에 제공된 특정 항체의 에피토프를 암호화하는 핵산도 제공된다. 이들 펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 암호화하는 핵산이 또한 제공된다. 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고 RNA 및/또는 DNA 뉴클레오타이드 및 이의 인공 변이체(예를 들어, 펩타이드 핵산)를 포함할 수 있다.

[0138] [0124] “폴리뉴클레오타이드”라는 용어는 전체 게놈 핵산으로부터 재조합되었거나 단리된 핵산 분자를 지칭한다. “폴리뉴클레오타이드”라는 용어에는 올리고뉴클레오타이드(길이 100개 이하의 잔기의 핵산), 예를 들어, 플라스미드, 코스미드, 파아지, 바이러스 등을 포함하는 재조합 벡터가 포함된다. 폴리뉴클레오타이드는 특정 양상에서 천연적으로 존재하는 유전자 또는 단백질 암호화 서열에서 상당히 단리된 조절 서열을 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 단일가닥(암호화 또는 안티센스) 또는 이중가닥일 수 있고, RNA, DNA(게놈, cDNA 또는 합성), 이들의 유사체 또는 이들의 조합일 수 있다. 추가의 암호화 또는 비-암호화 서열은 폴리뉴클레오타이드 내 존재할 수 있지만 존재할 필요는 없다.

[0139] [0125] 이와 관련하여 “유전자”, “폴리뉴클레오타이드” 또는 “핵산”이라는 용어는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드(적절한 전사, 해독 후 변형 또는 국소화에 필요한 임의의 서열을 포함하는)를 암호화하는 핵산을 지칭하는 데 사용된다. 당업자에게는 이해될 것이지만, 이러한 용어는 단백질, 폴리펩타이드, 도메인, 펩타이드, 융합 단백질 및 돌연변이체를 발현하거나 발현하도록 조정될 수 있는 게놈 서열, 발현 카세트, cDNA 서열 및 보다 작은 가공된 핵산 분절을 포함한다. 폴리펩타이드의 전부 또는 일부를 암호화하는 핵산은 이러한

폴리펩타이드의 전부 또는 일부를 암호화하는 연속적인 핵산 서열을 포함할 수 있다. 또한 특정 폴리펩타이드는 약간 상이한 핵산 서열을 갖는 변이를 포함하는 핵산에 의해 암호화될 수 있지만 그럼에도 불구하고 동일하거나 실질적으로 유사한 단백질을 암호화할 수 있는 것으로 고려된다.

[0140] [0126] 특정 양상에서, 본원에 기재된 서열과 실질적 동일성을 갖는 폴리뉴클레오타이드 변이체, 즉 본원에 기재된 방법(예를 들어, 표준 파라미터를 사용한 BLAST 분석)을 사용하여 본원에 제공된 폴리뉴클레오타이드 서열과 비교하여 그 사이의 모든 값과 범위를 포함하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 포함하는 변이체가 있다. 특정 양상에서, 단리된 폴리뉴클레오타이드는 전체 서열 길이에 걸쳐 본원에 기재된 아미노산 서열과 적어도 90%, 바람직하게는 95% 이상의 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 또는 상기 단리된 폴리뉴클레오타이드와 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함할 것이다.

[0141] [0127] 핵산 분절은 암호화 서열 자체의 길이에 관계없이 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 추가 제한 효소 부위, 다중 복제 부위, 다른 암호화 분절 등과 같은 다른 핵산 서열과 조합되어 이들의 전체 길이가 상당히 다양할 수 있다. 핵산은 임의의 길이일 수 있다. 예를 들어, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500, 3000, 5000개 이상의 길이의 뉴클레오타이드일 수 있고/있거나, 하나 이상의 추가 서열, 예를 들어 조절 서열을 포함할 수 있고/있거나 보다 큰 핵산, 예를 들어 벡터의 일부일 수 있다. 따라서, 거의 모든 길이의 핵산 단편이 사용될 수 있고, 전체 길이는 의도된 재조합 핵산 프로토콜에서 제조 및 사용의 용이성에 의해 제한되는 것이 바람직하다. 일부 경우에, 핵산 서열은 폴리펩타이드의 정제, 수송, 분비, 해독 후 변형 또는 표적화 또는 효능과 같은 치료학적 이득을 위해 추가적인 이중 암호화 서열이 있는 폴리펩타이드 서열을 암호화할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 태그 또는 기타 이중 폴리펩타이드는 변형된 폴리펩타이드 암호화 서열에 첨가될 수 있고, 여기서 “이중”은 변형된 폴리펩타이드와 동일하지 않은 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0142] **A. 하이브리드화**

[0143] [0128] 핵산은 특정 하이브리드화 조건하에서 다른 핵산과 하이브리드화한다. 핵산을 하이브리드화하기 위한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌(Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6)을 참조한다. 본원에 정의된 바와 같이, 중간 정도의 엄중 하이브리드화 조건은 5× 염화나트륨/나트륨 시트레이트(SSC), 0.5% SDS, 1.0mM EDTA(pH 8.0), 약 50% 포름아미드, 6×SSC의 하이브리드화 완충액을 포함하는 세척 용액, 55° C의 하이브리드화 온도 (또는 다른 유사한 하이브리드화 용액, 예를 들어, 약 50% 포름아미드를 포함하는 완충액, 42° C의 하이브리드화 온도), 및 60° C의 세척 조건에서 0.5×SSC, 0.1% SDS를 사용한다. 엄중 하이브리드화 조건은 45° C에서 6×SSC 중에서 하이브리드화하고, 이어서 68° C에서 0.1×SSC, 0.2% SDS에서 1회 이상 세척한다. 추가로, 당업자는 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%가 서로 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산이 일반적으로 서로 하이브리드화된 상태로 유지되도록 하이브리드화의 엄중도를 증가시키거나 감소시키는 하이브리드화 및/또는 세척 조건을 조작할 수 있다.

[0144] [0129] 하이브리드화 조건의 선택 및 적합한 조건을 고안하기 위한 가이드에 영향을 미치는 파라미터는 예를 들어, 문헌(참조: Sambrook, Fritsch, and Maniatis (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11 (1989); Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel et al., eds., John Wiley and Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4 (1995), 이 둘다는 모든 목적을 위해 이의 전문이 참조로 인용된다)에 제시되어 있고 예를 들어, DNA의 길이 및/또는 염기 조성을 기준으로 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0145] **B. 돌연변이**

[0146] [0130] 핵산 내로 돌연변이가 발생하여 변화가 도입되어 핵산이 암호화하는 폴리펩타이드(예를 들어, 항체 또는 항체 유도체)의 아미노산 서열에 변화가 유발될 수 있다. 돌연변이는 당업계에 공지된 임의의 기술을 사용하여 도입될 수 있다. 하나의 양상에서, 하나 이상의 특정 아미노산 잔기는 예를 들어 부위 지시된 돌연변이 유발 프로토콜을 사용하여 변화된다. 또 다른 양상에서, 하나 이상의 무작위로 선택된 잔기는 예를 들어 무작위 돌연변이 유발 프로토콜을 사용하여 변화된다. 그러나 어떤 방식으로 만들어지든 돌연변이체 폴리펩타이드를 발현하고 목적하는 성질에 대해 스크리닝할 수 있다.

[0147] [0131] 돌연변이는 핵산이 암호화하는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 크게 변화시키지 않고도 핵산에 도입될

수 있다. 예를 들어, 비필수 아미노산 잔기에서 아미노산 치환으로 이어지는 뉴클레오타이드 치환을 만들 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 돌연변이는 핵산이 암호화하는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 선택적으로 변화시키는 핵산에 도입될 수 있다. 예를 들어, 문헌(Romain Studer et al., Biochem. J. 449:581-594 (2013))을 참조한다. 예를 들어, 돌연변이는 생물학적 활성을 정량적 또는 정성적으로 변화시킬 수 있다. 정량적 변화의 예는 활성을 증가시키거나, 감소시키거나 제거함을 포함한다. 정성적 변화의 예는 항체의 항원 특이성을 변경시키는 것을 포함한다.

[0148] **C. 프로브**

[0149] [0132] 또 다른 양상에서, 핵산 분자는 핵산 서열의 검출을 위해 프라이머 또는 하이브리드화 프로브로서 사용하기 위해 적합하다. 핵산 분자는 전장 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 일부, 예를 들어 프로브 또는 프라이머로 사용할 수 있는 단편 또는 소정의 폴리펩타이드의 활성 부분을 암호화하는 단편만을 포함할 수 있다.

[0150] [0133] 또 다른 양상에서, 핵산 분자는 특정 항체 서열에 대한 프로브 또는 PCR 프라이머로 사용될 수 있다. 예를 들어, 핵산 분자 프로브는 진단 방법에 사용되거나 핵산 분자 PCR 프라이머는 특히 항체의 다양한 도메인 생산에 사용하기 위한 핵산 서열을 단리하기 위해 사용될 수 있는 DNA 영역을 증폭하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌(Gaily Kivi et al., BMC Biotechnol. 16:2 (2016))을 참조한다. 바람직한 양상에서, 핵산 분자는 올리고뉴클레오타이드이다. 보다 바람직한 양상에서, 올리고뉴클레오타이드는 관심 대상의 항체 또는 TCR의 중쇄 및 경쇄 또는 알파 및 베타 쇠의 매우 가변적인 영역으로부터 유래한다. 보다 더 바람직한 양상에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 CDR 또는 TCR의 전부 또는 일부를 암호화한다.

[0151] [0134] 목적하는 핵산 서열을 기반으로 하는 프로브를 사용하여 핵산 또는 유사한 핵산, 예를 들어, 관심 대상의 폴리펩타이드를 암호화하는 전사체를 검출할 수 있다. 프로브는 방사성 동위 원소, 형광 화합물, 효소 또는 효소 보조 인자와 같은 표지 그룹을 포함할 수 있다. 상기 프로브를 사용하여 폴리펩타이드를 발현하는 세포를 동정할 수 있다.

[0152] **V. 폴리펩타이드 발현**

[0153] [0135] 일부 양상에서, 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 핵산 분자(예를 들어, TCR 유전자)가 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 면역화되고 단리된 마우스의 B 세포로부터 단리하여 파아지 디스플레이, 임의의 적합한 재조합 발현 시스템에서 발현하고 항체 분자를 형성하기 위해 엠셈블리되도록 방치하거나 재조합 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0154] **A. 발현**

[0155] [0136] 핵산 분자를 사용하여 대량의 폴리펩타이드를 발현할 수 있다. 핵산 분자가 비사람, 비형질전환 동물에서 유래한 경우, 해당 핵산 분자는 TCR 유전자의 사람화를 위해 사용될 수 있다.

