



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0103226
(43) 공개일자 2019년09월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7021319
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월12일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년07월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/013624
- (87) 국제공개번호 WO 2018/132739
국제공개일자 2018년07월19일
- (30) 우선권주장
62/446,084 2017년01월13일 미국(US)

- (71) 출원인
아게누스 인코포레이티드
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 포브스 로드 3
- (72) 발명자
반 다이크 마크
네덜란드, 3735케이지 보쉬 엔 듀인, 툴후이슬란 8에이
- 세이버트 볼커
독일, 79539 로에르라치, 툴링거 스트라쎄 261씨
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
손민

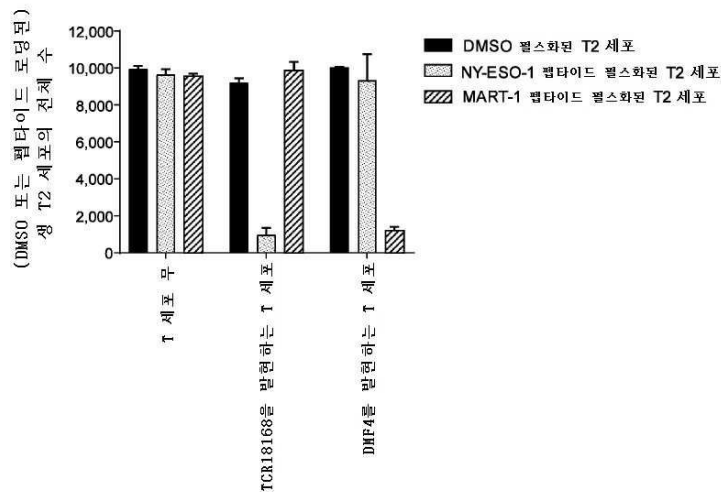
전체 청구항 수 : 총 147 항

(54) 발명의 명칭 NY-ESO-1에 결합하는 T 세포 수용체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

TCR(예를 들어, NY-ESO-1에 결합하는 TCR), 이 TCR을 포함하는 세포 및 약제학적 조성물, 이 TCR을 암호화하는 핵산, 이 TCR을 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 이 TCR을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도4c



(52) CPC특허분류

C07K 16/3069 (2013.01)
A61K 2039/5156 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

문트 코르넬리아 앤

독일, 79539 로에르라치, 헥스트라쎄 34

허르위츠 아서 앤드류

미국, 메사추세츠 01730, 메드포드, 9 핏츠데일 애비뉴

엑슬리 마크 아드리안

미국, 메사추세츠 02467, 브루클린, 201 레저보아 로드

울프 벤자민 자콥

미국, 메사추세츠 02130, 보스톤, 478 자메이카웨이 비

리베탈 다니엘

미국, 메사추세츠 02155, 메드포드, 유닛 1, 18 쉽 애비뉴

라레비 세바스티안

프랑스, 68300 세인트 루이스, 5 뤼 데스 세리시에 르스

마사카얀 리드

미국, 메사추세츠 01773, 링컨, 50 웰스 로드 아파 트넘버 디8

명세서

청구범위

청구항 1

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(T cell receptor: TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α를 포함하는 α 사슬 가변 영역(Vα)을 포함하고, 상기 CDR3 α는 서열 번호 61, 62, 63, 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 CDR3 α는 서열 번호 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 CDR3 α는 서열 번호 7 및 39 내지 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 4

제1항 내지 제3항 어느 한 항에 있어서, 상기 CDR3 α는 서열 번호 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 및 54로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 5

제1항 내지 제4항 어느 한 항에 있어서, 상기 Vα는 각각 서열 번호 5 및 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 6

제1항 내지 제5항 어느 한 항에 있어서, 상기 Vα는 각각 서열 번호 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α, CDR2 α 및 CDR3 α를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 7

제1항 내지 제6항 어느 한 항에 있어서, 상기 Vα는 서열 번호 87 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 8

제1항 내지 제7항 어느 한 항에 있어서, 상기 Vα는 서열 번호 3 및 66 내지 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 9

제1항 내지 제8항 어느 한 항에 있어서, 상기 Vα는 서열 번호 3, 66, 69, 71, 73, 75 및 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 10

제1항 내지 제9항 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 11

제1항 내지 제10항 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 12

제1항 내지 제11항 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 V β 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 V β 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 15

제12항 내지 제14항 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 16

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(TCR)로서, 상기 TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 V β 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 V β 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 19

제16항 내지 제18항 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 20

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(TCR)로서, 상기 TCR은 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역(V α)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 V α 는 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 TCR은 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 V β 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 24

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(TCR)로서, 상기 TCR은 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 25

제24 항에 있어서, 상기 V β 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 26

제1항 내지 제25항 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역(V α), 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하고, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 27

상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역(V α), 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 V α 및 V β 는 각각 서열 번호 3 및 4, 66 및 4, 67 및 4, 68 및 4, 69 및 4, 70 및 4, 71 및 4, 72 및 4, 73 및 4, 74 및 4, 75 및 4, 76 및 4, 77 및 4, 78 및 4, 79 및 4, 80 및 4, 81 및 4, 82 및 4, 83 및 4, 84 및 4, 85 및 4, 또는 86 및 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 29

제1항 내지 제9항 및 제12항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열 번호 15, 26 또는 92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 30

제1항 내지 제14항, 제16항 내지 제18항 및 제20항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열 번호 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 31

α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR로서, 상기 α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 α 사슬 및 상기 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 13 및 97; 13 및 98; 13 및 99; 13 및 100; 13 및 101; 13 및 102; 13 및 103; 13 및 104; 93 및 14; 93 및 25; 93 및 97; 93 및 98; 93 및 99; 93 및 100; 93 및 101; 93 및 102; 93 및 103; 93 및 104; 94 및 14; 94 및 25; 94 및 97; 94 및 98; 94 및 99; 94 및 100; 94 및 101; 94 및 102; 94 및 103; 94 및 104; 95 및 14; 95 및 25; 95 및 97; 95 및 98; 95 및 99; 95 및 100; 95 및 101; 95 및 102; 95 및 103; 95 및 104; 96 및 14; 96 및 25; 96 및 97; 96 및 98; 96 및 99; 96 및 100; 96 및 101; 96 및 102; 96 및 103; 96 및 104; 105 및 14; 105 및 25; 105 및 97; 105 및 98; 105 및 99; 105 및 100; 105 및 101; 105 및 102; 105 및 103; 105 및 104; 106 및 14; 106 및 25; 106 및 97; 106 및 98; 106 및 99; 106 및 100; 106 및 101; 106 및 102; 106 및 103; 106 및 104; 107 및 14; 107 및 25; 107 및 97; 107 및 98; 107 및 99; 107 및 100; 107 및 101; 107 및 102; 107 및 103; 107 및 104; 108 및 14; 108 및 25; 108 및 97; 108 및 98; 108 및 99; 108 및 100; 108 및 101; 108 및 102; 108 및 103; 108 및 104; 109 및 14; 109 및 25; 109 및 97; 109 및 98; 109 및 99; 109 및 100; 109 및 101; 109 및 102; 109 및 103; 109 및 104; 110 및 14; 110 및 25; 110 및 97; 110 및 98; 110 및 99; 110 및 100; 110 및 101; 110 및 102; 110 및 103; 110 및 104; 111 및 14; 111 및 25; 111 및 97; 111 및 98; 111 및 99; 111 및 100; 111 및 101; 111 및 102; 111 및 103; 111 및 104; 112 및 14; 112 및 25; 112 및 97; 112 및 98; 112 및 99; 112 및 100; 112 및 101; 112 및 102; 112 및 103; 112 및 104; 113 및 14; 113 및 25; 113 및 97; 113 및 98; 113 및 99; 113 및 100; 113 및 101; 113 및 102; 113 및 103; 113 및 104; 114 및 14; 114 및 25; 114 및 97; 114 및 98; 114 및 99; 114 및 100; 114 및 101; 114 및 102; 114 및 103; 114 및 104; 115 및 14; 115 및 25; 115 및 97; 115 및 98; 115 및 99; 115 및 100; 115 및 101; 115 및 102; 115 및 103; 115 및 104; 116 및 14; 116 및 25; 116 및 97; 116 및 98; 116 및 99; 116 및 100; 116 및 101; 116 및 102; 116 및 103; 116 및 104; 117 및 14; 117 및 25; 117 및 97; 117 및 98; 117 및 99; 117 및 100; 117 및 101; 117 및 102; 117 및 103; 117 및 104; 118 및 14; 118 및 25; 118 및 97; 118 및 98; 118 및 99; 118 및 100; 118 및 101; 118 및 102; 118 및 103; 118 및 104; 120 및 14; 120 및 25; 120 및 97; 120 및 98; 120 및 99; 120 및 100; 120 및 101; 120 및 102; 120 및 103; 120 및 104; 121 및 14; 121 및 25; 121 및 97; 121 및 98; 121 및 99; 121 및 100; 121 및 101; 121 및 102; 121 및 103; 121 및 104; 122 및 14; 122 및 25; 122 및 97; 122 및 98; 122 및 99; 122 및 100; 122 및 101; 122 및 102; 122 및 103; 122 및 104; 123 및 14; 123 및 25; 123 및 97; 123 및 98; 123 및 99; 123 및 100; 123 및 101; 123 및 102; 123 및 103; 123 및 104; 125 및 14; 125 및 25; 125 및 97; 125 및 98; 125 및 99; 125 및 100; 125 및 101; 125 및 102; 125 및 103; 125 및 104; 126 및 14; 126 및 25; 126 및 97; 126 및 98; 126 및 99; 126 및 100; 126 및 101; 126 및 102; 126 및 103; 126 및 104; 127 및 14; 127 및 25; 127 및 97; 127 및 98; 127 및 99; 127 및 100; 127 및 101; 127 및 102; 127 및 103; 127 및 104; 128 및 14; 128 및 25; 128 및 97; 128 및 98; 128 및 99; 128 및 100; 128 및 101; 128 및 102; 128 및 103; 128 및 104; 408 및 14; 408 및 25; 408 및 97; 408 및 98; 408 및 99; 408 및 100; 408 및 101; 408 및 102; 408 및 103; 408 및 104; 409 및 14; 409 및 25; 409 및 97; 409 및 98; 409 및 99; 409 및 100; 409 및 101; 409 및 102; 409 및 103; 409 및 104; 410 및 14; 410 및 25; 410 및 97; 410 및 98; 410 및 99; 410 및 100; 410 및 101; 410 및 102; 410 및 103; 410 및 104; 411 및 14; 411 및 25; 411 및 97; 411 및 98; 411 및 99; 411 및 100; 411 및 101; 411 및 102; 411 및 103; 411 및 104; 412 및 14; 412 및 25; 412 및 97; 412 및 98; 412 및 99; 412 및 100; 412 및 101; 412 및 102; 412 및 103; 412 및 104; 413 및 14; 413 및 25; 413 및 97; 413 및 98; 413 및 99; 413 및 100; 413 및 101; 413 및 102; 413 및 103; 413 및 104; 414 및 14; 414 및 25; 414 및 97; 414 및 98; 414 및 99; 414 및 100; 414 및 101; 414 및 102; 414 및 103; 414 및 104; 415 및 14; 415 및 25; 415 및 97; 415 및 98; 415 및 99; 415 및 100; 415 및 101; 415 및 102; 415 및 103; 또는 415 및 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 α 사슬 및 상기 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 105 및 14; 105 및 25; 110 및 14; 110 및 25; 115 및 14; 115 및 25; 120 및 14; 120 및 25; 125 및 14; 125 및 25; 408 및 14;

408 및 25; 412 및 14; 또는 412 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 α 사슬 및 상기 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 105 및 14; 110 및 14; 115 및 14; 120 및 14; 125 및 14; 408 및 14; 또는 412 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 TCR.

청구항 36

제31항 내지 제35항 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는, 단리된 TCR.

청구항 37

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 T 세포 수용체(TCR)의 α 사슬 가변 영역($V\alpha$) 및 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 $V\alpha$ 는 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하고, 상기 CDR3 α 는 서열 번호 61, 62, 63, 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 CDR3 α 는 서열 번호 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 상기 CDR3 α 는 서열 번호 7 및 39 내지 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CDR3 α 는 서열 번호 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 및 54로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열 번호 5 및 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 각각 서열 번호 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열 번호 87 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열 번호 3 및 66 내지 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열 번호 3, 66, 69, 71, 73, 75 및 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 46

제37항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 47

제46항에 있어서, 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 48

제37항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 CDR3 β 를 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 52

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 $V\beta$ 는 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하고, 상기 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 56

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 $V\alpha$ 는 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 60

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 62

제37항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 는 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하고, 상기 $V\beta$ 는 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하고, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 63

TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 $V\alpha$ 는 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하고, 상기 $V\beta$ 는 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하고, 상기 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열 번호 3 및 4, 66 및 4, 67 및 4, 68 및 4, 69 및 4, 70 및 4, 71 및 4, 72 및 4, 73 및 4, 74 및 4, 75 및 4, 76 및 4, 77 및 4, 78 및 4, 79 및 4, 80 및 4, 81 및 4, 82 및 4, 83 및 4, 84 및 4, 85 및 4, 또는 86 및 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 65

제37항 내지 제45항 및 제48항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 15, 26 또는 92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 66

제37항 내지 제50항, 제52항 내지 제54항 및 제56항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 67

TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드로서, 상기 α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고,

상기 β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 β 사슬은 서열 번호 14, 97, 99, 101 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 70

제37항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 α 사슬 및 상기 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 13 및 97; 13 및 98; 13 및 99; 13 및 100; 13 및 101; 13 및 102; 13 및 103; 13 및 104; 93 및 14; 93 및 25; 93 및 97; 93 및 98; 93 및 99; 93 및 100; 93 및 101; 93 및 102; 93 및 103; 93 및 104; 94 및 14; 94 및 25; 94 및 97; 94 및 98; 94 및 99; 94 및 100; 94 및 101; 94 및 102; 94 및 103; 94 및 104; 95 및 14; 95 및 25; 95 및 97; 95 및 98; 95 및 99; 95 및 100; 95 및 101; 95 및 102; 95 및 103; 95 및 104; 96 및 14; 96 및 25; 96 및 97; 96 및 98; 96 및 99; 96 및 100; 96 및 101; 96 및 102; 96 및 103; 96 및 104; 105 및 14; 105 및 25; 105 및 97; 105 및 98; 105 및 99; 105 및 100; 105 및 101; 105 및 102; 105 및 103; 105 및 104; 106 및 14; 106 및 25; 106 및 97; 106 및 98; 106 및 99; 106 및 100; 106 및 101; 106 및 102; 106 및 103; 106 및 104; 107 및 14; 107 및 25; 107 및 97; 107 및 98; 107 및 99; 107 및 100; 107 및 101; 107 및 102; 107 및 103; 107 및 104; 108 및 14; 108 및 25; 108 및 97; 108 및 98; 108 및 99; 108 및 100; 108 및 101; 108 및 102; 108 및 103; 108 및 104; 109 및 14; 109 및 25; 109 및 97; 109 및 98; 109 및 99; 109 및 100; 109 및 101; 109 및 102; 109 및 103; 109 및 104; 110 및 14; 110 및 25; 110 및 97; 110 및 98; 110 및 99; 110 및 100; 110 및 101; 110 및 102; 110 및 103; 110 및 104; 111 및 14; 111 및 25; 111 및 97; 111 및 98; 111 및 99; 111 및 100; 111 및 101; 111 및 102; 111 및 103; 111 및 104; 112 및 14; 112 및 25; 112 및 97; 112 및 98; 112 및 99; 112 및 100; 112 및 101; 112 및 102; 112 및 103; 112 및 104; 113 및 14; 113 및 25; 113 및 97; 113 및 98; 113 및 99; 113 및 100; 113 및 101; 113 및 102; 113 및 103; 113 및 104; 114 및 14; 114 및 25; 114 및 97; 114 및 98; 114 및 99; 114 및 100; 114 및 101; 114 및 102; 114 및 103; 114 및 104; 115 및 14; 115 및 25; 115 및 97; 115 및 98; 115 및 99; 115 및 100; 115 및 101; 115 및 102; 115 및 103; 115 및 104; 116 및 14; 116 및 25; 116 및 97; 116 및 98; 116 및 99; 116 및 100; 116 및 101; 116 및 102; 116 및 103; 116 및 104; 117 및 14; 117 및 25; 117 및 97; 117 및 98; 117 및 99; 117 및 100; 117 및 101; 117 및 102; 117 및 103; 117 및 104; 118 및 14; 118 및 25; 118 및 97; 118 및 98; 118 및 99; 118 및 100; 118 및 101; 118 및 102; 118 및 103; 118 및 104; 120 및 14; 120 및 25; 120 및 97; 120 및 98; 120 및 99; 120 및 100; 120 및 101; 120 및 102; 120 및 103; 120 및 104; 121 및 14; 121 및 25; 121 및 97; 121 및 98; 121 및 99; 121 및 100; 121 및 101; 121 및 102; 121 및 103; 121 및 104; 122 및 14; 122 및 25; 122 및 97; 122 및 98; 122 및 99; 122 및 100; 122 및 101; 122 및 102; 122 및 103; 122 및 104; 123 및 14; 123 및 25; 123 및 97; 123 및 98; 123 및 99; 123 및 100; 123 및 101; 123 및 102; 123 및 103; 123 및 104; 125 및 14; 125 및 25; 125 및 97; 125 및 98; 125 및 99; 125 및 100; 125 및 101; 125 및 102; 125 및 103; 125 및 104; 126 및 14; 126 및 25; 126 및 97; 126 및 98; 126 및 99; 126 및 100; 126 및 101; 126 및 102; 126 및 103; 126 및 104; 127 및 14; 127 및 25; 127 및 97; 127 및 98; 127 및 99; 127 및 100; 127 및 101; 127 및 102; 127 및 103; 127 및 104; 128 및 14; 128 및 25; 128 및 97; 128 및 98; 128 및 99; 128 및 100; 128 및 101; 128 및 102; 128 및 103; 128 및 104; 408 및 14; 408 및 25; 408 및 97; 408 및 98; 408 및 99; 408 및 100; 408 및 101; 408 및 102; 408 및 103; 408 및 104; 409 및 14; 409 및 25; 409 및 97; 409 및 98; 409 및 99; 409 및 100; 409 및 101; 409 및 102; 409 및 103; 409 및 104; 410 및 14; 410 및 25; 410 및 97; 410 및 98; 410 및 99; 410 및 100; 410 및 101; 410 및 102; 410 및 103; 410 및 104; 411 및 14; 411 및 25; 411 및 97; 411 및 98; 411 및 99; 411 및 100; 411 및 101; 411 및 102; 411 및 103; 411 및 104; 412 및 14; 412 및 25; 412 및 97; 412 및 98; 412 및 99; 412 및 100;

412 및 101; 412 및 102; 412 및 103; 412 및 104; 413 및 14; 413 및 25; 413 및 97; 413 및 98; 413 및 99; 413 및 100; 413 및 101; 413 및 102; 413 및 103; 413 및 104; 414 및 14; 414 및 25; 414 및 97; 414 및 98; 414 및 99; 414 및 100; 414 및 101; 414 및 102; 414 및 103; 414 및 104; 415 및 14; 415 및 25; 415 및 97; 415 및 98; 415 및 99; 415 및 100; 415 및 101; 415 및 102; 415 및 103; 또는 415 및 104에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 α 사슬 및 상기 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 105 및 14; 105 및 25; 110 및 14; 110 및 25; 115 및 14; 115 및 25; 120 및 14; 120 및 25; 125 및 14; 125 및 25; 408 및 14; 408 및 25; 412 및 14; 또는 412 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 72

제37항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 α 사슬 및 상기 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 105 및 14; 110 및 14; 115 및 14; 120 및 14; 125 및 14; 408 및 14; 또는 412 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 73

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는, 폴리펩타이드.

청구항 74

제37항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 오직 하나의 α 사슬 및 하나의 β 사슬을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 α 사슬은 β 사슬에 N 말단인, 폴리펩타이드.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 α 사슬은 β 사슬에 C 말단인, 폴리펩타이드.

청구항 77

제37항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, α 사슬과 β 사슬 사이에 펩타이드 링커를 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 링커는 단백질분해 절단 부위를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및/또는 2A 절단 부위를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 퓨린 절단 부위는 서열 번호 29 내지 31 및 131 내지 133으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 82

제79항에 있어서, 상기 2A 절단 부위는 서열 번호 32 내지 38, 130 및 134 내지 140으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 83

제79항에 있어서, 상기 2A 절단 부위는 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) 절단 부위를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 P2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 85

제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및 2A 절단 부위를 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 87

제37항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드의 C 말단에서 Gly-Ser을 추가로 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 88

제37항 내지 제75항 및 제77항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 28, 141 내지 143, 158 내지 161, 176 내지 179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 및 417로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 89

제88항에 있어서,

- i) 서열 번호 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 및 416;
 - ii) 서열 번호 141, 159 및 177; 또는
 - iii) 서열 번호 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 및 417
- 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 90

제37항 내지 제76항 및 제78항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 146 내지 149, 152 내지 155, 164 내지 167, 170 내지 173, 182 내지 185, 188 내지 191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 및 418 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 91

제90항에 있어서,

- i) 서열 번호 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 및 418;
- ii) 서열 번호 147, 165 및 183;
- iii) 서열 번호 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 및 419;
- iv) 서열 번호 149, 167 및 185;

- v) 서열 번호 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 및 420;
- vi) 서열 번호 153, 171 및 189;
- vii) 서열 번호 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 및 421; 또는
- viii) 서열 번호 155, 173 및 191

로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 인간 TCR인, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR은 전장 TCR, 가용성 TCR 또는 단일 사슬 TCR인, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공되는, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR이 T 세포의 표면에서 발현될 때, 상기 T 세포는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공되는 펩타이드를 디스플레이하는 제2 세포와 공배양(co-culture)될 때 활성화되는, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 T 세포는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공되는 펩타이드를 디스플레이하는 제2 세포와 공배양될 때 (a) CD69 표면 발현의 증가, (b) CD25 표면 발현의 증가, (c) CD107a 표면 발현의 증가, (d) IFN γ 분비의 증가, 또는 (e) 활성화된 T 세포의 핵 인자(nuclear factor of activated T-cell: NFAT) 활성화의 증가를 나타내는, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서, 상기 T 세포는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공되는 펩타이드를 디스플레이하는 제2 세포의 세포자멸사 또는 사멸을 유도하는, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TCR 또는 상기 폴리펩타이드는 효과가 모이어티에 접합된, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 효과가 모이어티는 세포독성제, 세포증식억제제, 독소, 방사성핵종, 검출 가능한 표지 또는 결합 모이어티인, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체인, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 101

제99항에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체 Fc 영역인, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드.

청구항 102

단리된 폴리뉴클레오타이드로서, 제1항 내지 제36항 및 제92항 내지 제101항 중 어느 하나의 TCR의,

(a) $V\alpha$ 를 암호화하는 제1 핵산 서열 및/또는 $V\beta$ 를 암호화하는 제2 핵산 서열; 또는

(b) α 사슬을 암호화하는 제1 핵산 서열 및/또는 β 사슬을 암호화하는 제2 핵산 서열

을 포함하되, 선택적으로 상기 제1 핵산 서열 및 상기 제2 핵산 서열은 프레임내(in frame)에 있는, 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 제1 핵산 서열은 상기 제2 핵산 서열에 5'인, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 제1 핵산 서열은 상기 제2 핵산 서열에 3'인, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 105

제102항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 핵산 서열과 제2 핵산 서열 사이에 펩타이드 링커를 암호화하는 제3 핵산 서열을 추가로 포함하고, 상기 제1 핵산 서열, 제2 핵산 서열 및 제3 핵산 서열은 프레임 내에 있는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 링커는 단백질분해 절단 부위를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및/또는 2A 절단 부위를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 퓨린 절단 부위는 서열 번호 29 내지 31 및 131 내지 133으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 110

제107항에 있어서, 상기 2A 절단 부위는 서열 번호 32 내지 38, 130 및 134 내지 140으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 2A 절단 부위는 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) 절단 부위를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 P2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 113

제107항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및 2A 절단 부위를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 115

제102항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 핵산 서열 및 제2 핵산 서열에 3'인 Gly-Ser을 암호화하는 핵산 서열을 추가로 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 116

제102항, 제103항 및 제105항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 28, 141 내지 143, 158 내지 161, 176 내지 179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 및 417로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 117

제116항에 있어서,

i) 서열 번호 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 및 416;

ii) 서열 번호 141, 159 및 177; 또는

iii) 서열 번호 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 및 417

로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 118

제102항 및 제104항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 146 내지 149, 152 내지 155, 164 내지 167, 170 내지 173, 182 내지 185, 188 내지 191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 및 418 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 119

제118항에 있어서,

i) 서열 번호 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 및 418;

ii) 서열 번호 147, 165 및 183

iii) 서열 번호 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 및 419;

iv) 서열 번호 149, 167 및 185;

v) 서열 번호 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 및 420;

vi) 서열 번호 153, 171 및 189;

vii) 서열 번호 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 및 421; 또는

viii) 서열 번호 155, 173 및 191

로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 120

제37항 내지 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 121

제102항 내지 제120항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 벡터.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노 연관된 바이러스 벡터 및 바클로바이러스 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 벡터인, 단리된 벡터.

청구항 123

제102항 내지 제120항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드 또는 제121항 또는 제122항의 벡터를 포함하는 조작된 세포.

청구항 124

제1항 내지 제36항 및 제92항 내지 제101항 중 어느 한 항의 TCR을 세포 표면에 제시하는 조작된 세포.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 세포는 상기 TCR을 발현하는, 조작된 세포.

청구항 126

제123항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 인간 림프구인, 조작된 세포.

청구항 127

제123항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포는 T 세포, CD8⁺ T 세포, CD4⁺ T 세포, 자연 살해 T(natural killer T: NKT) 세포, 불변 자연 살해 T(invariant natural killer T: iNKT) 세포, 점막 연관된 불변 T(mucosal-associated invariant T: MAiT) 세포 및 자연 살해(NK) 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조작된 세포.

청구항 128

제1항 내지 제36항 및 제92항 내지 제101항 중 어느 한 항의 단리된 TCR, 제37항 내지 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제102항 내지 제120항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드, 제121항 또는 제122항의 벡터, 또는 제123항 내지 제127항 중 어느 한 항의 조작된 세포, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 129

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR을 제조하는 방법으로서, 제123항 내지 제127항 중 어느 한 항의 조작된 세포를 배양하여서 상기 폴리뉴클레오타이드가 발현되고 상기 TCR이 제조되는 단계를 포함하는, TCR을 제조하는 방법.

청구항 130

제129항의 방법에 의해 제조된 단리된 TCR.

청구항 131

서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR을 발현하는 조작된 세포를 제조하는 방법으로서, 세포를 상기 세포로의 상기 벡터의 도입을 허용하는 조건 하에 제121항 또는 제122항의 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하는, TCR을 발현하는 조작된 세포를 제조하는 방법.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 세포는 인간 림프구인, TCR을 발현하는 조작된 세포를 제조하는 방법.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, 상기 세포는 T 세포, CD8⁺ T 세포, CD4⁺ T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 불변 자연 살해 T(iNKT) 세포, 점막 연관된 불변 T(MAiT) 세포 및 자연 살해(NK) 세포로 이루어진 군으로부터 선택되

는, TCR을 발현하는 조작된 세포를 제조하는 방법.

청구항 134

대상체에서 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 디스플레이하는 세포에 대한 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제36항 및 제92항 내지 제101항 중 어느 한 항의 단리된 TCR, 제37항 내지 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제102항 내지 제120항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드, 제121항 또는 제122항의 벡터, 또는 제123항 내지 제127항 중 어느 한 항의 조작된 세포, 또는 제128항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 세포에 대한 면역 반응을 유도하는 방법.