[0156] **B. 벡터**

[0157] [0137] 일부 양상에서, 목적하는 서열의 폴리펩타이드 또는 이의 일부(예를 들어, 하나 이상의 CDR 또는 하나 이상의 가변 영역 도메인을 포함하는 단편)를 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터가 고려된다. 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터는 중쇄, 경쇄, 알파 쇠, 베타 쇠 또는 이들의 항원 결합 부분을 암호화할 수 있다. 일부 양상에서, 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터는 융합 단백질, 변형된 항체, 항체 단편 및 이의 프로브를 암호화할 수 있다. 전사 및 해독을 관장하는 제어 서열 외에도, 벡터 및 발현 벡터는 다른 기능을 또한 제공하는 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0158] [0138] 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 발현하기 위해, 유전자 영역이 전사 및 해독 제어 서열에 작동적으로 연결되도록 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 암호화하는 DNA를 발현 벡터에 삽입한다. 일부 양상에서, 기능적으로 완전한 사람 CH 또는 CL 면역글로불린을 암호화하거나 적당한 제한 부위를 갖는 TCR 서열을 암호화하는 벡터를 가공하여 임의의 가변 영역 서열이 용이하게 삽입 및 발현될 수 있도록 한다. 일부 양상에서, 적당한 제한 부위를 갖는 기능적으로 완전한 사람 TCR 알파 또는 TCR 베타 서열을 암호화하는 벡터는 가공하여 임의의 가변 서열 또는 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3이 용이하게 삽입 및 발현될 수 있도록 한다. 일반적으로 임의의 숙주 세포에 사용되는 발현 벡터에는 플라스미드 또는 바이러스 유지, 외인성 뉴클레오타이드 서열의 클로닝 및 발현을 위한 서열이 포함되어 있다. 이러한 서열을 통칭하여 "플랭킹 서열"이라고 하며, 일반적으로 다음과 같은 작동적으로 연결된 뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함한다: 프로모터, 하나 이상의 인핸

서 서열, 복제 오리진, 전사 종결 서열, 공여자 및 수용자 스플라이스 부위를 포함하는 완전한 인트론 서열, 폴리펩타이드 분비를 위한 리더 서열, 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 서열, 발현될 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 삽입하기 위한 폴리링커 영역 및 선택 가능한 마커 요소를 암호화하는 서열. 상기 서열 및 이를 사용하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0159] **C. 발현 시스템**

[0160] [0139] 상기 논의된 발현 벡터의 일부 또는 전부를 포함하는 수많은 발현 시스템이 존재한다. 원핵세포 및/또는 진핵세포 기반 시스템은 핵산 서열 또는 이들의 유사 폴리펩타이드, 단백질 및 펩타이드를 생산하기 위한 양상으로 사용할 수 있다. 상업적으로 널리 이용 가능한 시스템은 세균, 포유동물, 효모 및 곤충 세포 시스템을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상이한 숙주 세포는 단백질의 해독 후 처리 및 변형에 대한 특징적이고 특정한 기전을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 올바른 변형 및 처리를 보장하기 위해 적당한 세포주 또는 숙주 시스템을 선택할 수 있다. 당업자는 적당한 발현 시스템을 사용하여 핵산 서열 또는 이의 동족 폴리펩타이드, 단백질 또는 펩타이드를 생산하기 위한 벡터를 발현할 수 있다.

[0161] **VI. 유전자 전달 방법**

[0162] [0140] 조성물의 발현에 영향을 미치기 위한 핵산 전달에 적합한 방법은 본원에 기재된 바와 같이 또는 당업자에게 공지된 바와 같이 세포, 조직 또는 유기체 내에 핵산(예를 들어, 바이러스 및 비바이러스 벡터를 포함하는 DNA)을 도입할 수 있는 거의 모든 방법을 포함할 것으로 예상된다. 상기 방법은 예를 들어, 주사에 의한(미국 특허 제5,994,624호, 제5,981,274호, 제5,945,100호, 제5,780,448호, 제5,736,524호, 제5,702,932호, 제5,656,610호, 제5,589,466호 및 제5,580,859호, 이의 각각은 본원에 참조로 인용된다)(이는 마이크로주사(Harland and Weintraub, 1985; 미국 특허 제5,789,215호, 본원에 참조로 인용된다)를 포함함); 전기천공에 의해(미국 특허 제5,384,253호, 본원에 참조로 인용됨); 인산칼슘 침전에 의해(Graham and Van Der Eb, 1973; Chen and Okayama, 1987; Rippe et al., 1990); DEAE-텍스트란에 이어서 폴리에틸렌 글리콜을 사용함에 의해(Gopal, 1985); 직접적인 음과 로딩에 의해(Fechheimer et al., 1987); 리포솜 매개된 형질감염에 의해(Nicolau and Sene, 1982; Fraley et al., 1979; Nicolau et al., 1987; Wong et al., 1980; Kaneda et al., 1989; Kato et al., 1991); 마이크로추진 충격에 의해(PCT 출원 번호 WO 94/09699 및 95/06128; 미국 특허 제5,610,042호; 제5,322,783호, 제5,563,055호, 제5,550,318호, 제5,538,877호 및 제5,538,880호, 및 이의 각각은 본원에 참조로 인용됨); 또는 원형질체의 PEG 매개된 형질전환에 의해(Omirulleh et al., 1993; 미국 특허 제4,684,611호 및 제4,952,500호, 이의 각각은 본원에 참조로 인용된다); 건조/역제 매개된 DNA 취득에 의해(Potrykus et al., 1985) DNA의 직접적인 전달을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 방법은 렌티바이러스 또는 레트로바이러스 형질도입에 의한 유전자 전달과 같은 바이러스 형질도입을 포함한다.

[0163] **A. 숙주 세포**

[0164] [0141] 또 다른 양상에서, 재조합 발현 벡터가 도입된 숙주 세포의 사용이 고려된다. 항체는 다양한 세포 유형에서 발현될 수 있다. 항체를 암호화하는 발현 작제물은 당업자에게 공지된 다양한 방법에 따라 세포에 형질감염시킬 수 있다. 벡터 DNA는 기존의 형질전환 또는 형질감염 기술을 통해 원핵세포 또는 진핵 세포에 도입할 수 있다. 일부 벡터는 원핵세포와 진핵세포 둘다에서 복제 및/또는 발현되도록 하는 제어 서열을 사용할 수 있다. 특정 양상에서, 항체 발현 작제물은 T세포 활성화와 관련된 프로모터, 예를 들어 T-세포 활성화 시 활성화될 수 있는 전사 인자인 NFAT-1 또는 NF- $\kappa$ B에 의해 제어되는 프로모터의 제어하에 놓일 수 있다. 항체 발현의 제어는 중앙 표적화 T 세포와 같은 T 세포가 이들의 주변을 감지하고, T 세포 자체 및 주변 내인성 면역 세포 둘다에서 사이토킨 신호 전달의 실시간 조절을 수행하도록 한다. 당업자는 숙주 세포를 항온처리하여 이를 유지하고 벡터의 복제를 허용하는 조건을 이해한다. 또한 벡터를 대량으로 생산할 수 있게 하고, 벡터와 이의 동족 폴리펩타이드, 단백질 또는 펩타이드에 의해 암호화되는 핵산의 생산을 가능하게 하는 기술 및 조건도 이해되고 공지되어 있다.

[0165] [0142] 포유동물 세포의 안정한 형질감염을 위해, 사용되는 발현 벡터와 형질감염 기술에 따라 소분획의 세포만 외래 DNA를 게놈에 통합할 수 있는 것으로 공지되어 있다. 이러한 통합체를 동정하고 선택하기 위해 일반적으로 선택 가능한 마커(예를 들어, 항생제에 대한 내성을 위해)를 관심 대상의 유전자와 함께 숙주 세포에 도입된다. 도입된 핵산이 안정적으로 형질감염된 세포는 당업자에게 공지된 다른 방법 중에서도 약물 선택(예를 들어, 선택 가능한 마커 유전자가 도입된 세포는 생존하고 다른 세포는 사멸한다)에 의해 동정될 수 있다.

[0166] B. 단리

[0167] [0143] 항체 또는 TCR의 전체 중쇄, 경쇄, 알파 및 베타 쇄 중 하나 또는 둘 모두를 암호화하는 핵산 분자 또는 이의 가변 영역은 항체를 생성하는 임의의 공급원으로부터 획득될 수 있다. 항체를 암호화하는 mRNA를 단리하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌(Sambrook et al., supra)을 참조한다. 사람 중쇄 및 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 당업자에게도 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌(Kabat et al., 1991, supra)을 참조한다. 이어서 전장의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 핵산 분자를 도입한 세포에서 발현하고 항체를 단리할 수 있다.

[0168] VII. 추가의 치료요법

[0169] B. 면역치료요법

[0170] [0144] 일부 양상에서, 상기 방법은 추가의 치료요법의 투여를 포함한다. 일부 양상에서, 추가의 치료요법은 암 면역치료요법을 포함한다. 암 면역치료요법(종종 면역종양학, 약어로 IO라고 함)은 암을 치료하기 위해 면역계를 사용하는 것이다. 면역치료요법은 능동, 수동 또는 하이브리드(능동 및 수동)으로서 분류될 수 있다. 이들 접근법은 암 세포가 종양 관련 항원(TAA)으로 공지된 면역계에 의해 검출될 수 있는 분자를 표면에 종종 가지고 있다는 사실을 이용하고; 이들은 종종 단백질 또는 기타 거대분자(예를 들어, 탄수화물)이다. 능동 면역치료요법은 면역계가 TAA를 표적화함에 의해 종양 세포를 공격하도록 지시한다. 수동 면역치료요법은 기존의 항종양 반응을 증진시키고 모노클로날 항체, 림프구 및 사이토킨의 사용을 포함한다. 면역치료요법은 당업계에 공지되어 있고 일부는 하기에 기재된다.

[0171] 1. 체크포인트 억제제 및 조합 치료

[0172] [0145] 본원 개시내용의 양상은 면역 체크포인트 억제제의 투여를 포함할 수 있고, 이의 예는 추가로 하기에 기재된다.