청구항 135

대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제36항 및 제92항 내지 제101항 중 어느 한 항의 단리된 TCR, 제37항 내지 제101항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 제102항 내지 제120항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드, 제121항 또는 제122항의 벡터, 또는 제123항 내지 제127항 중 어느 한 항의 조작된 세포, 또는 제128항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 136

제134항 또는 제135항에 있어서, 상기 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물은 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 137

제134항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 138

제137항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 화학치료제, 방사선치료제 또는 관문 표적화제인, 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 상기 관문 표적화제는 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 효능제 항-GITR 항체 및 효능제 항-OX40 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 140

제137항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 항-PD-1 항체이고, 선택적으로 상기 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙 또는 니볼루맙인, 방법.

청구항 141

제137항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 인돌아민-2,3-다이옥시게나제(indoleamine-2,3-dioxygenase: IDO)의 저해제인, 방법.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 저해제는 에파카도스타트, F001287, 인독시모드 및 NLG919로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 저해제는 에파카도스타트인, 방법.

청구항 144

제137항에 있어서, 상기 추가적인 치료제는 백신인, 방법.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 백신은 항원 펩타이드와 복합체화된 열 쇼크 단백질을 포함하는 열 쇼크 단백질 펩타이드 복합체(heat shock protein peptide complex: HSPPC)를 포함하는, 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, 상기 열 쇼크 단백질은 hsc70이고, 종양 연관된 항원 펩타이드와 복합체화되는, 방법.

청구항 147

제146항에 있어서, 상기 열 쇼크 단백질은 gp96이고, 종양 연관된 항원 펩타이드와 복합체화되고, 상기 HSPPC는 대상체로부터 얻은 종양으로부터 유래되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2017년 1월 13일자로 출원된 미국 가출원 제62/446,084호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)의 이익을 주장한다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 T 세포 수용체(TCR) 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] NY-ESO-1은 암/고환 항원 1A 또는 1B(*CTAG1A* 또는 *CTAG1B*) 유전자에 의해 암호화된 종양 연관된 항원이다. 이것은 글라이신 농후 N 말단 영역 및 소수성 C 말단 영역을 갖는 세포질 단백질이다. NY-ESO-1은 정상 체세포 조직이 아니라 생식 세포에서 발현된다. NY-ESO-1의 비정상 발현은 많은 유형의 종양, 예컨대 흑색종, 전립선암, 다발성 골수종, 유방암 및 폐암에서 확인되었다. 이의 종양 특이적 발현 프로파일의 검토 시, NY-ESO-1은 암 치료에 대한 표적으로서 대단한 잠재성을 보유한다.

[0006] 따라서, NY-ESO-1을 발현하는 암 세포를 인식하고 이 세포에 대해 면역 반응을 지향시킬 수 있는 신규한 조성물에 대한 수요가 당해 분야에 있다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 TCR(예를 들어, NY-ESO-1에 결합하는 TCR), 이 TCR을 포함하는 세포 및 약제학적 조성물, 이 TCR을 암호화하는 핵산, 이 TCR을 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 이 TCR을 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 개시된 TCR은 NY-ESO-1을 발현하는 암 세포에 대한 면역 반응을 지시하고, 대상체에서 NY-ESO-1 발현 암을 치료하는 데 특히 유용하다.

[0008] 따라서, 일 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(T cell receptor: TCR)를 제공하고, TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역(V α)을 포함하고, 여기서 CDR3 α 는 서열 번호 61, 62, 63, 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, CDR3 α 는 서열 번호 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, CDR3 α 는 서열 번호 7 및 39 내지 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, CDR3 α 는 서열 번호 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 및 54로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0009] 소정의 실시형태에서, V α 는 각각 서열 번호 5 및 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, V α 는 각각 서열 번호 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, V α 는 서열 번호 87 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실

시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 3 및 66 내지 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 3, 66, 69, 71, 73, 75 및 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단리된 TCR은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단리된 TCR은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다.

[0010] 소정의 실시형태에서, TCR은 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함하고, 여기서 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단리된 TCR은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(TCR)를 제공하고, TCR은 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함하고, 여기서 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단리된 TCR은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(TCR)를 제공하고, TCR은 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역($V\alpha$)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 T 세포 수용체(TCR)를 제공하고, TCR은 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0014] 본 명세서에 개시된 TCR의 임의의 양태의 소정의 실시형태에서, TCR은 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역($V\alpha$), 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함하고, 여기서 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하는 α 사슬 가변 영역($V\alpha$), 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하는 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함하는 단리된 TCR을 제공하고, 여기서 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 및 $V\beta$ 는 각각 서열 번호 3 및 4, 66 및 4, 67 및 4, 68 및 4, 69 및 4, 70 및 4, 71 및 4, 72 및 4, 73 및 4, 74 및 4, 75 및 4, 76 및 4, 77 및 4, 78 및 4, 79 및 4, 80 및 4, 81 및 4, 82 및 4, 83 및 4, 84 및 4, 85 및 4, 또는 86 및 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0016] 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 15, 26 또는 92에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 불변 영역

104에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 105 및 14; 105 및 25; 110 및 14; 110 및 25; 115 및 14; 115 및 25; 120 및 14; 120 및 25; 125 및 14; 125 및 25; 408 및 14; 408 및 25; 412 및 14; 또는 412 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 105 및 14; 110 및 14; 115 및 14; 120 및 14; 125 및 14; 408 및 14; 또는 412 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 T 세포 수용체(TCR)의 α 사슬 가변 영역($V\alpha$) 및 β 사슬 가변 영역($V\beta$)을 포함하는 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 $V\alpha$ 는 상보성 결정 영역 CDR3 α 를 포함하고, CDR3 α 는 서열 번호 61, 62, 63, 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, CDR3 α 는 서열 번호 64 또는 65에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, CDR3 α 는 서열 번호 7 및 39 내지 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, CDR3 α 는 서열 번호 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 및 54로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0020] 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 각각 서열 번호 5 및 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α 및 CDR2 α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 각각 서열 번호 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 87 내지 91로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 3 및 66 내지 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 3, 66, 69, 71, 73, 75 및 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다.

[0021] 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 CDR3 β 를 포함하고, 여기서 CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 $V\beta$ 는 상보성 결정 영역 CDR3 β 를 포함하고, CDR3 β 는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 각각 서열 번호 8 및 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β 및 CDR2 β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 $V\alpha$ 는 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 서열 번호 18에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR의 $V\alpha$ 및 $V\beta$ 를 포함하는 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, $V\beta$ 는 서열 번호 19에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0025] 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드의 임의의 양태의 소정의 실시형태에서, $V\alpha$ 는 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하고, $V\beta$ 는 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하고, 여기서 CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및

CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 TCR의 V α 및 V β 를 포함하는 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 V α 는 상보성 결정 영역 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하고, V β 는 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하고, CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, V α 및 V β 는 각각 서열 번호 3 및 4, 66 및 4, 67 및 4, 68 및 4, 69 및 4, 70 및 4, 71 및 4, 72 및 4, 73 및 4, 74 및 4, 75 및 4, 76 및 4, 77 및 4, 78 및 4, 79 및 4, 80 및 4, 81 및 4, 82 및 4, 83 및 4, 84 및 4, 85 및 4, 또는 86 및 4에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬은 서열 번호 15, 26 또는 92에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 불변 영역은 서열 번호 26에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, β 사슬 불변 영역은 서열 번호 16에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0027] 상기 양태의 소정의 실시형태에서, α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 97, 99, 101 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 및 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 97, 99, 101 및 103으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드의 임의의 양태의 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 13 및 97; 13 및 98; 13 및 99; 13 및 100; 13 및 101; 13 및 102; 13 및 103; 13 및 104; 93 및 14; 93 및 25; 93 및 97; 93 및 98; 93 및 99; 93 및 100; 93 및 101; 93 및 102; 93 및 103; 93 및 104; 94 및 14; 94 및 25; 94 및 97; 94 및 98; 94 및 99; 94 및 100; 94 및 101; 94 및 102; 94 및 103; 94 및 104; 95 및 14; 95 및 25; 95 및 97; 95 및 98; 95 및 99; 95 및 100; 95 및 101; 95 및 102; 95 및 103; 95 및 104; 96 및 14; 96 및 25; 96 및 97; 96 및 98; 96 및 99; 96 및 100; 96 및 101; 96 및 102; 96 및 103; 96 및 104; 105 및 14; 105 및 25; 105 및 97; 105 및 98; 105 및 99; 105 및 100; 105 및 101; 105 및 102; 105 및 103; 105 및 104; 106 및 14; 106 및 25; 106 및 97; 106 및 98; 106 및 99; 106 및 100; 106 및 101; 106 및 102; 106 및 103; 106 및 104; 107 및 14; 107 및 25; 107 및 97; 107 및 98; 107 및 99; 107 및 100; 107 및 101; 107 및 102; 107 및 103; 107 및 104; 108 및 14; 108 및 25; 108 및 97; 108 및 98; 108 및 99; 108 및 100; 108 및 101; 108 및 102; 108 및 103; 108 및 104; 109 및 14; 109 및 25; 109 및 97; 109 및 98; 109 및 99; 109 및 100; 109 및 101; 109 및 102; 109 및 103; 109 및 104; 110 및 14; 110

및 25; 110 및 97; 110 및 98; 110 및 99; 110 및 100; 110 및 101; 110 및 102; 110 및 103; 110 및 104; 111 및 14; 111 및 25; 111 및 97; 111 및 98; 111 및 99; 111 및 100; 111 및 101; 111 및 102; 111 및 103; 111 및 104; 112 및 14; 112 및 25; 112 및 97; 112 및 98; 112 및 99; 112 및 100; 112 및 101; 112 및 102; 112 및 103; 112 및 104; 113 및 14; 113 및 25; 113 및 97; 113 및 98; 113 및 99; 113 및 100; 113 및 101; 113 및 102; 113 및 103; 113 및 104; 114 및 14; 114 및 25; 114 및 97; 114 및 98; 114 및 99; 114 및 100; 114 및 101; 114 및 102; 114 및 103; 114 및 104; 115 및 14; 115 및 25; 115 및 97; 115 및 98; 115 및 99; 115 및 100; 115 및 101; 115 및 102; 115 및 103; 115 및 104; 116 및 14; 116 및 25; 116 및 97; 116 및 98; 116 및 99; 116 및 100; 116 및 101; 116 및 102; 116 및 103; 116 및 104; 117 및 14; 117 및 25; 117 및 97; 117 및 98; 117 및 99; 117 및 100; 117 및 101; 117 및 102; 117 및 103; 117 및 104; 118 및 14; 118 및 25; 118 및 97; 118 및 98; 118 및 99; 118 및 100; 118 및 101; 118 및 102; 118 및 103; 118 및 104; 120 및 14; 120 및 25; 120 및 97; 120 및 98; 120 및 99; 120 및 100; 120 및 101; 120 및 102; 120 및 103; 120 및 104; 121 및 14; 121 및 25; 121 및 97; 121 및 98; 121 및 99; 121 및 100; 121 및 101; 121 및 102; 121 및 103; 121 및 104; 122 및 14; 122 및 25; 122 및 97; 122 및 98; 122 및 99; 122 및 100; 122 및 101; 122 및 102; 122 및 103; 122 및 104; 123 및 14; 123 및 25; 123 및 97; 123 및 98; 123 및 99; 123 및 100; 123 및 101; 123 및 102; 123 및 103; 123 및 104; 125 및 14; 125 및 25; 125 및 97; 125 및 98; 125 및 99; 125 및 100; 125 및 101; 125 및 102; 125 및 103; 125 및 104; 126 및 14; 126 및 25; 126 및 97; 126 및 98; 126 및 99; 126 및 100; 126 및 101; 126 및 102; 126 및 103; 126 및 104; 127 및 14; 127 및 25; 127 및 97; 127 및 98; 127 및 99; 127 및 100; 127 및 101; 127 및 102; 127 및 103; 127 및 104; 128 및 14; 128 및 25; 128 및 97; 128 및 98; 128 및 99; 128 및 100; 128 및 101; 128 및 102; 128 및 103; 128 및 104; 408 및 14; 408 및 25; 408 및 97; 408 및 98; 408 및 99; 408 및 100; 408 및 101; 408 및 102; 408 및 103; 408 및 104; 409 및 14; 409 및 25; 409 및 97; 409 및 98; 409 및 99; 409 및 100; 409 및 101; 409 및 102; 409 및 103; 409 및 104; 410 및 14; 410 및 25; 410 및 97; 410 및 98; 410 및 99; 410 및 100; 410 및 101; 410 및 102; 410 및 103; 410 및 104; 411 및 14; 411 및 25; 411 및 97; 411 및 98; 411 및 99; 411 및 100; 411 및 101; 411 및 102; 411 및 103; 411 및 104; 412 및 14; 412 및 25; 412 및 97; 412 및 98; 412 및 99; 412 및 100; 412 및 101; 412 및 102; 412 및 103; 412 및 104; 413 및 14; 413 및 25; 413 및 97; 413 및 98; 413 및 99; 413 및 100; 413 및 101; 413 및 102; 413 및 103; 413 및 104; 414 및 14; 414 및 25; 414 및 97; 414 및 98; 414 및 99; 414 및 100; 414 및 101; 414 및 102; 414 및 103; 414 및 104; 415 및 14; 415 및 25; 415 및 97; 415 및 98; 415 및 99; 415 및 100; 415 및 101; 415 및 102; 415 및 103; 또는 415 및 104에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 105 및 14; 105 및 25; 110 및 14; 110 및 25; 115 및 14; 115 및 25; 120 및 14; 120 및 25; 125 및 14; 125 및 25; 408 및 14; 408 및 25; 412 및 14; 또는 412 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 105 및 14; 110 및 14; 115 및 14; 120 및 14; 125 및 14; 408 및 14; 또는 412 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 본 명세서에 개시된 임의의 폴리펩타이드의 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합한다.

[0031] 본 명세서에 개시된 임의의 폴리펩타이드의 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 오직 하나의 α 사슬 및 하나의 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 β 사슬에 N 말단이다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 β 사슬에 C 말단이다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 α 사슬과 β 사슬 사이에 펩타이드 링커를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, 링커는 단백질분해 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및/또는 2A 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 서열 번호 29 내지 31 및 131 내지 133으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 서열 번호 32 내지 38, 130 및 134 내지 140으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, P2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및 2A 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 상기 양태의 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 C 말단에서 Gly-Ser을 추가로 포함한다. 본 개시내용의 범위를 제한하려는 의도 없이, 단리된 TCR 또는 폴리펩타이드에 대한 이러한 Gly-Ser 연장은 이전의

클로닝 단계로부터의 클로닝 흔적으로부터 생길 수 있다.

- [0033] 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 28, 141 내지 143, 158 내지 161, 176 내지 179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 및 417로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는,
- [0034] (i) 서열 번호 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 및 416;
- [0035] (ii) 서열 번호 141, 159 및 177; 또는
- [0036] (iii) 서열 번호 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 및 417
- [0037] 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0038] 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 서열 번호 146 내지 149, 152 내지 155, 164 내지 167, 170 내지 173, 182 내지 185, 188 내지 191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 및 418 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는,
- [0039] (i) 서열 번호 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 및 418;
- [0040] (ii) 서열 번호 147, 165 및 183;
- [0041] (iii) 서열 번호 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 및 419;
- [0042] (iv) 서열 번호 149, 167 및 185;
- [0043] (v) 서열 번호 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 및 420;
- [0044] (vi) 서열 번호 153, 171 및 189;
- [0045] (vii) 서열 번호 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 및 421; 또는
- [0046] (viii) 서열 번호 155, 173 및 191
- [0047] 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0048] 본 명세서에 개시된 TCR 또는 폴리펩타이드의 임의의 양태의 소정의 실시형태에서, TCR은 인간 TCR(예를 들어, 전장 인간 TCR)이다. 소정의 실시형태에서, TCR은 전장 TCR, 가용성 TCR 또는 단일 사슬 TCR이다.
- [0049] 소정의 실시형태에서, 펩타이드는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공된다. 소정의 실시형태에서, TCR이 T 세포의 표면에서 발현될 때, T 세포는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공된 펩타이드를 디스플레이하는 제2 세포와 공배양(co-culture)될 때 활성화된다. 소정의 실시형태에서, T 세포는, HLA-A*0201의 맥락에서 제공된 펩타이드를 디스플레이하는 제2 세포와 공배양될 때 (a) CD69 표면 발현의 증가, (b) CD25 표면 발현의 증가, (c) CD107a 표면 발현의 증가, (d) IFN γ 분비의 증가, 또는 (e) 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT) 활성화의 증가를 나타낸다. 소정의 실시형태에서, T 세포는 HLA-A*0201의 맥락에서 제공된 펩타이드를 디스플레이하는 제2 세포의 세포자멸사 또는 사멸을 유도한다.
- [0050] 소정의 실시형태에서, TCR 또는 폴리펩타이드는 효과기 모이어티에 접합된다. 소정의 실시형태에서, 효과기 모이어티는 세포독성제, 세포증식억제제, 독소, 방사성핵종, 검출 가능한 표지 또는 결합 모이어티이다. 소정의 실시형태에서, 결합 모이어티는 항체이다. 소정의 실시형태에서, 결합 모이어티는 항체 Fc 영역이다.
- [0051] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은, 본 명세서에 개시된 TCR의,
- [0052] (a) V α 를 암호화하는 제1 핵산 서열 및/또는 V β 를 암호화하는 제2 핵산 서열; 또는
- [0053] (b) α 사슬을 암호화하는 제1 핵산 서열 및/또는 β 사슬을 암호화하는 제2 핵산 서열
- [0054] 을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 제1 핵산 서열 및 제2 핵산 서열은 프레임내(in frame)에 있다.
- [0055] 소정의 실시형태에서, 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열에 5'이다. 소정의 실시형태에서, 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열에 3'이다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 제1 핵산 서열과 제2 핵산 서열 사이에 펩타이드 링커를 암호화하는 제3 핵산 서열을 추가로 포함하고, 제1 핵산 서열, 제2 핵산 서열 및 제3 핵산 서열은 프

레임내에 있다. 소정의 실시형태에서, 링커는 단백질분해 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및/또는 2A 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 서열 번호 29 내지 31 및 131 내지 133으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 서열 번호 32 내지 38, 130 및 134 내지 140으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, P2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 단백질분해 절단 부위는 퓨린 절단 부위 및 2A 절단 부위를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 2A 절단 부위는 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 제1 핵산 서열 및 제2 핵산 서열에 3'인 Gly-Ser을 암호화하는 핵산 서열을 추가로 포함한다.

- [0056] 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 28, 141 내지 143, 158 내지 161, 176 내지 179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 및 417로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는
- [0057] (i) 서열 번호 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 및 416;
- [0058] (ii) 서열 번호 141, 159, 및 177; 또는
- [0059] (iii) 서열 번호 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 및 417
- [0060] 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화한다.
- [0061] 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 146 내지 149, 152 내지 155, 164 내지 167, 170 내지 173, 182 내지 185, 188 내지 191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 및 418 내지 421로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는
- [0062] (i) 서열 번호 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 및 418;
- [0063] (ii) 서열 번호 147, 165 및 183;
- [0064] (iii) 서열 번호 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 및 419;
- [0065] (iv) 서열 번호 149, 167 및 185;
- [0066] (v) 서열 번호 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 및 420;
- [0067] (vi) 서열 번호 153, 171, 및 189;
- [0068] (vii) 서열 번호 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 및 421; 또는
- [0069] (viii) 서열 번호 155, 173 및 191
- [0070] 로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 암호화한다.
- [0071] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드의 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0072] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 단리된 벡터를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노 연관된 바이러스 벡터 및 바칼로바이러스 벡터로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스 벡터이다.
- [0073] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 포함하는 조작된 세포를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 TCR을 세포 표면에 제시하는 조작된 세포를 제공한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 TCR을 발현한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 인간 림프구이다. 소정의 실시형태에서, 세포는 T 세포, CD8⁺ T 세포, CD4⁺ T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 불변 자연 살해 T(iNKT) 세포, 점막 연관된 불변 T(MAiT) 세포 및 자연 살해(NK) 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0074] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 단리된 TCR, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 벡터 또

는 조작된 세포, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0075] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 명세서에 개시된 조작된 세포를 배양하는 단계를 포함하고, 이에 의해 폴리뉴클레오타이드가 발현되고 TCR이 제조된다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 이러한 방법에 의해 제조된 단리된 TCR을 제공한다.
- [0076] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR을 발현하는 조작된 세포를 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포를 세포로의 백터의 도입을 허용하는 조건 하에 본 명세서에 개시된 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 본 명세서에 개시된 α 사슬 가변 영역 및/또는 β 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 본 명세서에 개시된 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 이러한 폴리뉴클레오타이드(들)를 포함하는 백터)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 인간 림프구이다. 소정의 실시형태에서, 세포는 T 세포, $CD8^+$ T 세포, $CD4^+$ T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 불변 자연 살해 T(iNKT) 세포, 점막 연관된 불변 T(MAiT) 세포 및 자연 살해(NK) 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0077] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 디스플레이하는 세포에 대한 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 단리된 TCR, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0078] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 단리된 TCR, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포, 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0079] 본 명세서에 개시된 면역 반응을 유도하는 방법 또는 암을 치료하는 방법의 소정의 실시형태에서, TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 정맥내 투여된다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 대상체에게 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 화학치료제, 방사선치료제 또는 관문 표적화제이다. 소정의 실시형태에서, 관문 표적화제는 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 길항제 항-TIGIT 항체, 효능제 항-CD137 항체, 효능제 항-GITR 항체 및 효능제 항-OX40 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 항-PD-1 항체이고, 선택적으로 항-PD-1 항체는 펩브롤리주맙 또는 니볼루맙이다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 인돌아민-2,3-다이옥시게나제(IDO)의 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 저해제는 에파카도스타트, F001287, 인독시모드 및 NLG919로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, 저해제는 에파카도스타트이다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 백신이다. 소정의 실시형태에서, 백신은 항원 펩타이드와 복합체화된 열 쇼크 단백질을 포함하는 열 쇼크 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 열 쇼크 단백질은 hsc70이고, 중앙 연관된 항원 펩타이드와 복합체화된다. 소정의 실시형태에서, 열 쇼크 단백질은 gp96이고, 중앙 연관된 항원 펩타이드와 복합체화되고, HSPPC는 대상체로부터 얻은 중앙으로부터 유래된다.
- [0080] 소정의 실시형태에서, 암은 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 포상 횡문근육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 담낭 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강의 암, 음문의 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수종(예를 들어, 만성 골수성 암), 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암종, 호지킨 림프종, 후두인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 인두암, 비호지킨 림프종, 난소암, 췌장암, 배막, 장막 및 장간막 암, 후두암, 전립선암, 직장암, 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종(renal cell carcinoma: RCC)), 위암, 소장암, 연조직암, 위암, 암종, 육종(예를 들어, 활막 육종, 횡문근육종), 고환암, 갑상선암, 두경부암, 자궁암 및 방광암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 흑색종, 유방암, 폐암, 전립선암, 갑상선암, 난소암 또는 활막 육종이다. 일 실시형태에서, 암은 활막 육종 또는 지방육종(예를 들어, 점액모양/원형 세포 지방육종)이다. 일 실시형태에서, 암은 다발성 골수종이다. 일 실시형태에서, 암은 신장 세포 암종이다. 일 실시형태에서, 암은 자궁경부암이다. 일 실시형태에서, 암은 난소암이다.

도면의 간단한 설명

[0081]

도 1은 APC 표지된 항-마우스 TCR β 사슬 항체 및 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1), MHC 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2), 또는 음성 대조군 펩타이드가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체를 사용한 AK-D10R3 세포 또는 TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포의 염색을 보여주는 일련의 유세포분석법 선도이다. 삼합체+ TCR+ 세포의 백분율은 각각의 선도에 표시된다.

도 2는 50 μ g/ml의 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1), 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2), 또는 음성 대조군 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포와의 공배양 후 TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포의 활성화를 시험하는 검정으로부터의 결과를 보여주는 일련의 유세포분석법 선도이다. 유세포분석법 선도에서, y축은 표면 TCR 염색을 보여주고, x축은 IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물의 활성화로부터 생긴 Enhanced Green Fluorescent Protein(EGFP) 발현 또는 CD69 활성화 마커 발현을 보여준다. TCR 발현이 없는 AK-D10R3 세포는 음성 대조군으로서 사용되었다. TCR⁺EGFP⁺ 세포 및 TCR⁺CD69⁺ 세포의 백분율은 각각의 선도의 상부 오른쪽 패널에 표시된다.

도 3a, 도 3b, 도 3c, 도 3d 및 도 3e는 완전 인간 NY-ESO-1 TCR, TCR18168, 또는 MART-1 TCR DMF4를 발현하도록 형질주입된 건강한 도너로부터의 1차 인간 T 세포를 분석하는 연구로부터의 결과를 보여주는 그래프이다. 형질주입된 T 세포는 16시간 동안 HLA-A2 또는 HLA-B7을 발현하는 펩타이드 펄스화된 K562 세포와 공배양되었다. 효과기 세포 활성화(CD25 발현 및 IFN γ 분비) 및 표적 세포 사멸(카스파제-3/7 활성화)은 이후 측정되었다. 도 3a는 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 MART-1 펩타이드 ELAGIGILTV(서열 번호 22)가 로딩된 HLA-A*0201 삼합체를 사용한 TCR18168 발현 또는 DMF4 발현 T 세포의 염색을 보여주는 한 쌍의 유세포분석법 선도이다. NY-ESO-1 삼합체 양성/MART-1 삼합체 음성 세포의 백분율은 각각의 선도의 하부 오른쪽 패널에 표시된다. NY-ESO-1 삼합체 음성/MART-1 삼합체 양성 세포의 백분율은 각각의 선도의 상부 왼쪽 패널에 표시된다. 도 3b 및 도 3c는, K562 표적 세포와의 공배양 이후에, 유세포분석법에 의해 측정된, CD25+ T 세포의 백분율을 보여주는 막대 그래프이다. 도면에 표시된 바대로, HLA-A2 발현("K562-HLA-A2") 또는 HLA-B7 발현("K562-HLA-B7") K562 표적 세포는 DMSO 비히클, 0.01, 0.1 또는 1 μ M의 NY-ESO-1 펩타이드, 또는 1 μ M의 MART-1 펩타이드에 의해 펄스화되었다. K562 표적 세포의 부재 하에 임의의 자극이 없는(기저 활성화 수준) 또는 항-CD3/항-CD28 항체(최대 활성화 수준)에 의해 자극된 CD25+ T 세포의 백분율이 또한 도시되어 있다. 도 3d 및 도 3e는 검정의 완료 시, 공배양으로부터 취한 배지 중의, ELISA에 의해 측정된 바와 같은, IFN γ 의 농도를 보여주는 막대 그래프이다.

도 4a, 도 4b 및 도 4c는 도 3a 내지 도 3e에 도시된 연구와 유사한 공배양 연구로부터의 결과를 보여주는 그래프이다. 상이한 건강한 도너로부터의 1차 T 세포는 TCR18168 또는 MART-1 TCR DMF4를 발현하도록 형질주입되었다. 형질주입된 T 세포는 16시간 동안 CellTrace(상표명) 바이올렛 염료 표지된 펩타이드 펄스화된 T2 세포와 공배양되었다. 표면 CD25 발현에 의해 측정된 바와 같은 T 세포 활성화 및 표적 세포의 소실에 의해 측정된 바와 같은 표적 세포 사멸은 조사되었다. 도 4a 및 도 4b는, DMSO 비히클, 1 μ M의 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1), 또는 1 μ M의 MART-1 펩타이드 ELAGIGILTV(서열 번호 22)에 의해 펄스화된 T2 표적 세포에 의한 공배양 이후에, 유세포분석법에 의해 측정된, CD25+ T 세포의 백분율을 보여주는 막대 그래프이다. T2 표적 세포의 부재 하에 임의의 자극이 없는(기저 활성화 수준) 또는 항-CD3/항-CD28 항체(최대 활성화 수준)에 의해 자극된 CD25+ T 세포의 백분율이 또한 도시되어 있다. 도 4c는 T 세포의 부재 하에 또는 TCR18168 또는 DMF4를 발현하는 T 세포의 존재 하에 생 T2 세포의 전체 수를 보여주는 막대 그래프이다. 도면에 표시된 바대로, T2 세포는 공배양 연구 전에 DMSO, NY-ESO-1 펩타이드 또는 MART-1 펩타이드에 의해 펄스화되었다.