[0173] b. PD-1, PDL1, 및 PDL2 억제제

[0174] [0146] PD-1은 T 세포가 감염이나 종양을 만나는 종양 미세환경에서 작용할 수 있다. 활성화된 T 세포는 PD-1을 상향 조절하고 말초 조직에서 계속 이를 발현한다. IFN-감마와 같은 사이토킨은 상피 세포 및 종양 세포에서 PDL1의 발현을 유도한다. PDL2는 대식세포 및 수지상 세포 상에서 발현된다. PD-1의 주요 역할은 말초에서 이펙터 T 세포의 활성을 제한하고 면역 반응 동안 조직에 대한 과도한 손상을 방지하는 것이다. 본원 개시내용의 억제제는 PD-1 및/또는 PDL1 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다.

[0175] [0147] "PD-1"에 대한 대체 명칭은 CD279 및 SLEB2를 포함한다. "PDL1"의 또 다른 명칭은 B7-H1, B7-4, CD274, 및 B7-H를 포함한다. "PDL2"에 대한 대체 명칭은 B7-DC, Btcd 및 CD273을 포함한다. 일부 양상에서, PD-1, PDL1, 및 PDL2는 사람 PD-1, PDL1 및 PDL2이다.

[0176] [0148] 일부 양상에서, PD-1 억제제는 PD-1의 이의 리간드 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-1 리간드 결합 파트너는 PDL1 및/또는 PDL2이다. 또 다른 양상에서, PDL1 억제제는 PDL1의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PDL1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 양상에서, PDL2 억제제는 PDL2의 이의 결합 파트너로의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PDL2 결합 파트너는 PD-1이다. 억제제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 예시적인 항체는 모두 본원에 참조로 인용된 미국 특허 제8,735,553호, 제8,354,509호, 및 제8,008,449호에 기재되어 있다. 본원에 제공된 방법 및 조성물에 사용하기 위한 다른 PD-1 억제제는 미국 특허 출원 제US2014/0294898호, 제US2014/022021호, 및 제US2011/0008369호에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어 있고, 이 모두는 본원에 참조로 인용된다.

[0177] [0149] 일부 양상에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 (예를 들어, 사람 항체, 사람화된 항체 또는 키메라 항체)이다. 일부 양상에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 및 피딜리주맙으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 양상에서, PD-1 억제제는 면역어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PDL1 또는 PDL2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역어드헤신)이다. 일부 양상에서, PDL1 억제제는 AMP- 224를 포함한다. MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558, 및 OPDIVO®로서 공지된 니볼루맙은 WO2006/121168에 기재된 항-PD-1 항체이다. MK-3475, Merck 3475, 람브롤리주맙, KEYTRUDA®, 및 SCH-900475로서 또한 공지된 펌브롤리주맙은 WO2009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. CT-011, hBAT 또는 hBAT-1로서 또한 공지된 피딜리주맙은 WO2009/101611에 기재된 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로서 또한 공지된

AMP-224는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재된 PDL2-Fc 융합 가용성 수용체이다. 추가의 PD-1 억제제는 AMP-514, 및 REGN2810으로서도 공지된 MEDI0680을 포함한다.

[0178] [0150] 일부 양상에서, 면역 체크포인트 억제제는 PDL1 억제제, 예를 들어, MEDI4736으로도 공지된 두발루맵, MPDL3280A로도 공지된 아테졸리주맵, MSB00010118C로도 공지된 아벨루맵, MDX-1105, BMS-936559, 또는 이들의 조합이다. 특정 양상에서, 면역 체크포인트 억제제는 rHIgM12B7과 같은 PDL2 억제제이다.

[0179] [0151] 일부 양상에서, 억제제는 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 피딜리주맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 하나의 양상에서, 억제제는 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 피딜리주맵의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 니볼루맵, 펌브롤리주맵 또는 피딜리주맵의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 양상에서, 항체는 상기 언급된 항체와 동일한 PD-1, PDL1 또는 PDL2 상의 에피토프와 결합을 위해 경쟁한다. 또 다른 양상에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99%(또는 그안에서 임의의 유래할 수 있는 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0180] b. CTLA-4, B7-1, 및 B7-2

[0181] [0152] 본원에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 관문은 CD152로서 공지된 세포독성 T-림프구-연합된 단백질 4 (CTLA-4)이다. 사람 CTLA-4의 완전한 cDNA 서열은 Genbank 승인 번호 L15006을 갖는다. CTLA-4는 T 세포의 표면에서 발견되고 항원 제공 세포 표면 상의 B7-1(CD80) 또는 B7-2(CD86)에 결합될 때 "오프" 스위치로서 작용한다. CTLA4는 헬퍼 T 세포의 표면상에서 발견되고 억제 신호를 T 세포에 전송하는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 구성원이다. CTLA4는 T-세포 공동 자극 단백질 CD28과 유사하고 2개의 분자는 항원-제공 세포 상에서 B7-1 및 B7-2에 결합한다. CTLA-4는 억제 신호를 T 세포에 전송하는 반면 CD28은 자극 신호를 전송한다. 세포내 CTLA-4는 또한 조절 T 세포에서 발견되고 이들의 기능을 위해 중요할 수 있다. T 세포 수용체 및 CD28을 통한 T 세포 활성화는 B7 분자에 대한 억제 수용체인, CTLA-4의 증가된 발현을 유도한다. 본원 개시내용의 억제제는 CTLA-4, B7-1 및/또는 B7-2 활성의 하나 이상의 기능을 차단할 수 있다. 일부 양상에서, 억제제는 CTLA-4와 B7-1 상호작용을 차단한다. 일부 양상에서, 억제제는 CTLA-4와 B7-2 상호작용을 차단한다.

[0182] [0153] 일부 양상에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 사람 항체, 사람화된 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역어드헤신, 융합 단백질 또는 올리고펩타이드이다.

[0183] [0154] 본 발명의 방법에 사용하기 위해 적합한 항-사람-CTLA-4 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인지된 항-CTLA-4 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, US 8,119,129, WO 01/14424, WO 98/42752; WO 00/37504 (CP675,206, 또한 트레멜리무맵으로서도 공지된; 이전에는 티실리무맵), 미국 특허 제6,207,156호; 문헌(참조: Hurwitz et al., 1998)에 기재된 항-CTLA-4 항체는 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 상기 언급된 공개 공보 각각의 교시는 참조로 인용된다. CTLA-4와 결합하는 것에 대해 임의의 당업계에 인지된 항체와 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 사람화된 CTLA-4 항체는 국제 특허 출원 WO2001/014424, WO2000/037504, 및 미국 특허 제 8,017,114호에 기재되어 있고; 이 모두는 본원에 참조로 인용된다.

[0184] [0155] 본원 개시내용의 방법 및 조성물에서 체크포인트 억제제로서 유용한 추가 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵 (10D1, MDX-010, MDX-101 및 Yervoy®로도 공지된) 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체(문헌참조: 예를 들어, WO 1/14424)이다.

[0185] [0156] 일부 양상에서, 억제제는 트레멜리무맵 또는 이필리무맵의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 하나의 양상에서, 억제제는 트레멜리무맵 또는 이필리무맵의 VH 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인 및 트레멜리무맵 또는 이필리무맵의 VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 양상에서, 항체는 상기 언급된 항체와 동일한 PD-1, B7-1 또는 B7-2 상의 에피토프와 결합을 위해 경쟁한다. 또 다른 양상에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 또는 99%(또는 그안에서 임의의 유래할 수 있는 범위) 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0186] **2. 공동 자극 분자의 억제**

[0187] [0157] 일부 양상에서, 면역치료요법은 공동 자극 분자의 억제제를 포함한다. 일부 양상에서, 억제제는 B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), CD28, ICOS, OX40 (TNFRSF4), 4-1BB (CD137; TNFRSF9), CD40L (CD40LG), GITR (TNFRSF18)의 억제제 및 이의 조합을 포함한다. 억제제는 억제 항체, 폴리펩타이드, 화합물 및 핵산을 포함한다.

[0188] **3. 수지상 세포 치료요법**

[0189] [0158] 수지상 세포 치료요법은 수지상 세포가 종양 항원을 림프구에 제공하도록 함으로써 항종양 반응을 유발하고, 이는 이들을 활성화시켜 항원을 제공하는 다른 세포를 사멸시키도록 유도한다. 수지상 세포는 포유동물 면역계에서 항원 제공 세포 (APC)이다. 암 치료에서, 이들은 암 항원 표적화를 도와준다. 수지상 세포를 기반으로 하는 세포 암 치료요법의 하나의 예는 sipuleucel-T이다.

[0190] [0159] 종양 항원을 제공하도록 수지상 세포를 유도하는 하나의 방법은 자가 종양 용해물 또는 짧은 펩타이드 (암 세포 상의 단백질 항원에 상응하는 단백질의 작은 부분)를 사용한 백신 접종에 의한 것이다. 이들 펩타이드는 흔히 보조제 (고도의 면역원성 물질)와 함께 제공되어 면역 및 항-종양 반응을 증가시킨다. 다른 보조제는 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자 (GM-CSF)와 같은 수지상 세포를 유인하고/하거나 활성화시키는 단백질 또는 기타 화학물질을 포함한다.

[0191] [0160] 수지상 세포는 또한 종양 세포가 GM-CSF를 발현하도록 함으로써 생체 내에서 활성화될 수 있다. 이것은 GM-CSF를 생성하기 위해 종양 세포를 유전공학적으로 가공하거나 GM-CSF를 발현하는 종양 용해성 바이러스로 종양 세포를 감염시킴으로써 달성될 수 있다.

[0192] [0161] 또 다른 전략은 환자의 혈액으로부터 수지상 세포를 제거하고 체외에서 이들을 활성화시키는 것이다. 수지상 세포는 단일 종양 특이적 펩타이드/단백질 또는 종양 세포 용해물(분해된 종양 세포의 용액)일 수 있는 종양 항원의 존재 하에 활성화된다. 이들 세포 (임의의 보조제와 함께)는 주입되고 면역 반응을 유발한다.

[0193] [0162] 수지상 세포 치료요법은 수지상 세포 표면 상의 수용체에 결합하는 항체의 용도를 포함한다. 항원은 항체에 첨가될 수 있고 수지상 세포가 성숙하도록 유도하고 종양에 대한 면역력을 제공할 수 있다. 수지상 세포 수용체, 예를 들어, TLR3, TLR7, TLR8 또는 Cd40은 항체 표적으로서 사용되었다.

[0194] **4. CAR-T 세포 치료요법**

[0195] [0163] 키메라 항원 수용체(CAR, 키메라 면역수용체, 키메라 T 세포 수용체 또는 인공 T 세포 수용체로서 공지된)는 암 세포를 표적화하기 위해 면역 세포와 새로운 특이성을 조합하는 가공된 수용체이다. 전형적으로 이들 수용체는 모노클로날 항체의 특이성을 T 세포에 이식한다. 수용체는 서로 다른 공급원의 부분이 융합되어 있기 때문에 키메라라고 불리운다. CAR-T 세포 치료요법은 이러한 형질전환된 세포를 암 치료요법에 사용하는 치료법을 지칭한다.

[0196] [0164] CAR-T 세포 디자인의 기본 원리는 항원 결합과 T 세포 활성화 기능을 조합한 재조합 수용체를 포함한다. CAR-T 세포의 일반적인 전제는 암세포에서 발견되는 마커에 표적화된 T 세포를 인위적으로 생성한다는 것이다. 과학자들은 사람에게서 T 세포를 제거하고 유전학적으로 이들을 변경한 다음 이들이 암세포를 공격하도록 환자에게 다시 넣을 수 있다. T 세포가 CAR-T 세포가 되도록 가공되면 이것은 "생존 약물"로서 작용한다. CAR-T 세포는 세포외 리간드 인지 도메인과 세포내 신호전달 분자 사이의 연결을 생성함에 이어서 T 세포를 활성화시킨다. 세포외 리간드 인지 도메인은 일반적으로 단일쇄 가변 단편(scFv)이다. CAR-T 세포 치료요법의 안전성의 중요한 양상은 정상 세포가 아닌 암성 종양 세포만 표적이 되도록 보장하는 방법이다. CAR-T 세포의 특이성은 표적화된 분자의 선택에 의해 결정된다.

[0197] [0165] 예시적인 CAR-T 치료요법은 티사겐레클루셀(Tisagenlecleucel) (Kymriah) 및 악시캡타진 실로류셀(Axicabtagene ciloleucel) (Yescarta)을 포함한다. 일부 양상에서, CAR-T 치료요법은 CD19를 표적화한다.

[0198] **5. 사이토킨 치료요법**

[0199] [0166] 사이토킨은 종양 내에 존재하는 많은 유형의 세포에 의해 생성되는 단백질이다. 이들은 면역 반응을 조절할 수 있다. 종양은 종종 성장을 허용하고 면역 반응을 감소시키기 위해 이들을 사용한다. 이들 면역 조절 효과는 이들을 면역 반응을 유발하는 약물로 사용할 수 있게한다. 2개의 통상적으로 사용되는 사이토킨은 인터페론 및 인터류킨이다.

[0200] [0167] 인터페론은 면역계에 의해 생성된다. 이들은 일반적으로 항-바이러스 반응에 관여하지만 암에도 사용된다. 이들은 3개의 그룹에 속한다: 유형 I (IFN $\alpha$  및 IFN $\beta$ ), 유형 II (IFN $\gamma$ ) 및 유형 III (IFN $\lambda$ ).

[0201] [0168] 인터류킨은 일련의 면역계 효과를 갖는다. IL-2는 예시적인 인터류킨 사이토킨 치료요법이다.

[0202] **6. 입양 T-세포 치료요법**

[0203] [0169] 입양 T 세포 치료요법은 T 세포의 수혈(입양 세포 전달)에 의한 수동 면역화의 한 형태이다. 이들은 혈액 및 조직에서 발견되고 일반적으로 이들이 외래 병원체를 발견했을 때 활성화한다. 특히 이들은 T 세포의 표면 수용체가 표면 항원상에 외래 단백질의 일부를 표시하는 세포를 접하게 되었을 때 활성화한다. 이들은 감염된 세포 또는 항원 제공 세포(APC)일 수 있다. 이들은 정상 조직과 종양 조직에서 발견되며 종양 침윤 림프구(TIL)로 공지되어 있다. 이들은 종양 항원을 제공하는 수지상 세포와 같은 APC의 존재에 의해 활성화된다. 이들 세포가 종양을 공격할 수 있지만 종양 내의 환경은 면역 억제성이 높아 면역 매개 종양 사멸을 방지한다.

[0204] [0170] 종양 표적화된 T 세포를 생산하고 수득하는 여러 방법이 개발되었다. 종양 항원에 특이적인 T 세포는 종양 샘플(TIL)로부터 제거하거나 혈액으로부터 여과할 수 있다. 후속 활성화 및 배양은 체외에서 수행되고 결과적으로 재주입된다. 활성화는 유전자 치료요법을 통해 또는 T 세포를 종양 항원에 노출시킴으로써 일어날 수 있다.

[0205] **B. 화학치료요법**

[0206] [0171] 일부 양상에서, 추가의 치료요법은 화학치료요법을 포함한다. 적합한 부류의 화학치료학적 제제는 (a) 알킬화제, 예를 들어, 질소 머스타드(예를 들어, 메클로레타민, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예를 들어, 헥사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 설포네이트(예를 들어, 부실판), 니트로소우레아(예를 들어, 카르무스틴, 로무스틴, 클로로조티신, 스트렙토조신) 및 트리아진(예를 들어, 디카바진), (b) 항대사물질, 예를 들어, 폴산 유사체(예를 들어, 메토틱세이트), 피리미딘 유사체(예를 들어, 5-플루오로우라실, 플록스우리딘, 시타라빈, 아자우리딘) 및 퓨린 유사체 및 관련 물질(예를 들어, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 펜토스타틴), (c) 천연 생성물, 예를 들어, 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피도포필로톡신(예를 들어, 에토포시드, 테니포시드), 항생제(예를 들어, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신 및 미톡산트론), 효소(예를 들어, L-아스파라기나제) 및 생물학적 반응 변형제(예를 들어, 인터페론- $\alpha$ ), 및 (d) 기타 제제, 예를 들어, 백금 배위 착물(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴), 치환된 우레아(예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸하이드리아진 유도체(예를 들어, 프로카바진) 및 부신피질 억제제(예를 들어, 탁솔 및 미토탄)을 포함한다. 일부 양상에서 시스플라틴은 특히 적합한 화학치료학적 제제이다.

[0207] [0172] 시스플라틴은 예를 들어 전이성 고환암 또는 난소 암종, 진행성 방광암, 두경부암, 자궁경부암, 폐암 또는 기타 종양과 같은 암을 치료하는 데 널리 사용되어 왔다. 시스플라틴은 경구로 흡수되지 않으므로 예를 들어 정맥내, 피하, 종양내 또는 복강내 주사와 같은 다른 경로를 통해 전달되어야 한다. 시스플라틴은 단독으로 또는 다른 제제와 함께 사용될 수 있고, 특정 양상에서 고려되는 총 3개의 과정 동안 3주마다 5일 동안 약 15 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 20 mg/m<sup>2</sup>를 포함하는 임상 적용에 사용되는 효과적인 용량으로 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 치료학적 폴리킵타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 작동적으로 연결된 Egr-1 프로모터를 포함하는 작제물과 함께 세포 및/또는 대상체에 전달되는 시스플라틴의 양은 시스플라틴 단독을 사용할 때 전달되는 양보다 적다.

[0208] [0173] 다른 적합한 화학치료학적 제제는 항미소관 제제, 예를 들어 파클리탁셀("탁솔") 및 독소루비신 히드로클로라이드("독소루비신")를 포함한다. 아데노바이러스 벡터를 통해 전달된 Egr-1 프로모터/TNF  $\alpha$  작제물과 독소루비신의 조합은 화학치료요법 및/또는 TNF- $\alpha$  에 대한 내성을 극복하는 데 효과적인 것으로 결정되었고, 이는 작제물과 독소루비신을 사용한 조합 치료가 독소루비신 및 TNF- $\alpha$  둘다에 대한 내성을 극복함을 시사한다.

[0209] [0174] 독소루비신은 불량하게 흡수되고 바람직하게 정맥내로 투여된다. 특정 양상에서, 성인을 위한 적절한 정맥내 용량은 약 21일 간격으로 약 60 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup> 또는 약 3주 내지 약 4주 간격으로 2일 또는 3일 연속으로 반복되는 날 각각에서 약 25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 30 mg/m<sup>2</sup> 또는 주 1회 약 20 mg/m<sup>2</sup>를 포함한다. 이전의 화학치료요법 또는 신생물성 골수 침습으로 인한 이전 골수 억제가 있거나 약물이 다른 골수형성 억제 약물과 병용되는 경우 노인 환자에서 최저 용량을 사용해야 한다.

[0210] [0175] 질소 머스타드는 본원 개시내용의 방법에 유용한 또 다른 적합한 화학치료학적 제제이다. 질소 머스타드는 메클로레타민(HN<sub>2</sub>), 사이클로포스파미드 및/또는 이포스파미드, 멜팔란(L-사르코리신) 및 클로람부실을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 사이클로포스파미드 (CYTOXAN®)은 제조사(Mead Johnson)로부터 가용하고, NEOSTAR®은 제조사(Adria)로부터 가용하고 또 다른 적합한 화학치료학적 제제이다. 성인에게 적합한 경구 용량은 예를 들어 약 1 mg/kg/일 내지 약 5 mg/kg/일을 포함하고, 정맥내 용량은 예를 들어 처음에 약 40 mg/kg 내

지 약 50 mg/kg을 약 2일 내지 약 5일의 기간 동안 분할된 용량으로 포함하거나 약 7일 내지 약 10일 마다 10 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 또는 주 2회의 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 1.5 mg/kg/일 내지 약 3 mg/kg/일을 포함한다. 위장관 부작용 때문에 정맥 경로가 바람직하다. 상기 약물은 또한 때때로 근육내로, 침윤에 의해 또는 체강 내로 투여된다.

[0211] [0176] 추가의 적합한 화학치료학적 제제는 시타라빈(시토신 아라비노사이드), 5-플루오로우라실(플루오로우라실; 5-FU) 및 플록수리딘(플루오로드-옥시리딘; FudR)과 같은 피리미딘 유사체를 포함한다. 5-FU는 약 7.5 내지 약 1000 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 대상체에게 투여할 수 있다. 추가로, 5-FU 투여 스케줄은 예를 들어 최대 6주까지 또는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 다양한 기간 동안일 수 있다.