도 5a 및 도 5b는 연구로부터의 결과를 보여주는 그래프이고, 이 연구에서 TCR18168을 발현하도록 렌티바이러스로 형질도입된 TCR β 음성 주르카트(Jurkat)-NFAT-루시퍼라제 리포터 세포주는 분석 전에 16시간 동안 AAD 발현 펩타이드 펄스화된 B16 세포와 공배양되었다. AAD는 HLA-A*0201 분자의 α 1 및 α 2 도메인, 마우스 H-2^{D^b} 분자의 α 3 도메인 및 인간 β ₂ 마이크로글로불린을 포함하는 키메라 분자이다. 도 5a는, DMSO, 음성 대조군 MART-1 펩타이드 또는 NY-ESO-1 펩타이드(표적 펩타이드)에 의해 펄스화된, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 및 이오노마이신에 의해 자극된 TCR18168 발현 주르카트 리포터 세포(최대 NFAT-루시퍼라제 발현을 나타냄) 또는 AAD 발현 B16 세포에 의해 생성된 상대 광 단위를 보여주는 막대 그래프이다. 도 5b는, PMA 및 이오노마이신 대조군에 의해 생성된 평균 상대 광 단위로 정규화된, 다양한 농도의 NY-ESO-1 표적 펩타이드에 의해 펄스화된 AAD 발현 B16 세포와 공배양된 TCR18168 발현 주르카트 리포터 세포에 의해 생성된 상대 광 단위를 보여주는 선 그래프이다. x축은 AAD 발현 B16 세포를 펄스화하도록 사용된 펩타이드의 농도를 보여준다.

도 6은 APC 표지된 항-마우스 TCR β 사슬 항체 및 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체를 사용한 키메라 TCR TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067, TCR0069, SSX-2에 결합하는 기준 TCR을 발현하는 AK-D10R3 세포, 또는 TCR 음성 AK-D10R3 세포의 염색을 보여주는 일련의 유세포분석법 선도이다. 삼합체+ TCR+ 세포의 백분율은 각각의 선도에 표시된다.

도 7은 50 μ g/ml의 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)에 의해 펄스화된 T2 세포와의 공배양 후 키메라 TCR TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 또는 TCR0069를 발현하는 AK-D10R3 세포의 활성화를 시험하는 검정으로부터의 결과를 보여주는 일련의 유세포분석법 선도이다. 대조군 SSX-2 펩타이드에 의해 펄스화되거나 펩타이드가 없는 T2 세포와 공배양된 TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포는 대조군으로서 사용되었다. 유세포분석법 선도에서, y축은 표면 TCR 염색을 보여주고, x축은 AK-D10R3 세포에서의 IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물의 활성화로부터 생긴 EGFP 발현을 보여준다. TCR+EGFP+ 세포의 백분율은 각각의 선도의 상부 오른쪽 패널에 표시된다.

도 8a 및 도 8b는 APC 표지된 항-인간 TCR 항체, 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체, 또는 대조군 SSX-2 펩타이드 KASEKIFYV(서열 번호 274)가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체를 사용한 완전 인간 TCR TCR18168, TCR0002, TCR0010, TCR0012, TCR0014, TCR0016, TCR0018, TCR0020, TCR0022, TCR0024, TCR0028, TCR0032, TCR0038, TCR0050, TCR0060, TCR0062, TCR0066, TCR0068 또는 TCR0070을 발현하는 주르카트 세포, 또는 TCR 음성 주르카트 세포의 염색을 보여주는 일련의 유세포분석법 선도이다. TCR+ 또는 삼합체+ 세포의 백분율은 각각의 선도에 표시된다.

도 9a 내지 도 9h는 TCR 형질주입된 T 세포와 다양한 농도의 NY-ESO-1 표적 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포의 동시 배양 이후에 활성화의 마커인 CD25 발현의 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다. 실험은 플레이팅 후 16시간에 관독으로 1:1 효과기:표적 비율에서 설정되었다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 9a: 기준 TCR; 도 9b: TCR0002; 도 9c: TCR0014; 도 9d: TCR0018; 도 9e: TCR0022; 도 9f: TCR0028; 도 9g: TCR0038; 및 도 9h: TCR0070)에 대한 활성화 퍼센트 값은 다양한 펩타이드 용량에서 작도되었다.

도 10a 내지 도 10h는 TCR 형질주입된 T 세포와 다양한 농도의 NY-ESO-1 표적 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포의 동시 배양 이후에 세포용해 가능성 및 탈과립화의 마커인 CD107a 발현의 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다. 실험은 플레이팅 후 16시간에 관독으로 1:1 효과기:표적 비율에서 설정되었다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 10a: 기준 TCR; 도 10b: TCR0002; 도 10c: TCR0014; 도 10d: TCR0018; 도 10e: TCR0022; 도 10f: TCR0028; 도 10g: TCR0038; 및 도 10h: TCR0070)에 대한 활성화 퍼센트 값은 다양한 펩타이드 용량에서 작도되었다.

도 11a 내지 도 11h는 TCR 형질주입된 T 세포에 의한 펩타이드 펄스화된 T2 세포의 사멸 퍼센트를 보여주는 일련의 그래프이다. 실험은 플레이팅 후 16시간에 관독으로 1:1 효과기:표적 비율에서 설정되었다. 값은, (100을 곱한) 대조군 표적 세포의 수로 나눈, 샘플 웰에서의 대조군 표적 세포의 수와 특정한 표적 세포의 수 사이의 차이로서 계산되었다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 11a: 기준 TCR; 도 11b: TCR0002; 도 11c: TCR0014; 도 11d: TCR0018; 도 11e: TCR0022; 도 11f: TCR0028; 도 11g: TCR0038; 및 도 11h: TCR0070)에 대한 사멸 퍼센트 값은 다양한 펩타이드 용량에서 작도되었다.

도 12a 내지 도 12h는 표시된 비율에서 배양된 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1 형질도입된 K562 표적 세포의 고정된 수에 의한 자극의 16시간 이후에 형질주입된 T 세포에 의한 활성화의 마커인 CD25 발현의 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 12a: 기준 TCR; 도 12b: TCR0002; 도 12c: TCR0014; 도 12d: TCR0018; 도 12e: TCR0022; 도 12f: TCR0028; 도 12g: TCR0038; 및 도 12h: TCR0070)에 대한 활성화 퍼센트 값은 표적 세포의 일정한 수를 유지시키면서 형질주입된 T 세포의 수가 변하여 다양한 효과기-대-표적 비율에서 작도되었다.

도 13a 내지 도 13h는 표시된 비율에서 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1 형질도입된 K562 표적 세포의 고정된 수에 의한 TCR 형질주입된 T 세포의 공배양 이후에 세포용해 가능성 및 탈과립화의 마커인 CD107a 발현의 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 13a: 기준 TCR; 도 13b: TCR0002; 도 13c: TCR0014; 도 13d: TCR0018; 도 13e: TCR0022; 도 13f: TCR0028; 도 13g: TCR0038; 및 도 13h: TCR0070)에 대한 활성화 퍼센트

트 값은 표적 세포의 일정한 수를 유지시키면서 형질주입된 T 세포의 수가 변하여 다양한 효과기-대-표적 비율에서 작도되었다.

도 14a 내지 도 14h는 표시된 비율에서 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1을 발현하도록 형질도입된 K562 세포의 사멸 퍼센트를 보여주는 일련의 그래프이다. 사멸 퍼센트는, (100을 곱한) 대조군 표적 세포의 수로 나눈, 샘플 웰에서의 대조군 표적 세포의 수와 특정한 표적 세포의 수 사이의 차이로서 계산되었다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 14a: 기준 TCR; 도 14b: TCR0002; 도 14c: TCR0014; 도 14d: TCR0018; 도 14e: TCR0022; 도 14f: TCR0028; 도 14g: TCR0038; 및 도 14h: TCR0070)에 대한 사멸 퍼센트 값은 표적 세포의 일정한 수를 유지시키면서 형질주입된 T 세포의 수가 변하여 다양한 효과기-대-표적 비율에서 작도되었다.

도 15는 5:1 효과기:표적 비율에서 TCR 형질주입된 T 세포와의 공배양 이후에 HLA-B*0702 형질도입된 K562 세포에 대한 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1 형질도입된 K562 세포의 우선적 사멸 퍼센트를 보여주는 그래프이다.

도 16a 내지 도 16f는 다양한 비율에서 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1의 내인성 수준을 발현하는 SLM2-mel 흑색종 세포와의 TCR 형질주입된 T 세포의 공배양 이후에 활성화의 마커인 CD25 발현의 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 16a: 기준 TCR; 도 16b: TCR0002; 도 16c: TCR0014; 도 16d: TCR0018; 도 16e: TCR0022; 및 도 16f: TCR0028)에 대한 활성화 퍼센트 값은 표적 세포의 일정한 수를 유지시키면서 형질주입된 T 세포의 수가 변하여 다양한 효과기-대-표적 비율에서 작도되었다.

도 17a 내지 도 17f는 형질주입된 T 세포가 표시된 비율에서 SLM2-mel 세포와 공배양될 때 세포용해 가능성 및 탈과립화의 마커인 CD107a 발현의 백분율을 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 17a: 기준 TCR; 도 17b: TCR0002; 도 17c: TCR0014; 도 17d: TCR0018; 도 17e: TCR0022; 및 도 17f: TCR0028)에 대한 활성화 퍼센트 값은 표적 세포의 일정한 수를 유지시키면서 형질주입된 T 세포의 수가 변하여 다양한 효과기-대-표적 비율에서 작도되었다.

도 18a 내지 도 18f는 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1 펩타이드의 내인성 수준을 발현하는 SLM2-mel 흑색종 세포의 사멸 퍼센트를 보여주는 일련의 그래프이다. 각각의 표시된 TCR 후보(도 18a: 기준 TCR; 도 18b: TCR0002; 도 18c: TCR0014; 도 18d: TCR0018; 도 18e: TCR0022; 및 도 18f: TCR0028)에 대한 세포독성 값은 표적 세포의 일정한 수를 유지시키면서 형질주입된 T 세포의 수가 변하여 다양한 효과기-대-표적 비율에서 작도되었다.

도 19a 내지 도 19e는 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)의 단일 점 돌연변이인 구합체 펩타이드의 그룹과 표시된 TCR(도 19a: 기준 TCR; 도 19b: TCR0001; 도 19c: TCR0017; 도 19d: TCR0021; 도 19e: TCR0037)의 특이성을 비교하는 일련의 열 지도이다. 구합체 펩타이드의 (P2 및 P9를 제외한) 각각의 위치는 19개의 상이한 아미노산 잔기 중 하나에 의해 치환되었다. 각각의 생성된 펩타이드는 T2 표적 세포를 펄스화하도록 사용되었고, 이것은 TCR 발현 효과기 세포(NY-ESO AK-D10R3 세포)와 공배양되었다. 생성된 돌연변이체 펩타이드에 대한 TCR의 결합 시, 효과기 세포는 EGFP 리포터를 발현하도록 활성화되었고, 이는 FACS에 의해 검출되었다. 결과는 열 지도로서 도시되어 있고, 여기서 수직 축에 표시된 잔기 대신에 수평 축에서 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)에서의 네이티브 잔기의 아미노산 잔기 치환을 나타내는 각각의 블록은 (최소 0.0 및 최대 1.0으로 잘라진 정규화 값에 의해) 정규화된 평균 활성화로 스케일에서 음영이 되어 있다. "X"는 비시험된 돌연변이체를 나타낸다. (펩타이드 로딩이 없는) 배경 활성화는 모든 펩타이드 로딩된 샘플(변경된 및 네이티브 서열)로부터 공제되었다.

도 20a 내지 도 20e는 도 19a 내지 도 19e에 대해 기재된 바와 같은 각각의 돌연변이체 NY-ESO-1 펩타이드(검정 마름모꼴, "변경된"), 및 동족 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)(개방 정사각형, "에피토프")에 대한 정규화된 평균 활성화 값을 보여주는, 표시된 TCR(도 20a: 기준 TCR; 도 20b: TCR0001; 도 20c: TCR0017; 도 20d: TCR0021; 도 20e: TCR0037)의 특이성 프로필을 비교하는 일련의 막대 그래프이다. 서열 번호 275-407의 펩타이드에 상응하는 (최대 1.0으로 잘린) 정규화된 평균 활성화 값은, 왼쪽에서 오른쪽으로, 각각의 도면의 가장 오른쪽에 도시된 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)에 상응하는 "에피토프" 펩타이드 값을 제외하고, 서열 번호의 순차적인 증가 순서로 표시되어 있다. 오차 막대(검정)는 표준 평균 오차 (SEM)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0082] TCR(예를 들어, NY-ESO-1에 결합하는 TCR), 이 TCR을 포함하는 세포 및 약제학적 조성물, 이 TCR을 암호화하는 핵산, 이 TCR을 제조하기 위한 발현 벡터 및 숙주 세포 및 이 TCR을 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 본 명세서에 개시된 TCR은 NY-ESO-1을 발현하는 암 세포에 대해 면역 반응을 지향시키고, 이에 따라 대상체

에서 NY-ESO-1 발현 암을 치료하는 데 특히 유용하다.