[0212] [0177] 또 다른 화학치료학적 제제인 겐시타빈 디포스페이트(GEMZAR®, Eli Lilly & Co., 이하 “겐시타빈”)는 진행성 및 전이성 췌장암 치료를 위해 추천되고 따라서 이들 암에 대해서도 본원에서 유용하다.

[0213] [0178] 환자에게 전달되는 화학치료학적 제제의 양은 다양할 수 있다. 하나의 적합한 양상에서, 화학치료학적 제제는 화학치료요법이 작제물과 함께 투여되는 경우, 숙주에서 암의 정지 또는 퇴행을 유발하는 유효량으로 투여될 수 있다. 다른 양상에서, 화학치료학적 제제는 화학치료학적 제제의 화학치료학적 유효 용량보다 2배 내지 10,000배 적은 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학치료학적 제제는 화학치료학적 제제의 화학치료학적 유효 용량보다 약 20배 적거나, 약 500배 적거나 심지어 약 5000배 적은 양으로 투여될 수 있다. 본원 개시내용의 화학치료제는 유효 투여량의 결정뿐만 아니라 작제물과 함께 목적하는 치료학적 활성에 대해 생체내에서 시험될 수 있다. 예를 들어, 이러한 화합물은 사람에서 시험하기 전에 래트, 마우스, 닭, 소, 몽키, 토끼 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적절한 동물 모델 시스템에서 시험할 수 있다. 시험관내 시험을 또한 사용하여 실시예에 기재된 바와 같이 적합한 조합 및 용량을 결정할 수 있다.

[0214] **C. 방사선 치료요법**

[0215] [0179] 일부 양상에서 추가의 치료요법 또는 이전 치료요법은 이온화 방사선과 같은 방사선을 포함한다. 본원에서 사용되는 "이온화 방사선"은 충분한 에너지를 갖거나 핵 상호작용을 통해 충분한 에너지를 생성하여 이온화(전자의 획득 또는 손실)를 생성할 수 있는 입자 또는 광자를 포함하는 방사선을 의미한다. 예시적이고 바람직한 이온화 방사선은 x-방사선이다. 표적 조직 또는 세포에 x-방사선을 전달하기 위한 수단은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0216] **D. 수술**

[0217] [0180] 일부 양상에서, 추가의 치료요법은 수술을 포함한다. 암을 갖는 사람의 대략 60%는 동일한 유형의 수술을 진행하고 이는 예방적, 진단학적 또는 단계 결정, 치유적 및 일시적인 수술을 포함한다. 치유적 수술은 암성 조직의 전부 또는 일부가 물리적으로 제거되고, 절제되고/되거나 파괴된 절제술을 포함하고 본 발명의 양상의 치료, 화학치료요법, 방사성 치료요법, 호르몬 치료요법, 유전자 치료요법 및/또는 대안적 치료요법과 같은 다른 치료요법과 연계하여 사용될 수 있다. 종양 절제술은 종양의 적어도 일부의 물리적 제거를 언급한다. 종양 절제술에 추가로, 수술에 의한 치료는 레이저 수술, 냉동수술, 전기수술, 및 현미경적으로 제어된 수술(모흐 수술(Mohs' surgery))을 포함한다.

[0218] [0181] 암성 세포, 조직 또는 종양의 일부 또는 전부의 절제 시, 공동이 신체에 형성될 수 있다. 치료는 관류, 직접적인 주사 또는 추가의 항암 치료요법을 사용한 영역의 국소 적용에 의해 성취될 수 있다. 상기 치료는 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다, 또는 1, 2, 3, 4, 및 5주 마다, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 마다(또는 본원에서 유래할 수 있는 임의의 범위) 반복될 수 있다. 이들 치료는 또한 다양한 용량일 수 있다.

[0219] **VIII. 검출 및 치료학적 제제**

[0220] [0182] 본원 개시내용의 일부 양상에서, 본원 개시내용의 TCR 또는 융합 단백질을 검출가능하게 또는 치료학적으로 표지화시키는 것이 유용할 것이다. 폴리펩타이드를 이들 제제에 접합시키기 위한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 설명의 목적으로만, 폴리펩타이드는 방사성 원자, 발색단, 형광단 등과 같은 검출가능한 모이어티로 표지화시킬 수 있다. 이러한 표지된 폴리펩타이드는 생체 내 또는 단리된 시험 샘플 또는 본원에 기재된 방법으로 진단학적 기술을 위해 사용할 수 있다.

[0221] [0183] 본원에서 사용되는 바와 같은 “표지”라는 용어는 검출할 구성물에 직접 또는 간접적으로 접합되어 “표지된” 구성물을 생성하도록 폴리뉴클레오타이드 또는 항체와 같은 단백질과 같이 직접 또는 간접적으로 검출

가능한 화합물 또는 조성물을 의미한다. 상기 용어는 또한 녹색 형광 단백질(GFP) 등과 같이 삽입된 서열의 발현시 신호를 제공하는 폴리뉴클레오타이드에 접합된 서열을 포함한다. 표지는 자체적으로 검출될 수 있고 (예를 들어, 방사성 동위원소 표지 또는 형광성 표지) 또는 효소 표지의 경우에, 검출될 수 있는 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매할 수 있다. 표지는 소규모 검출에 적합하거나 고처리량의 스크리닝에 더 적합할 수 있다. 이와 같이 적합한 표지는 방사성 동위원소, 형광단, 화학 발광 화합물, 염료 및 효소를 포함한 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 표지는 단순히 검출되거나 정량화될 수 있다. 단순히 검출되는 반응은 일반적으로 단순히 존재만 확인되는 반응을 포함하는 반면, 정량화되는 반응은 일반적으로 강도, 편광 및/또는 기타 성질과 같은 정량화 가능한(예를 들어, 수치로 보고 가능한) 값을 갖는 반응을 포함한다. 발광 또는 형광 검정에서 검출 가능한 반응은 실제로 결합에 관여하는 검정 성분과 관련된 발광단 또는 형광단을 사용하여 직접 생성하거나 또 다른(예를 들어, 리포터 또는 지표) 성분과 관련된 발광단 또는 형광단을 사용하여 간접적으로 생성할 수 있다.

[0222] [0184] 신호를 생성하는 발광 표지의 예는 생체 발광 및 화학 발광을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 검출 가능한 발광 반응은 일반적으로 발광 신호에서의 변화 또는 이의 발생을 포함한다. 발광 표지화 검정 성분에 대한 적합한 방법 및 발광단은 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌(참조: Haugland, Richard P. (1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (6.sup.th ed.))에 기재되어 있다. 발광 프로브의 예는 아에코린과 루시페라제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0223] [0185] 적합한 형광 표지의 예는 플루오레세인, 로다민, 테트라메틸로다민, 에오신, 에리트로신, 쿠마린, 메틸-쿠마린, 피렌, 말라시트 그린, 스틸벤, 루시퍼 엘로우, 캐스케이드 블루.TM., 및 텍사스 레드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 적합한 광학 염료는 문헌(참조: Haugland, Richard P. (1996) Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals (6.sup.th ed.))에 기재되어 있다.

[0224] [0186] 또 다른 양상에서, 형광 표지는 세포 표면 마커와 같이 세포 또는 조직의 표면 내에 또는 표면 상에 존재하는 세포 성분에 공유 접착을 촉진하도록 기능화되어 있다. 이소티오시아네이트 그룹, 아미노 그룹, 할로아세틸 그룹, 말레이미드, 숙신이미딜 에스테르 및 설포닐 할라이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 기능성 그룹은 모두 형광 표지를 두 번째 분자에 접착시키는 데 사용될 수 있다. 형광 표지의 기능성 그룹의 선택은 링커, 제제, 마커 또는 제2 표지화 제제에 접착하는 부위에 의존한다.

[0225] [0187] 형광 표지는 세포 성분이나 화합물에 직접 접착시키거나 링커를 통해 접착시킬 수 있다. 형광 표지를 중간체에 간접적으로 연결하는 데 사용하기에 적합한 결합 쌍은 항원/폴리펩타이드, 예를 들어, 로다민/항-로다민, 비오틴/아비딘 및 비오틴/스트레pta비딘을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0226] [0188] 폴리펩타이드를 저분자량의 합텐에 커플링시키면 검정에서 항체의 민감성을 증가시킬 수 있다. 이어서 합텐은 제2 반응에 의해 특이적으로 검출될 수 있다. 예를 들어, 아비딘과 반응하는 비오틴이나 특정 항-합텐 폴리펩타이드와 반응할 수 있는 디니트로페놀, 피리독살, 플루오레세인 같은 합텐을 사용하는 것이 일반적이다. 문헌(Harlow and Lane (1988) supra)을 참조한다.

[0227] [0189] 접합된 제제는 가용한 수많은 방법 중 하나를 사용하여 폴리펩타이드에 직접 또는 간접적으로 연결할 수 있다. 예를 들어, 디설파이드 결합 형성을 통해 환원된 항체 성분의 힌지 영역에 제제를 접착시키거나, N-숙시닐 3-(2-피리딜디티오)프로프리오네이트(SPDP)와 같은 가교제를 사용하거나, 항체의 Fc 영역에 탄수화물 모이어티를 통해 제제를 접착시킬 수 있다(문헌참조: Yu et al., 1994; Upešlacis et al., 1995; Price, 1995).

[0228] [0190] 제제를 폴리펩타이드에 접합시키기 위한 기술은 널리 공지되어 있다(문헌참조: Amon et al., 1985; Hellstrom et al., 1987; Thorpe, 1985; Baldwin et al., 1985; Thorpe et al., 1982),

[0229] [0191] 본원 개시내용의 폴리펩타이드 또는 이의 항원 결합 영역은 리간드, 세포 독성 분자, 화학치료학적 제제 또는 추가 치료제로서 기재된 다른 제제와 같은 다른 기능성 분자에 연결될 수 있다.

[0230] **IX. 세포의 제형화 및 배양**

[0231] [0192] 특정 양상에서, 본원 개시내용의 세포는 특이적으로 제형화될 수 있고/있거나 특정 배지에서 배양될 수 있다. 세포는 유해한 효과 없이 수용자에게 전달하기에 적합한 방식으로 제형화될 수 있다.