- [0083] **5.1 정의**
- [0084] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 및 "대약"은, 숫자 값 또는 숫자 범위를 수식하기 위해 사용될 때, 값 또는 범위의 5% 내지 10% 초과(예를 들어, 5% 이상 내지 10% 초과) 및 5% 내지 10% 미만(예를 들어, 5% 이상 내지 10% 미만)의 편차가 언급된 값 또는 범위의 의도된 의미 내에 있다는 것을 나타낸다.
- [0085] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "NY-ESO-1"은 *CTAG1A* 또는 *CTAG1B* 유전자에 의해 암호화된 인간 암/고환 항원을 의미한다.
- [0086] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "T 세포 수용체" 및 "TCR"은 상호교환되어 사용되고, $\alpha\beta$ 또는 $\gamma\delta$ T 세포 수용체로부터의 CDR 또는 가변 영역을 포함하는 분자를 의미한다. TCR의 예는 전장 TCR, TCR의 항원 결합 단편, 막관통 및 세포질 영역이 결합된 가용성 TCR, 가요성 링커에 의해 부착된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일 사슬 TCR, 조작된 다이설파이드 결합에 의해 연결된 TCR 사슬, 단일 TCR 가변 도메인, 단일 펩타이드-MHC-특이적 TCR, 다중특이적 TCR(이중특이적 TCR 포함), TCR 융합, 동시자극 영역을 포함하는 TCR, 인간 TCR, 인간화된 TCR, 키메라 TCR, 재조합으로 제조된 TCR 및 합성 TCR을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, TCR은 전장 α 사슬 및 전장 β 사슬을 포함하는 전장 TCR이다. 소정의 실시형태에서, TCR은 막관통 및/또는 세포질 영역(들)이 결합된 가용성 TCR이다. 소정의 실시형태에서, TCR은 펩타이드 링커에 의해 연결된 V α 및 V β 를 포함하는 단일 사슬 TCR(scTCR), 예컨대 PCT 공보 WO 제2003/020763호, WO 제2004/033685호 또는 WO 제2011/044186호(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은 구조를 갖는 scTCR이다. 소정의 실시형태에서, TCR은 막관통 영역을 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 동시자극 신호전달 영역을 포함한다.
- [0087] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "전장 TCR"은 TCR 가변 영역 및 TCR 막관통 영역 및 TCR 세포질 영역을 포함하는 TCR 불변 영역을 각각 포함하는 제1 폴리펩타이드 사슬 및 제2 폴리펩타이드 사슬의 이합체를 포함하는 TCR을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 전장 TCR은 1개 또는 2개의 비변형된 TCR 사슬, 예를 들어 비변형된 α , β , γ 또는 δ TCR 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 전장 TCR은 1개 또는 2개의 변형된 TCR 사슬, 예컨대 키메라 TCR 사슬 및/또는 비변형된 TCR 사슬에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 TCR 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 전장 TCR은 성숙, 전장 TCR α 사슬 및 성숙, 전장 TCR β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 전장 TCR은 성숙, 전장 TCR γ 사슬 및 성숙, 전장 TCR δ 사슬을 포함한다.
- [0088] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "TCR 가변 영역"은 TCR α 사슬에 대한 TRAC 유전자, TCR β 사슬에 대한 TRBC1 또는 TRBC2 유전자, TCR δ 사슬에 대한 TRDC 유전자, 또는 TCR γ 사슬에 대한 TRGC1 또는 TRGC2 유전자에 의해 암호화되지 않은 성숙 TCR 폴리펩타이드 사슬(예를 들어, TCR α 사슬 또는 β 사슬)의 일부를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, TCR α 사슬의 TCR 가변 영역은 TRAV 및/또는 TRAJ 유전자에 의해 암호화된 성숙 TCR α 사슬 폴리펩타이드의 모든 아미노산을 포함하고, TCR β 사슬의 TCR 가변 영역은 TRBV, TRBD, 및/또는 TRBJ 유전자에 의해 암호화된 성숙 TCR β 사슬 폴리펩타이드의 모든 아미노산을 포함한다(예를 들어, 문헌[*T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨) 참조). TCR 가변 영역은 일반적으로 프레임워크 영역(FR) 1, 2, 3 및 4 및 상보성 결정 영역(CDR) 1, 2 및 3을 포함한다.
- [0089] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 " α 사슬 가변 영역" 및 "V α "는 상호교환되어 사용되고, TCR α 사슬의 가변 영역을 의미한다.
- [0090] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 " β 사슬 가변 영역" 및 "V β "는 상호교환되어 사용되고, TCR β 사슬의 가변 영역을 의미한다.
- [0091] TCR의 맥락에서 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역"은 TCR 사슬의 가변 영역(예를 들어, α 사슬 또는 β 사슬) 내에 발견되는 비인접한 항원 조합 부위를 의미한다. 이 영역은 문헌[Lefranc, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136, Lefranc et al., (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212, LeFranc (2001) *T cell receptor Factsbook*, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, Lefranc et al., (2003) *Dev Comp Immunol.* 27(1):55-77, 및 Kabat et al., (1991) *Sequences of protein of immunological interest*](이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 소정의 실시형태에서, CDR은 상기 Lefranc (1999) 문헌에 기재된 IMGT 넘버링 시스템에 따라 결정된다. 소정의 실시형태에서, CDR은 상기 Kabat 문헌에 기재된 Kabat 넘버링 시스템에 따라 결정된다. 소정의 실시형태에서, CDR은 경험적으로, 예를 들

어 TCR과 동족 항원(예를 들어, 펩타이드 또는 펩타이드-MHC 복합체)의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 정의된다. 소정의 실시형태에서, TCR의 α 사슬 및 β 사슬 CDR은 상이한 관례에 따라(예를 들어, Kabat 또는 IMGT 넘버링 시스템에 따라, 또는 경험적으로 구조 분석에 기초하여) 정의된다.

- [0092] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크 아미노산 잔기"는 TCR 사슬(예를 들어, α 사슬 또는 β 사슬)의 프레임워크 영역에서의 아미노산을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 TCR 가변 영역의 일부이지만 CDR의 일부가 아닌 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0093] 본 명세서에 사용된 바와 같이, TCR과 관련하여 용어 "불변 영역"은, 선택적으로 막관통 영역의 전부 또는 일부 및/또는 세포질 영역의 전부 또는 일부가 결합된, (TCR α 사슬에 대해) TRAC 유전자, (TCR β 사슬에 대해) TRBC1 또는 TRBC2 유전자, (TCR δ 사슬에 대해) TRDC 유전자, 또는 (TCR γ 사슬에 대해) TRGC1 또는 TRGC2 유전자에 의해 암호화된 TCR의 부분을 의미한다. 소정의 실시형태에서, TCR 불변 영역은 막관통 영역 및 세포질 영역이 결합된다. TCR 불변 영역은 TRAV, TRAJ, TRBV, TRBD, TRBJ, TRDV, TRDD, TRDJ, TRGV 또는 TRGJ 유전자에 의해 암호화된 아미노산을 포함하지 않는다(예를 들어, 문헌[*T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc and LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨) 참조).
- [0094] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "주요 조직적합성 복합체" 및 "MHC"는 상호교환되어 사용되고, MHC 클래스 I 분자 및/또는 MHC 클래스 II 분자를 의미한다.
- [0095] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "MHC 클래스 I"는 MHC 클래스 I α 사슬 및 $\beta 2$ 마이크로글로불린 사슬의 이합체를 의미하고, 용어 "MHC 클래스 II"는 MHC 클래스 II α 사슬 및 MHC 클래스 II β 사슬의 이합체를 의미한다.
- [0096] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "펩타이드-MHC 복합체"는, 펩타이드가 MHC의 분야 인식된 펩타이드 결합 포켓에서 결합된, MHC 분자(MHC 클래스 I 또는 MHC 클래스 II)를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, MHC 분자는 세포 표면에서 발현된 막 결합된 단백질이다. 몇몇 실시형태에서, MHC 분자는 막관통 또는 세포질 영역이 결합된 가용성 단백질이다.
- [0097] 본 명세서에 사용된 바와 같이, TCR과 관련하여 용어 "세포외"는 세포의 바깥에 위치한 제조합 막관통 단백질의 일부 또는 일부들을 의미한다.
- [0098] 본 명세서에 사용된 바와 같이, TCR 사슬과 관련하여 용어 "막관통"은 세포의 혈장 막에 임베딩된 TCR 사슬의 일부 또는 일부들을 의미한다.
- [0099] 본 명세서에 사용된 바와 같이, TCR 사슬과 관련하여 용어 "세포질"은 세포의 세포질에 위치한 TCR 사슬의 일부 또는 일부들을 의미한다.
- [0100] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "동시자극 신호전달 영역"은 세포내 신호전달 사건을 매개하는 것을 책임지는 동시자극 분자의 세포내 부분을 의미한다.
- [0101] "결합 친화도"는 일반적으로 분자의 단일 결합 자리(예를 들어, TCR)와 이의 결합 파트너(예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체) 사이의 비공유 상호작용의 전체 합의 강도를 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, TCR 및 펩타이드-MHC 복합체) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유한 결합 친화도를 의미한다. 이의 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_D)로 표시될 수 있다. 친화도는 평형 해리 상수(K_D) 및 평형 결합 상수(K_A)를 포함하는 당해 분야에 공지된 다수의 방식으로 측정되고/되거나 표시될 수 있다. K_D 는 k_{off}/k_{on} 의 몫으로부터 계산되는 한편, K_A 는 k_{on}/k_{off} 의 몫으로부터 계산된다. k_{on} 은 예를 들어 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합 상수를 의미하고, k_{off} 는 예를 들어 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합 상수를 의미한다. k_{on} 및 k_{off} 는 당업자에게 공지된 기법, 예컨대 BIAcore(등록상표) 또는 KinExA의 사용에 의해 결정될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "더 낮은 친화도"는 더 높은 K_D 를 의미한다.
- [0102] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합한다"는 특정한 항원(예를 들어, 특이적 펩타이드 또는 특이적 펩타이드-MHC 복합체 조합)에 우선적으로 결합하는 TCR의 능력을 의미하고, 그래서 이러한 결합은 당업자에 의해 이해된다. 예를 들어, 항원에 특이적으로 결합하는 TCR은 예를 들어 BIAcore(등록상표) 또는 당해 분야에 공지된 다른 면역검정에 의해 결정되는 바대로 일반적으로 더 낮은 친화도로 다른 항원에 결합할 수 있다(예를 들어, 문헌[Savage et al., *Immunity*. 1999, 10(4):485-92](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)

참조). 구체적인 실시형태에서, 항원에 특이적으로 결합하는 TCR은 TCR이 또 다른 항원에 결합할 때의 K_a 의 적어도 2배, 5배, 10배, 50배, 100배, 500배, 1,000배, 5,000배 또는 10,000배 초과인 결합 상수(K_a)로 항원에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다.

[0103] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "에피토프"는 당해 분야에서 용어이고, TCR이 결합할 수 있는 항원의 국소화된 영역(예를 들어, 펩타이드 또는 펩타이드-MHC 복합체)을 의미한다. 소정의 실시형태에서, TCR이 결합하는 에피토프는 예를 들어 NMR 분광법, X선 회절 결정학 연구, ELISA 검정, 질량 분광법(예를 들어, 액체 크로마토그래피 전기분류 질량 분광법)과 커플링된 수소/중수소 교환, 유세포분석법 분석, 돌연변이유발 맵핑(예를 들어, 부위 지정 돌연변이유발 맵핑), 및/또는 구조 모델링에 의해 결정될 수 있다. X선 결정학에 대해, 결정화는 당해 분야에서 임의의 공지된 방법을 이용하여 달성될 수 있다(예를 들어, 문헌[Giege R et al., (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303](이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)). TCR:항원 결정은 널리 공지된 X선 회절 기법을 이용하여 연구될 수 있고, 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 X-PLOR(Yale University, 1992, Molecular Simulations, Inc.가 배포; 예를 들어, 문헌[Meth Enzymol (1985) volumes 114 & 115, eds Wyckoff HW et al.,; 미국 제2004/0014194호), 및 BUSTER(Bricogne G (1993) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 49(Pt 1): 37-60; Bricogne G (1997) *Meth Enzymol* 276A: 361-423, ed Carter CW; Roversi P et al., (2000) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 56(Pt 10): 1316-1323(이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨))을 이용하여 정제될 수 있다. 돌연변이유발 맵핑 연구는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 이용하여 달성될 수 있다. 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 기법을 포함하는 돌연변이유발 기법의 설명을 위해, 예를 들어 문헌[Champe M et al., (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394 및 Cunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085](이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다. 구체적인 실시형태에서, 항원의 에피토프는 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 연구를 이용하여 결정된다. 구체적인 실시형태에서, 항원의 에피토프는 질량 분광법과 커플링된 수소/중수소 교환을 이용하여 결정된다. 소정의 실시형태에서, 항원은 펩타이드-MHC 복합체이다. 소정의 실시형태에서, 항원은 MHC 분자에 의해 제공된 펩타이드이다.

[0104] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 본 명세서에 기재된 치료학적 또는 예방적 조치를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, "치료"의 방법은, 질환 또는 장애 또는 재발성 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 예방, 치유, 지연, 이의 중증도를 감소, 또는 경감시키기 위한, 또는 이러한 치료의 부재에서 예상되는 것을 넘어 대상체의 생존을 연장하기 위한, 질환 또는 장애를 갖거나, 이러한 질환 또는 장애를 가질 소인이 있는 대상체에게 TCR 또는 TCR을 발현하는 세포의 투여를 이용한다.

[0105] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 대상체에 대한 치료의 투여의 맥락에서 용어 "유효량"은 원하는 예방학적 또는 치료학적 효과를 달성하는 치료의 양을 의미한다.

[0106] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간 또는 비인간 포유류이다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0107] 2개의 서열(예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 사이의 "동일성 퍼센트"의 결정은 수학 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다. 2개의 서열의 비교를 위해 사용된 수학 알고리즘의 구체적인 비제한적인 예는 문헌[Karlin S & Altschul SF (1993) *PNAS* 90: 5873-5877]에서처럼 변형된 바와 같은 문헌[Karlin S & Altschul SF (1990) *PNAS* 87: 2264-2268](이들은 각각 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌[Altschul SF et al., (1990) *J Mol Biol* 215: 403](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램으로 도입된다. BLAST 뉴클레오타이드 조사는 본 명세서에 기재된 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 얻기 위해 예를 들어 스코어=100, 워드길이=12에서 NBLAST 뉴클레오타이드 프로그램 매개변수 세트에 의해 수행될 수 있다. BLAST 단백질 조사는 본 명세서에 기재된 단백질 분자에 상동성인 아미노산 서열을 얻기 위해 예를 들어 스코어=50, 워드길이=3에서 XBLAST 프로그램 매개변수 세트에 의해 수행될 수 있다. 비교 목적을 위해 갭이 있는 정렬을 얻기 위해, Gapped BLAST는 문헌[Altschul SF et al., (1997) *Nuc Acids Res* 25: 3389-3402](본 명세서에서 참고로 그 전문이 포함됨)에 기재된 바대로 이용될 수 있다. 대안적으로, PSI BLAST는 분자 사이의 먼 관계를 검출하는 반복된 조사를 수행하도록 이용될 수 있다. *Id.* BLAST, Gapped BLAST 및 PSI Blast 프로그램을 이용할 때, 각각의 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 매개변수를 이용할 수 있다(예를 들어, 월드와이드웹, ncbi.nlm.nih.gov에서 National Center for

Biotechnology Information(NCBI) 참조). 서열의 비교를 위해 이용된 수학 알고리즘의 또 다른 구체적인 비제한적인 예는 문헌[Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에서 도입된다. PAM120 중량 가중 테이블인 아미노산 서열을 비교하기 위한 ALIGN 프로그램을 이용할 때, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 패널티를 이용할 수 있다.

[0108] 2개의 서열 사이의 동일성 퍼센트는 갭을 허용하거나 허용하지 않으면서 상기에 기재된 것과 유사한 기법을 이용하여 결정될 수 있다. 동일성 퍼센트의 계산에서, 통상적으로 오직 정확한 일치만 계수된다.

[0109] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "효과기 모이어티"는 분자의 천연 활성을 증가시키거나 감소시키거나, 분자에 신규한 활성을 부여하는 분자의 작용기 또는 성분을 의미한다. 소정의 실시형태에서, 효과기 모이어티는 결합 모이어티이다. 실시형태에서, 결합 모이어티는 세포 표면 단백질에 결합한다. 소정의 실시형태에서, 결합 모이어티는 항체이다.

[0110] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "항체" 및 "항체들"은 전장 항체, 전장 항체의 항원 결합 단편, 및 항체 CDR, VH 영역 또는 VL 영역을 포함하는 분자를 포함한다. 항체의 예는 단일클론 항체, 재조합으로 제조된 항체, 단일특이적 항체, 다중특이적 항체(이중특이적 항체 포함), 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 면역글로불린, 합성 항체, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄 분자를 포함하는 삼합체 항체, 항체 경쇄 단량체, 항체 중쇄 단량체, 항체 경쇄 이합체, 항체 중쇄 이합체, 항체 경쇄-항체 중쇄 쌍, 인트라바디, 헤테로접합체 항체, 항체-약물 접합체, 단일 도메인 항체, 1가 항체, 단일 사슬 항체 또는 단일 사슬 Fv(scFv), 낙타화된 항체, 아피바디, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, 다이설파이드 연결된 Fv(sdFv), 항-이디오타입(항-Id) 항체(예를 들어, 항-항-Id 항체 포함), 및 임의의 상기의 항원 결합 단편을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 다중클론 항체 집단을 의미한다. 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 또는 IgY), 임의의 클래스(예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 또는 IgA₂), 또는 임의의 하위클래스(예를 들어, IgG_{2a} 또는 IgG_{2b})일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 IgG 항체, 또는 이의 클래스(예를 들어, 인간 IgG₁ 또는 IgG₄) 또는 하위클래스이다. 구체적인 실시형태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 구체적인 실시형태에서, 항체는 인간 단일클론 항체이다.

[0111] **5.2 T 세포 수용체**

[0112] 일 양태에서, 본 개시내용은 SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 이의 앵커 최적화된 변이체 SLLMWITQV(서열 번호 2)의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR을 제공한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 이의 앵커 최적화된 변이체 SLLMWITQV(서열 번호 2)의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 이의 앵커 최적화된 변이체 SLLMWITQV(서열 번호 2)의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 결합한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 특이적으로 결합한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 분자에 의해 제공된 SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)에 결합하는 TCR을 제공한다. 일 양태에서, 본 개시내용은 SLLMWITQC(서열 번호 1)-HLA-A*0201 복합체 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR을 제공한다. 예시적인 TCR의 아미노산 서열은 본 명세서에서 표 1에 기재되어 있다.

표 1

예시적인 TCR의 아미노산 및 핵산 서열*

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---------------------------|---|
| 3 | TCR18168 α 사슬 가변 영역 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 4 | TCR18168 β 사슬 가변 영역 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRLTVL |
| 5 | TCR18168 CDR1 α | VSGNPY |
| 6 | TCR18168 CDR2 α | YITGDNLV |
| 7 | TCR18168 CDR3 α | RELYSGAGSYQLT |
| 8 | TCR18168 CDR1 β | SQVTM |
| 9 | TCR18168 CDR2 β | ANQGSEA |
| 10 | TCR18168 CDR3 β | SVGGAGVTDITQY |
| 11 | TCR18168 α 사슬 키메라 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPYI QNPEPAVYQLKDPQRS D STLCLFTDFDSQINVPKTMESGT FIIDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETN ATYPSSDVP CDATLTEKSFETDMNLFQNL SVMGLRILL KVAGFNLLMTRLRWSS |
| 12 | TCR18168 β 사슬 키메라 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKV SLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVWNGK EVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSA TFWHNPRNH FRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCG ITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SGLVLMAMV KKKNS |
| 13 | TCR18168 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVQSQKSDS VYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLLKVAGFNLLMTRLRWSS |
| 14 | TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQN PRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALV LMAMVKKRKF |

[0113]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|-----------------------------------|---|
| 25 | TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDYFQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAITFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAV LMAMVKKRDSRG |
| 15 | TCR α 사슬 불변 영역 (TRAC*01) | XIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAVSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDINLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (여기서, X는 N, Y, H 또는 D 일) |
| 26 | TCR α 사슬 불변 영역 | NIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAVSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDINLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 16 | TCR β 사슬 불변 영역 (TRBC1*01) | EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSAITFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSAVLMAMVKKRDF |
| 17 | TCR β 사슬 불변 영역 (TRBC2*01) | EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSAITFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSAVLMAMVKKRDSRG |
| 18 | TCR α 사슬 생식선 서열 TRAV3*01 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKPP SALVSDSALYFCAV |
| 19 | TCR β 사슬 생식선 서열 TRBV29-1*01 | QKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC |

[0114]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 28 | TCR18168 α 사슬-휴린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR18168 β 사슬 서열 | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKPKSALVSDSALYFCAVRELYS GAGSYQLIFGKGTKLKSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS RAKRSVSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLG SVFSAVISQKPSRDICQRTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQ QPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRTLVLEDL NKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVEL SWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQ IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKKRDF |
| 20 | DMF4 α 사슬 전장 서열 | GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYKQDP GEGPVLLIALLYKAGELTNSGRLLTAQFGITRKDSFLNISASI PSDVGIYFCAGGTGNQFYFGTGTSLVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS |
| 21 | DMF4 β 사슬 전장 서열 | DAGITQSPRHKVITETGTPVTLRCHQTENHRYMYWYRQD PGHGLRLIHYSYGKDTDKGEVSDGYSVSRSKTEDFLLT LESATSSQTSVYFCAISEVGVGQPQHFQGDGTRLSILEDLN KVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQ IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKKRDF |
| 39 | TCR18168 CDR3 α | AVRELYSGAGSYQLT |
| 40 | TCR0002 CDR3 α | AVRDIKSGAGSYQLT |
| 41 | TCR0010 CDR3 α | AVRDSFEGAGSYQLT |
| 42 | TCR0012 CDR3 α | AVRGLLNGAGSYQLT |
| 43 | TCR0014 CDR3 α | AVRDLFTGAGSYQLT |
| 44 | TCR0016 CDR3 α | AVRDGRTGAGSYQLT |
| 45 | TCR0018 CDR3 α | AVRDLSDGAGSYQLT |
| 46 | TCR0020 CDR3 α | AVRSSYEGAGRYQLT |
| 47 | TCR0022 CDR3 α | AVRDDLVGAGSYQLT |
| 48 | TCR0024 CDR3 α | AVRDQALGAGSYQLT |
| 49 | TCR0028 CDR3 α | AVRDMANGAGSYQLT |
| 50 | TCR0030 CDR3 α | AVRDSKAGAGSYQLT |
| 51 | TCR0032 CDR3 α | AVRDLFCGAGSYQLT |
| 52 | TCR0034 CDR3 α | AVRDLRGGAGSYQLT |

[0115]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---------------------------|---|
| 53 | TCR0036 CDR3 a | AVRDLTTGAGSYQLT |
| 54 | TCR0038 CDR3 a | AVRDVASGAGSYQLT |
| 55 | TCR0050 CDR3 a | AVRELYSVAVRYQLT |
| 56 | TCR0060 CDR3 a | AVRELYSRGVKWQLT |
| 57 | TCR0062 CDR3 a | AVRELYSTTFGWQLT |
| 58 | TCR0066 CDR3 a | AVRELYSALVTYQLT |
| 59 | TCR0068 CDR3 a | AVRELYSPRLMWQLT |
| 60 | TCR0070 CDR3 a | AVRELYSATVDYQLT |
| 61 | CDR3 a 공통 1 | AVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ QLT(여기서, X ₁ 은 E, D, G 또는 S이고, X ₂ 는 L, I, S, G, D, Q, M 또는 V이고, X ₃ 은 Y, K, F, L, R, S, A 또는 T이고, X ₄ 는 S, E, N, T, D, V, L, A, C 또는 G이고, X ₅ 는 G, V, R, T, A 또는 P이고, X ₆ 은 A, G, T, L 또는 R이고, X ₇ 은 G, V, F 또는 L이고, X ₈ 은 S, R, K, G, T, M 또는 D이고, X ₉ 는 Y 또는 W임). |
| 62 | CDR3 a 공통 2 | AVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GAGSYQLT(여기서, X ₁ 은 E, D, G 또는 S이고, X ₂ 는 L, I, S, G, D, Q, M 또는 V이고, X ₃ 은 Y, K, F, L, R, S, A 또는 T이고, X ₄ 는 S, E, N, T, D, V, L, A, C 또는 G임). |
| 63 | CDR3 a 공통 3 | AVRELYSX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ QLT(여기서, X ₁ 은 G, V, R, T, A 또는 P이고, X ₂ 는 A, G, T, L 또는 R이고, X ₃ 은 G, V, F 또는 L이고, X ₄ 는 S, R, K, G, T, M 또는 D이고, X ₅ 는 Y 또는 W임). |
| 64 | CDR3 a 공통 4 | AVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GAGSYQLT(여기서, X ₁ 은 D 또는 E이고, X ₂ 는 D, L, M, I 또는 V이고, X ₃ 은 L, A, K, S, F 또는 Y이고, X ₄ 는 V, N, S, D 또는 T임). |
| 65 | CDR3 a 공통 5 | AVRDX ₁ X ₂ X ₃ GAGSYQLT(여기서, X ₁ 은 D, L, M, I 또는 V이고, X ₂ 는 L, A, K, S 또는 F이고, X ₃ 은 V, N, S, D 또는 T임). |
| 66 | TCR0002 a 사슬 가변 영역 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |

[0116]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---------------------------|--|
| 67 | TCR0010 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDSFEGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 68 | TCR0012 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRGLLNGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 69 | TCR0014 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 70 | TCR0016 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDRGTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 71 | TCR0018 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 72 | TCR0020 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRSSYEGAGRYQLTFGKGTKLSVIP |
| 73 | TCR0022 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 74 | TCR0024 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDAQALGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 75 | TCR0028 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 76 | TCR0030 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDSKAGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 77 | TCR0032 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLFCGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 78 | TCR0034 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLRGGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 79 | TCR0036 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLTTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 80 | TCR0038 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIP |
| 81 | TCR0050 α 사슬 가변 영역 | QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRELYSVAVRYQLTFGKGTKLSVIP |

[0117]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---------------------------|--|
| 82 | TCR0060 α 사슬 가변 영역 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSRGVKWLTFGKGTKLSVIP |
| 83 | TCR0062 α 사슬 가변 영역 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSTTFGWQLTFGKGTKLSVIP |
| 84 | TCR0066 α 사슬 가변 영역 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSALVTTYQLTFGKGTKLSVIP |
| 85 | TCR0068 α 사슬 가변 영역 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSPRLMWQLTFGKGTKLSVIP |
| 86 | TCR0070 α 사슬 가변 영역 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIP |
| 87 | Vα 공통 1 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ QLTFGKGTKL SVIP(여기서, X ₁ 은 E, D, G 또는 S이고, X ₂ 는 L, I, S, G, D, Q, M 또는 V이고, X ₃ 은 Y, K, F, L, R, S, A 또는 T이고, X ₄ 는 S, E, N, T, D, V, L, A, C 또는 G이고, X ₅ 는 G, V, R, T, A 또는 P이고, X ₆ 은 A, G, T, L 또는 R이고, X ₇ 은 G, V, F 또는 L이고, X ₈ 은 S, R, K, G, T, M 또는 D이고, X ₉ 는 Y 또는 W임). |
| 88 | Vα 공통 2 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GAGSYQLTFGKGTKLSVI P(여기서, X ₁ 은 E, D, G 또는 S이고, X ₂ 는 L, I, S, G, D, Q, M 또는 V이고, X ₃ 은 Y, K, F, L, R, S, A 또는 T이고, X ₄ 는 S, E, N, T, D, V, L, A, C 또는 G임). |
| 89 | Vα 공통 3 | QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ QLTFGKGTKLSVI P(여기서, X ₁ 은 G, V, R, T, A 또는 P이고, X ₂ 는 A, G, T, L 또는 R이고, X ₃ 은 G, V, F 또는 L이고, X ₄ 는 S, R, K, G, T, M 또는 D이고, X ₅ 는 Y 또는 W임). |