[0232] [0193] 특정 양상에서 배지는 AIM V, X-VIVO-15, NeuroBasal, EGM2, TeSR, BME, BGJb, CMRL 1066, Glasgow MEM, 개선된 MEM 아연 옵션(Zinc Option), IMDM, 배지 199, 이글 MEM, αMEM, DMEM, Ham, RPMI-1640, 피셔 배지(Fischer's media) 및 이들의 임의의 조합을 사용하여 제조될 수 있지만, 상기 배지는 이것이 동물 세포 배양

용으로 사용될 수 있는 한 특별히 제한되지 않을 수 있다. 특히 배지는 이종 부재(xeno-free)이거나 화학적으로 한정될 수 있다.

- [0233] [0194] 배지는 혈청을 함유하거나 무혈청 배지 또는 이종 부재일 수 있다. 이종성인 동물 유래의 성분에 의한 오염을 방지한다는 측면에서, 혈청은 줄기 세포(들)의 것과 동일한 동물로부터 유래할 수 있다. 상기 무혈청 배지는 처리되지 않거나 정제되지 않은 혈청이 포함되지 않은 배지를 지칭하고, 이에 따라 정제된 혈액 유래 성분들 또는 동물 조직에서 유래하는 성분들 (예를 들어, 성장 인자)을 갖는 배지를 포함할 수 있다.
- [0234] [0195] 배지는 혈청에 대한 임의의 대체물을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 혈청에 대한 대용물로는 알부민 (예를 들어, 지질이 풍부한 알부민, 소 알부민, 알부민 대체물, 예를 들어, 제조함 알부민 또는 사람화된 알부민, 식물성 전분, 텍스트란 및 단백질 가수분해물), 트랜스페린 (또는 다른 철 수송체), 지방산, 인슐린, 콜라겐 전구체, 미량원소, 2-머캅토에탄올, 3-티올글리세롤, 또는 이의 균등물을 적절하게 포함하는 물질을 포함할 수 있다. 혈청에 대한 대체물은 예를 들어 국제 특허 공개공보 WO 98/30679호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 다르게는, 보다 편리함을 위해 임의의 임의의 시판되는 물질이 사용될 수 있다. 시판되는 물질로는 녹아웃 혈청 대체물 (KSR), 화학적으로 한정된 지질 농축물 (Gibco) 및 GLUTAMAX (Gibco)을 포함한다.
- [0235] [0196] 특정 양상에서, 배지는 하기 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 그 이상을 포함할 수 있다: 비오틴과 같은 비타민; DL 알파 토크페롤 아세테이트; DL 알파-토크페롤; 비타민 A(아세테이트); BSA(소 혈청 알부민) 또는 사람 알부민, 무지방산 분획 V와 같은 단백질; 카탈라제; 사람 제조함 인슐린; 사람 트랜스페린; 슈퍼옥사이드 디스뮤타제; 코르티코스테론과 같은 기타 성분; D-갈락토스; 에탄올아민 HCl; 글루타티온(환원된); L-카르니틴 HCl; 리놀레산; 리놀렌산; 프로게스테론; 푸트레신 2HCl; 아셀렌산나트륨; 및/또는 T3(트리오도-I-티로닌). . 특정 양상에서, 이들 중 하나 이상은 명시적으로 배제될 수 있다.
- [0236] [0197] 일부 양상에서, 상기 배지는 추가로 비타민을 포함한다. 일부 양상에서, 배지는 하기 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13개(및 그 안에서 유래할 수 있는 임의의 범위)를 포함한다: 비오틴, DL 알파 토크페롤 아세테이트, DL 알파-토크페롤, 비타민 A, 엽화콜린, 칼슘 판토테네이트, 판토텐산, 엽산 니코틴아미드, 피리독신, 리보플라빈, 티아민, 이노시톨, 비타민 B12, 또는 이들의 조합 또는 이들의 염을 포함하는 배지. 일부 양상에서, 배지는 비오틴, DL 알파 토크페롤 아세테이트, DL 알파-토크페롤, 비타민 A, 엽화콜린, 칼슘 판토테네이트, 판토텐산, 엽산 니코틴아미드, 피리독신, 리보플라빈, 티아민, 이노시톨 및 비타민 B12를 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어진다. 일부 양상에서, 비타민은 비오틴, DL 알파 토크페롤 아세테이트, DL 알파-토크페롤, 비타민 A, 또는 이들의 조합 또는 염을 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어진다. 일부 양상에서, 상기 배지는 추가로 단백질을 포함한다. 일부 양상에서, 단백질은 알부민 또는 소 혈청 알부민, BSA의 분획, 카탈라제, 인슐린, 트랜스페린, 슈퍼옥사이드 디스뮤타제 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양상에서, 배지는 하기 중 하나 이상을 추가로 포함한다: 코르티코스테론, D-갈락토스, 에탄올아민, 글루타티온, L-카르니틴, 리놀레산, 리놀렌산, 프로게스테론, 푸트레신, 아셀렌산나트륨, 또는 트리오도-I-티로닌, 또는 이들의 조합. 일부 양상에서, 배지는 하기 중 하나 이상을 포함한다: B-27® 보충물, 이종-부재 B-27® 보충물, GS21TM 보충물, 또는 이들의 조합. 일부 양상에서, 배지는 아미노산, 모노사카라이드, 무기 이온을 포함하거나 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 아미노산은 아르기닌, 시스틴, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 글루타민, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 히스티딘, 티로신, 또는 발린, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양상에서, 무기 이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 질소 또는 인, 또는 이들의 조합 또는 염을 포함한다. 일부 양상에서, 배지는 하기 중 하나 이상을 추가로 포함한다: 몰리브덴, 바나듐, 철, 아연, 셀레늄, 구리 또는 망간, 또는 이들의 조합. 특정 양상에서, 배지는 본원에서 논의된 하나 이상의 비타민 및/또는 본원에서 논의된 하나 이상의 단백질, 및/또는 다음 중 하나 이상을 포함하거나 이들로 필수적으로 이루어진다: 코르티코스테론, D-갈락토스, 에탄올아민, 글루타티온, L-카르니틴, 리놀레산, 리놀렌산, 프로게스테론, 푸트레신, 아셀렌산나트륨 또는 트리오도-I-티로닌, B-27® 보충물, 이종-부재 B-27® 보충물, GS21TM 보충물, 아미노산(예를 들어, 아르기닌, 시스틴, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 글루타민, 페닐알라닌, 트레오닌, 트립토판, 히스티딘, 티로신 또는 발린), 모노사카라이드, 무기 이온(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 질소 및/또는 인) 또는 이들의 염, 및/또는 몰리브덴, 바나듐, 철, 아연, 셀레늄, 구리 또는 망간. 특정 양상에서, 이들 중 하나 이상은 명시적으로 배제될 수 있다.
- [0237] [0198] 배지는 또한 하나 이상의 외부적으로 첨가된 지방산 또는 지질, 아미노산 (예를 들어, 비필수 아미노산), 비타민(들), 성장 인자, 사이토킨, 항산화 물질, 2-머캅토에탄올, 피루브산, 완충제 및 무기 염을 포함할



[0246] [0206] 치료는 다양한 "단위 용량"을 포함할 수 있다. 유닛 용량은 치료학적 조성물의 소정량을 함유하는 것으로서 정의된다. 투여될 양 및 특정 경로 및 제형은 임상 분야의 담당자의 결정 기술내에 있다. 유닛 용량은 단일 주사로서 투여될 필요가 없지만 일정 세트의 시기 동안 연속 주입을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 유닛 용량은 단일 투여 용량을 포함한다.

[0247] [0207] 치료학적 조성물의 정확한 양은 또한 담당 의사의 판단에 의존하고 각각의 개체에 고유하다. 용량에 영향을 미치는 인자들은 환자의 물리적 및 임상적 상태, 투여 경로, 치료의 의도된 목표(치유 대비 증상의 완화) 및 효능, 특정 치료학적 물질 또는, 대상체가 받을 수 있는 다른 치료요법의 안정성 및 독성을 포함한다.

[0248] [0208] 치료가 가능한 암은 모든 유형, 위치, 크기 및 특징을 가진 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양상에서, 상기 암은 고형 종양을 포함한다. 일부 양상에서, 방법은 종양 용적 감소시키거나 재발 및/또는 전이된 암을 치료하는 것에 관한 것이다. 본원 개시내용의 방법 및 조성물은 예를 들어 췌장암, 결장암, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 소아 소뇌 또는 대뇌, 기저세포암종, 담관암, 간의 방광암, 골암, 골육종/악성 섬유성 조직구종, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 소뇌성상세포종 뇌종양, 대뇌 성상세포종/악성 신경교종 뇌종양, 뇌실막종 뇌종양, 수모세포종 뇌종양, 원시천막상부암 신경외배엽 종양 뇌종양, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 유방암, 림프암, 기관지 선종/유암종, 기관암, 폐암, 버킷 림프종, 유암종 종양, 소아 유암종 종양, 원발성 불명의 위장관 암종, 중추신경계 림프종, 원발성 소뇌 성상세포종, 소아 뇌 성상세포종/악성 신경교종, 소아 자궁경부암, 소아 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 피부 T세포 림프종, 결합조직형성소원세포종, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유방암, 소아 생식선의 생식세포종, 간의 담관암, 눈암, 안구내 흑색종 눈암, 망막모세포종, 담낭암, 위(위)암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질종양(GIST), 생식세포종: 두개의, 생식선외, 또는 난소, 임신성 용모성 종양, 뇌간의 신경교종, 신경교종, 소아 대뇌 성상세포종, 소아 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 위 유암종, 모세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 시상하부 및 시각경로 신경아교종, 소아 안구내 흑색종, 도세포암종(내분비췌장), 카포시 육종, 신장암(신장세포암), 후두암, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(급성 림프구성 백혈병이라고도 함) 백혈병, 급성 골수성 (급성 골수성 백혈병이라고도 함) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병(만성 림프구성 백혈병이라고도 함) 백혈병, 만성 골수성 백혈병(만성 골수성 백혈병이라고도 함) 백혈병, 입술모상세포암 및 구강암, 지방육종, 간암(원발성), 비소형 세포 폐암, 소세포 폐암, 림프종, AIDS 관련 림프종, 버킷 림프종, 피부 T 세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 (호지킨을 제외한 모든 림프종의 오래된 분류) 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 발덴스트롬 거대 글로블린혈증, 뼈의 악성 섬유성 조직구종/골육종, 소아 수모세포종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 성인 악성 중피종, 소아 중피종, 전이성 편평 경부암, 구강암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성증후군, 골수이형성/골수증식성 질환, 만성 골수성 백혈병, 성인 급성 골수성 백혈병, 소아 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 질환, 비강 및 부비강암, 비인두 암종, 신경모세포종, 구강암, 구인두 암, 골육종/악성, 뼈의 섬유성 조직구종, 난소암, 난소 상피암(표면 상피-기질 종양), 난소 생식 세포 종양, 난소 저악성 잠재 종양, 췌장암, 섬 세포 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 송과체 성상세포종, 송과체 배아종, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아 뇌하수체 선종, 형질 세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포 암종(신장암), 신우 및 요관 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 소아 타액선암 육종, 유잉종 종양, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁세자리 증후군 육종, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 피부암종, 메르켈 세포 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 잠재 원발성 편평경부암, 전이성 위암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 소아 T세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 소아 흉선종, 흉선암종, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁내막 자궁육종, 질 암, 시각 경로 및 시상하부 신경교종, 소아 외음부암 및 윌름스 종양(콩팥암)을 치료하기 위해 적합하다.

[0249] **XI. 키트**

[0250] [0209] 본 발명의 특정 양상은 또한 본원 개시내용의 조성물 또는 본 발명의 방법을 구현하기 위한 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 양상에서, 키트는 하나 이상의 바이오마커 또는 HLA 유형을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 특정 양상에서, 키트는 적어도 또는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 100, 500, 1,000개 이상의 프로브, 프라이머 또는 프라이머 세트, 합성 분자 또는 억제제 또는 그로부터 유래할 수 있는 임의의 값 또는 범위 및 조합을 포함한다.

[0251] [0210] 키트는 튜브, 병, 바이알, 주사기, 또는 적합한 컨테이너 수단에 개별적으로 패키징되거나 위치할 수 있

는 성분들을 포함할 수 있다.

[0252] [0211] 개별 성분들은 또한 농축된 양으로 키트에 제공될 수 있고; 일부 양상에서, 성분은 이것이 다른 성분과 함께 용액 중에 있는 바와 동일한 농도로 개별적으로 제공된다. 성분의 농도는 1x, 2x, 5x, 10x, 또는 20x 이상으로서 제공될 수 있다.

[0253] [0212] 특정 양상에서, 음성 및/또는 양성 대조군 핵산, 프로브 및 억제제가 일부 키트 양상에 포함되어 있다. 또한 키트는 하나 이상의 바이오마커의 메틸화에 대한 음성 또는 양성 대조군인 샘플을 포함할 수 있다.

[0254] [0213] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 조성물은 본원에 기재된 임의의 다른 방법 또는 조성물에 대해 실시될 수 있고, 상이한 양상이 조합될 수 있는 것으로 고려된다. 원래 제출된 청구항은 임의의 제출된 청구항 또는 제출된 청구항의 조합에 따라 증액되는 청구항을 포함하는 것으로 간주된다.

[0255] **XII. 실시예**

[0256] [0214] 하기 실시예들은 본 개시 내용의 바람직한 구현예를 입증하기 위해 포함된다. 하기 실시예들에 개시된 기술은 본 개시 내용의 실시에서 잘 기능하도록 발명자에 의해 발견된 기술을 나타내며, 따라서 본 개시 내용의 실시를 위해 바람직한 방식을 구성하도록 고려될 수 있다는 것을 당해 분야의 통상의 기술자가 인식해야 한다. 그러나, 본 개시 내용에 비추어, 개시되는 특정 구현예에서 다수의 변화가 이루어질 수 있으며 본 개시 내용의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 유사하거나 비슷한 결과를 여전히 얻을 수 있다는 것을 당해 분야의 통상의 기술자가 인식해야 한다.

[0257] **실시예 1 FANCI-16 HLA-A0201 펩타이드 (KLQEFQLTL - 서열번호 43) CTL 생성**

[0258] [0215] FANCI-16(KLQEFQLTL - 서열번호 43) 펩타이드를 성숙 수지상 세포에 펠싱한 다음, HLA-A0201 양성인 건강한 공여자의 자가 PBMC와 동시 배양하였다. 2차례의 자극 후, 각 웰로부터 T 세포의 일부는 사랑체 검출을 위해 수거하였다. 이어서, 사랑체+/CD8+ 집단을 분류하고 신속한 확장 프로토콜(REP)을 사용하여 확장하였다. 2주 동안 REP 후, 고순도의 CTL (90% 초과)의 사랑체+ 집단을 관찰하였다(도 1).

[0259] [0216] FANCI-16 펩타이드 특이적 CTL 세포주는 기능적으로 입증되었다. 도 2a에 나타낸 바와 같이, T2 세포는 다양한 농도의 FANCI-16 펩타이드로 펠싱하고 표적으로서 사용하였다. FANCI-16 CTL 세포주 D4의 용해 능력은 Cr51 방출 검정 (CRA)으로 검출하였다. 이펙터 대 표적 (E:T) 비율은 20:1이었다. FANCI-16 CTL의 용해 능력은 표적 세포: 신경모세포종 세포주: T98G (도 2b), LN-18 (도 2c), 및 M095K (도 2D); 및 췌장암 세포주 PANC-1 (도 2e), Panc02.13 (도 2f), Panc03.27 (도 2g) 및 CFPAC-1 (도 2h)와 함께 시험하였다.

[0260] **실시예 2 RAD51-254 HLA-A0201 펩타이드(RLADEFGVAV - 서열번호 44) CTL 세대**

[0261] [0217] RAD51-254 (RLADEFGVAV - 서열번호 44) 펩타이드를 성숙 수지상 세포에 펠싱한 다음, HLA-A0201 양성인 건강한 공여자의 자가 PBMC와 동시 배양하였다. 2차례의 자극 후, 각 웰로부터 T 세포의 일부는 사랑체 검출을 위해 수거하였다. 이어서, 사랑체+/CD8+ 집단을 분류하고 신속한 확장 프로토콜(REP)을 사용하여 확장하였다. 2주 동안 REP 후, 고순도의 CTL (90% 초과)의 사랑체+ 집단을 관찰하였다. (도 3).

[0262] [0218] RAD51-254 펩타이드 특이적 CTL 세포주는 기능적으로 입증되었다. 도 4a에 나타낸 바와 같이, T2 세포는 다양한 농도의 RAD51-254 펩타이드로 펠싱하고 표적으로서 사용하였다. RAD51-254 CTL 세포주의 용해 능력은 Cr51 방출 검정 (CRA)으로 검출하였다. 이펙터 대 표적 (E:T) 비율은 20:1이었다. RAD51-254 CTL의 용해 능력은 표적 세포: 신경모세포종 세포주: LN-18 (도 4b) 및 T98G (도 4c); 및 췌장암 세포주: PANC-1 (도 4d)와 함께 시험하였고; (모두는 RAD51+, HLA-A0201+이다). 흑색종 세포주 A375 (RAD51-, HLA-A0201+)는 대조군 세포주로서 사용하였다. (도 4e).

[0263] **실시예 3 PBK-289 HLA-A2402 펩타이드 (SYQKVIELF - 서열번호 45) CTL 세대**

[0264] [0219] PBK-289 (SYQKVIELF - 서열번호 45) 펩타이드를 성숙 수지상 세포에 펠싱한 다음, HLA-A2402 양성인 건강한 공여자의 자가 PBMC와 동시 배양하였다. 2차례의 자극 후, 각 웰로부터 T 세포의 일부는 사랑체 검출을 위해 수거하였다. 이어서, 사랑체+/CD8+ 집단을 분류하고 신속한 확장 프로토콜(REP)을 사용하여 확장하였다. 2주 동안 REP 후, 고순도의 CTL (90% 초과)의 사랑체+ 집단을 관찰하였다. (도 5).

[0265] [0220] PBK-289 펩타이드 특이적 CTL 세포주는 기능적으로 입증되었다. 도 6a에 나타낸 바와 같이, T2-A24 세포는 다양한 농도의 PBK-289 펩타이드로 펠싱하고 표적으로서 사용하였다. PBK-289 CTL 세포주의 용해 능력은 Cr51 방출 검정 (CRA)으로 검출하였다. 이펙터 대 표적 (E:T) 비율은 20:1이었다. PBK-289 CTL의 용해 능력은

표적 세포: 신경모세포종 세포주: LN-18 (도 6b) 및 U-118MG (도 6c); 및 췌장암 세포주: Panc03.27 (도 6d) 및 MIA PaCa-2(도 6e)와 함께 시험하였고; (모두는 PBK+, HLA-A2402+이다).

[0266]

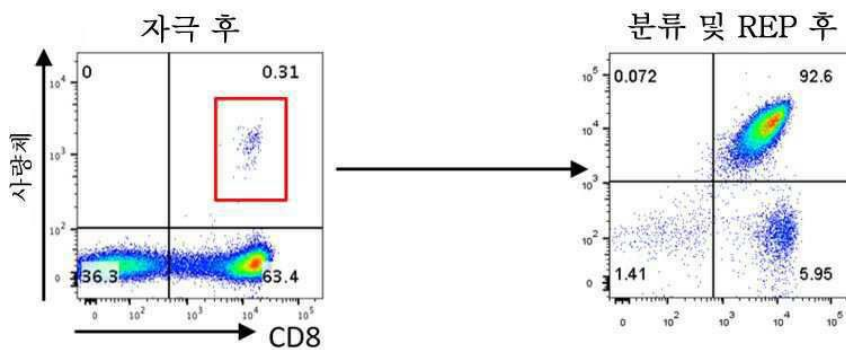
\* \* \*

[0267]

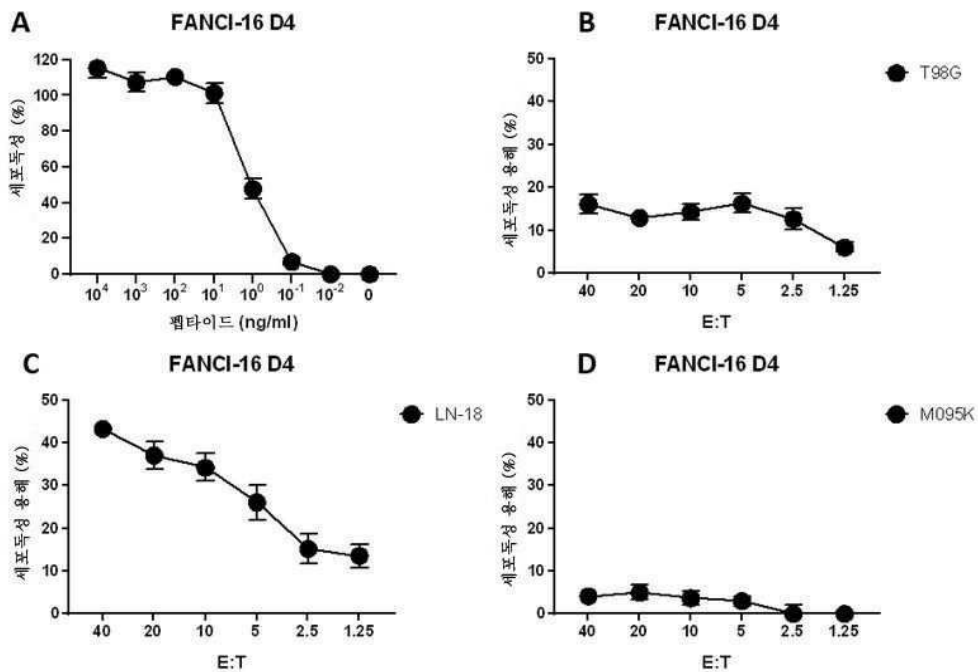
[00221] 본원에 개시되고 청구된 모든 방법들은 본 명세서의 내용을 고려하여 과도한 실험없이 만들어 수행할 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 구현예의 관점에서 기술되었지만, 본 발명의 당업계의 개념, 의미 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변화들을 본원에 기술된 방법들, 상기 방법의 단계들 또는 상기 방법 단계들의 순서에 적용할 수 있다는 사실은 당업계의 숙련자들에게는 명백할 것이다. 보다 구체적으로, 화학적 및 생리학적으로 모두 관련되어 있는 특정 체계의 경우 이들을 사용하여도 동일하거나 유사한 결과가 달성된다면 본원에 기술된 체계를 대체할 수 있음도 명백할 것이다. 당업계의 숙련자들에게 명백한 이러한 모든 유사한 대체물 및 변형은 첨부된 특허청구범위에 정의된 본 발명의 의미, 범위 및 개념에 속하는 것으로 간주된다.

도면

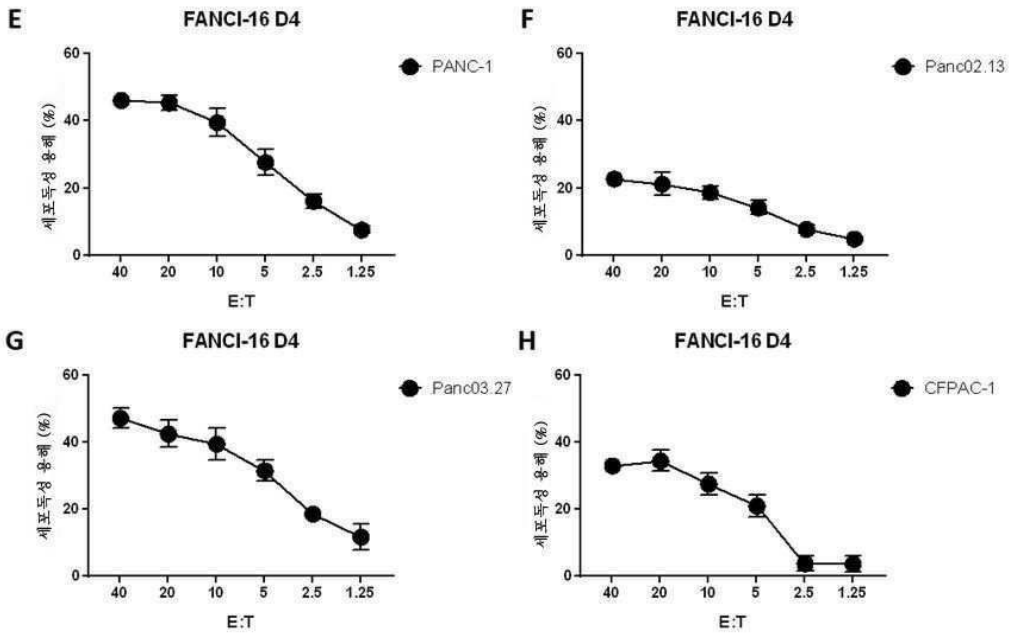
도면1



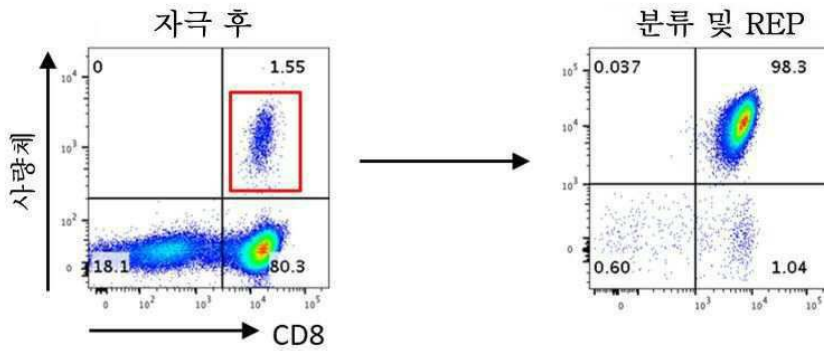
도면2i



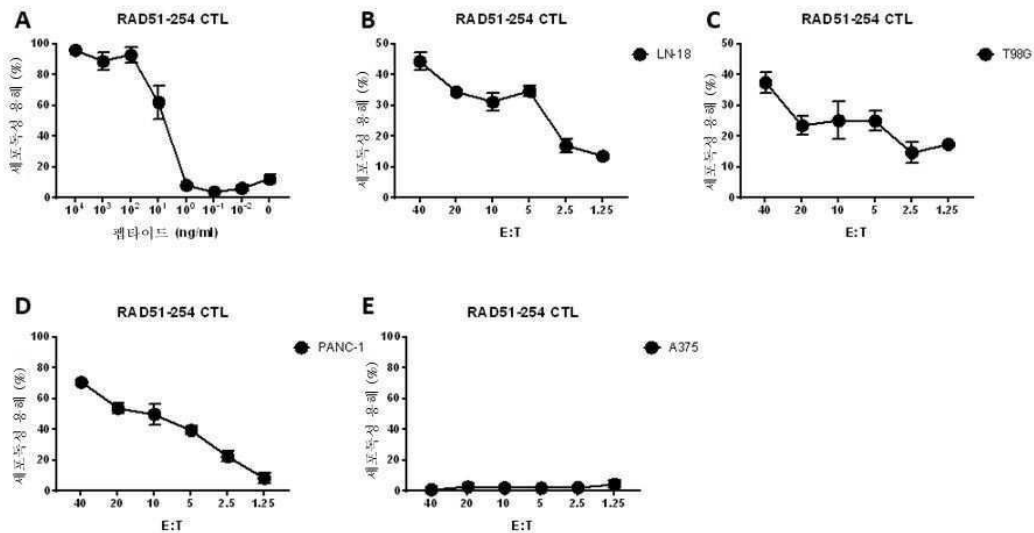
도면2ii



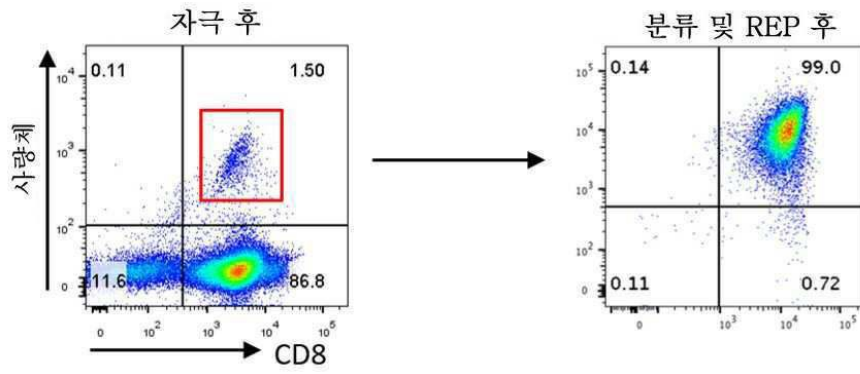
도면3



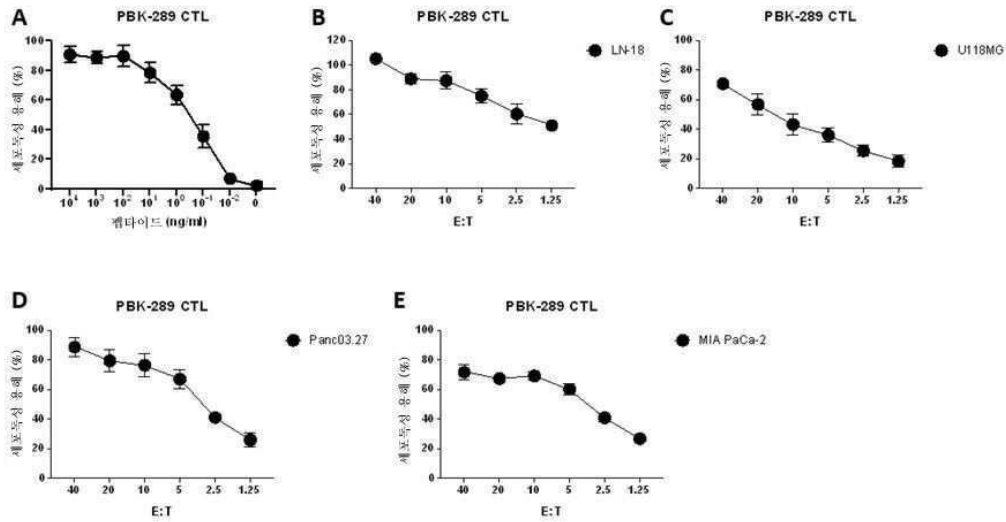
도면4



도면5



도면6



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.