[0118]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 90 | V α 공통 4 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVR $X_1X_2X_3X_4$ GAGSYQLTFGKGTKLSVI P(여기서, X_1 은 D 또는 E 이고, X_2 는 D, L, M, I 또는 V 이고, X_3 은 L, A, K, S, F 또는 Y 이고, X_4 는 V, N, S, D 또는 T 일). |
| 91 | V α 공통 5 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVR $DX_1X_2X_3$ GAGSYQLTFGKGTKLSVIP (여기서, X_1 은 D, L, M, I 또는 V 이고, X_2 는 L, A, K, S 또는 F 이고, X_3 은 V, N, S, D 또는 T 일). |
| 92 | TCR α 사슬 불변 영역 (꺾과) | YIQNPEPAVYQLKDRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMES GITFDKTVLDMKAMD $SKSNGAIAWSNQT$ SFTCQDIFKE TNATYPSSDVPCD ATL TEKSFETDMNLFQNL $SVMGLRIL$ LLKVAGFNLLM T LRLWSS |
| 93 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는 TCR18168 α 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN $SAVAWSNK$ SDFACANAFNN SIIPEDIFFPSP $ESSCDV$ KLVEKSFETD TN LNFQNL $SVIGFRI$ LLKVAGFNLLM T LRLWSSGS |
| 94 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR18168 α 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN $SAVAWSNK$ SDFACANAFNN SIIPEDIFFPSP $ESSCDV$ KLVEKSFETD TN LNFQNL $SVIGFRI$ LLKVAGFNLLM T LRLWSSRAKR |
| 95 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR18168 α 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN $SAVAWSNK$ SDFACANAFNN SIIPEDIFFPSP $ESSCDV$ KLVEKSFETD TN LNFQNL $SVIGFRI$ LLKVAGFNLLM T LRLWSSRA |

[0119]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|---|
| 96 | 결단 후 추가적인 C 말단 P2A 잔기를 갖는 TCR18168 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGF EA EFNKSQTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDS VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRI LLKLVAGFNLLMTRLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 97 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKKDFGS |
| 98 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKKDSRGG S |
| 99 | 결단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKKDFRAKR |
| 100 | 결단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKKDSRGRAKR |
| 101 | 결단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTS LTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS W W V N G K EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFR C Q V Q F Y G L S E N D E W T Q D R A K P V T Q I V S A E A W G RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALV LMAMVKRKKDFRA |

[0120]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|---|
| 102 | 절단 후 추가적인 C 말단 푸린 잔기를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTSLLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LLATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVISAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVL LMAMVKKRKRGRRA |
| 103 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 잔기를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTSLLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LLATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVISAEAWG RADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVL LMAMVKKRKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPG |
| 104 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 잔기를 갖는 TCR18168 β 사슬 인간 전장 서열 | QKPSRDICQRGTSLLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT LLATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPE DSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLKNVFPPEV AVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN PRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVISAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVL LMAMVKKRKRGRGSGATNFSLLKQAGDVEENPG |
| 105 | TCR0002 α 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKQTSFHLKPK SALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNASAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPSSCDVVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSS |
| 106 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는 TCR0002 α 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKQTSFHLKPK SALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNASAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPSSCDVVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSSGS |
| 107 | 절단 후 추가적인 C 말단 푸린 잔기를 갖는 TCR0002 α 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKQTSFHLKPK SALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNASAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPSSCDVVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGFRI LLLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKR |

[0121]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 108 | 절단 후 추가적인 C 말단 푸린 잔기를 갖는 TCR0002 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LRLWSSRA |
| 109 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 잔기를 갖는 TCR0002 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 110 | TCR0014 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LRLWSS |
| 111 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는 TCR0014 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LRLWSSGS |
| 112 | 절단 후 추가적인 C 말단 푸린 잔기를 갖는 TCR0014 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LRLWSSRAKR |
| 113 | 절단 후 추가적인 C 말단 푸린 잔기를 갖는 TCR0014 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LRLWSSRA |

[0122]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 114 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 관기를 갖는 TCR0014 a 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRI LLKVVAGFNLLMTRLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 115 | TCR0018 a 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRI LLKVVAGFNLLMTRLRLWSS |
| 116 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 관기를 갖는 TCR0018 a 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRI LLKVVAGFNLLMTRLRLWSSRAKR |
| 117 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 관기를 갖는 TCR0018 a 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRI LLKVVAGFNLLMTRLRLWSSRA |
| 118 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 관기를 갖는 TCR0018 a 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRI LLKVVAGFNLLMTRLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 120 | TCR0022 a 사슬 인간 전장 서열 | QSVAPQEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRI LLKVVAGFNLLMTRLRLWSS |

[0123]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 121 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR0022 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LTLRLWSSRAKR |
| 122 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR0022 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LTLRLWSSRA |
| 123 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 잔기를 갖는 TCR0022 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 125 | TCR0028 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPN IQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LTLRLWSS |
| 126 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR0028 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPN IQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LTLRLWSSRAKR |
| 127 | 절단 후 추가적인 C 말단 퓨린 잔기를 갖는 TCR0028 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPN IQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLM LTLRLWSSRA |

[0124]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 128 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 관기를 갖는 TCR0028 a 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPN IQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 408 | TCR0038 a 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLMTLRLWSS |
| 409 | 절단 후 추가적인 C 말단 류린 관기를 갖는 TCR0038 a 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLMTLRLWSSRAKR |
| 410 | 절단 후 추가적인 C 말단 류린 관기를 갖는 TCR0038 a 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLMTLRLWSSRA |
| 411 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 관기를 갖는 TCR0038 a 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 412 | TCR0070 a 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKP SALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLNFQNL SVIGFRI LLK VAGFNLLMTLRLWSS |

[0125]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 413 | 절단 후 추가적인 C 말단 류린 잔기를 갖는 TCR0070 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFL LKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLK KP SALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLLKVAGFNLLM LRLWSSRAKR |
| 414 | 절단 후 추가적인 C 말단 류린 잔기를 갖는 TCR0070 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFL LKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLK KP SALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLLKVAGFNLLM LRLWSSRA |
| 415 | 절단 후 추가적인 C 말단 P2A 잔기를 갖는 TCR0070 α 사슬 인간 전장 서열 | QSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQY PNRGLQFL LKYITGDNLVKG SYGFEAEFNKSQTSFHLK KP SALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNI QNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFDFDSQTNVSQSKDSD VYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSD FACANAFNN SIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDNLN FQNL SVIGFRI LLLKVAGFNLLM LRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP G |
| 130 | 이중 P2A-T2A 펩타이드 | ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSL LTCGDVEENPGP |
| 131 | 류린 절단 부위 | RX_1X_2RS (여기서, X_1 은 임의의 아미노산일 수 있고, X_2 는 K 또는 R 일) |
| 132 | 류린 절단 부위 | RAKRS |
| 133 | 류린 절단 부위 | RX_1X_2RS (여기서, X_1 은 K 또는 R 이고, X_2 는 K 또는 R 일) |
| 134 | 돼지 헤스코바이러스-1 2A (P2A) | GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP |
| 135 | 토세아 아시그나 바이러스 2A 펩타이드(T2A) | GSGEGRGSL LTCGDVEENPGP |
| 136 | 말 비열 A 바이러스 2A 펩타이드(E2A) | GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP |
| 137 | 구제역 바이러스 2A 펩타이드(F2A) | GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP |
| 138 | 세포질 다각체병 바이러스 2A 펩타이드(BmCPV 2A) | GSGDVFRSNYDLLKLCGDIESNPGP |
| 139 | 비. 모리 2A 펩타이드의 부름병 바이러스(BmIFV 2A) | GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP |
| 140 | 이중 P2A-T2A 펩타이드 | GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSGEGRGSL LTCGDVEE NPGP |

[0126]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 141 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR18168 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR18168 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVK GSYGF EAEFNK SQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYTTDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDV KLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MLLLLLLLGL G SVFSA VISQKPSRDICQRGTS LT IQCVDSQV TMMFWY RQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRP NLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLC SVGGAGV TD TQYFGPG TRLTVLEDLNKV FPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMV KR KDFGS |
| 142 | TCR18168 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR18168 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVK GSYGF EAEFNK SQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYTTDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDV KLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MLLLLLLLGL G SVFSA VISQKPSRDICQRGTS LT IQCVDSQV TMMFWYRQQPGQ SLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRP NLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLC SVGGAGV TD TQYFGPG TRLTVLEDLNKV FPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMV KR KDF |
| 143 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR18168 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR18168 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVK GSYGF EAEFNK SQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYTTDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDV KLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MLLLLLLLGL G SVFSA VISQKPSRDICQRGTS LT IQCVDSQV TMMFWYRQQPGQ SLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRP NLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLC SVGGAGV TD TQYFGPG TRLTVLEDLNKV FPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMV KR KDFGS |

[0127]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 146 | TCR18168 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKFRAKRSVSGG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSVAQPEDQVNAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSGFEAEFNKSTSFHLK KPSALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNVAWWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS</p> |
| 147 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는, TCR18168 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKFRAKRSVSGG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSVAQPEDQVNAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSGFEAEFNKSTSFHLK KPSALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNVAWWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS</p> |
| 148 | TCR18168 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKFVSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLRAQSV AQ PEDQVNAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGL QFLLYITGDNLVKGSGFEAEFNKSTSFHLKKPSALVS DSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNVAWWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS</p> |

[0128]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 140 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR18168 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | <p> MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQ PEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGL QLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVS DSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTRLRLWSSGS </p> |
| 152 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR18168 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | <p> MKSVLLLTILLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFT LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVS QSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL VSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLRLWSS </p> |
| 153 | 최적화된 N-말단 리더 서열 및 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR18168 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | <p> MKSVLLLTILLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFT LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVS QSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL VSVIGFRILLKVAGFNLLMTRLRLWSSGS </p> |

[0129]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 164 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR18168 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열(리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFТSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFТLSGLR AQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDТNLFQNLVIGF RILLK VAGFNLLMTLRLWSS |
| 165 | 최적화된 N-말단 리더 서열 및 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR18168 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR18168 α 사슬 서열(리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFТSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFТLSGLR AQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPESCDVKLVEKSFETDТNLFQNLVIGF RILLK VAGFNLLMTLRLWSSGS |
| 168 | TCR0002 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위- TCR0002 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFТLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRDIKS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDIFFPSPESCDVKLVE KSFETDТNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS RAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLLLLLLGL GSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWY RQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF TLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDТQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFТSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKRKDF |

[0130]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 159 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는, TCR0002 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위- TCR0002 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLLKYITGDNLVK GSYGF AEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGL GSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQV TMMFWY RQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGS |
| 160 | TCR0002 α 사슬-P2A 절단 부위- TCR0002 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLLKYITGDNLVK GSYGF AEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFA VISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQV TMMFWYRQQPGQ SLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKV FPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF |
| 161 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는, TCR0002 α 사슬-P2A 절단 부위- TCR0002 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLLKYITGDNLVK GSYGF AEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKS GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFA VISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQV TMMFWYRQQPGQ SLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLC SVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKV FPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGS |

[0131]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 164 | TCR0002 β 사슬-튜린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | <p> MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGRLLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAFWQNPVHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSVAQPEDQVNAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNVAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFPPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS </p> |
| 165 | 추가적인 C 말단 GS 를 갖는, TCR0002 β 사슬-튜린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | <p> MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGRLLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAFWQNPVHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKRSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSVAQPEDQVNAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNVAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFPPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS </p> |
| 166 | TCR0002 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | <p> MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGRLLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAFWQNPVHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLRAQSVAQ PEDQVNAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGL QFLLYITGDNLVKGSGFEAEFNKSQTSFHLKPSALVS DSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNVAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS </p> |

[0132]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 167 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0002 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLSLLLLLLGLGSVFS AVISQKPSRDICQRGTS SLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLF TL SGLRAQ SVAQ PEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPPNRGL QFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVS DSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSGS |
| 170 | 회격화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0002 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLF LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN LSVIGFRILLKVVAGFNLLMTLRLWSS |
| 171 | 회격화된 N-말단 리더 서열 및 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0002 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLF LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN LSVIGFRILLKVVAGFNLLMTLRLWSSGS |

[0133]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|---|
| 172 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0002 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGF RILLK VAGFNLLMTLRLWSS |
| 173 | 최적화된 N-말단 리더 서열 및 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0002 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0002 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGF RILLK VAGFNLLMTLRLWSSGS |
| 176 | TCR0014 α 사슬-휴린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0014 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MASAPISMLAMLFILSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDLFT GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVA WSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE KSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPML SLLLLLGL GSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWY RQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF TLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVDTQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDF |

[0134]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 177 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0014 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0014 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFT GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLG GSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWY RQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF TLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDFGS |
| 178 | TCR0014 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR0014 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFT GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFS AVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQ SLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKKRDF |
| 179 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0014 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR0014 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFT GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFS AVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQ SLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSN MSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWW VNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAT FWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSA EAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVL VSALVLMAMVKKRDFGS |

[0135]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 182 | TCR0014 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPVNFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAKRSVSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLR AQSVAPQEDQVNAEAGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSGFEAEFNKQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNNAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGF RLLLLKVAGFNLLMTLRLWSS</p> |
| 183 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0014 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPVNFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAKRSVSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLR AQSVAPQEDQVNAEAGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSGFEAEFNKQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNNAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGF RLLLLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p> |
| 184 | TCR0014 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPVNFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPQ PEDQVNAEAGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGL QFLKYYITGDNLVKGSGFEAEFNKQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSKS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNNAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFR LLLLKVAGFNLLMTLRLWSS</p> |

[0136]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 185 | 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0014 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQCQV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQ PEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGL QFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVS DSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNSVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSGS</p> |
| 188 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0014 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFT LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQT FHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV QSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN LSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSS</p> |
| 189 | 최적화된 N-말단 리더 서열 및 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0014 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | <p>MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFT LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQT FHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV QSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN LSVIGFRILLKVAGFNLLMTLRLWSSGS</p> |

[0137]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 100 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0014 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열(리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTLLVP AHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLLLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLR AQSV AQPEDQVNAEAGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVQSCKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGF RILLK VAGFNLLMTLRLWSS |
| 101 | 최적화된 N-말단 리더 서열 및 추가적인 C 말단 GS를 갖는, TCR0014 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0014 α 사슬 서열(리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTLLVP AHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLLLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLR AQSV AQPEDQVNAEAGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVQSCKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGF RILLK VAGFNLLMTLRLWSSGS |
| 104 | TCR0018 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0018 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLR AQSV AQPEDQVNAEAGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVK GSYGFEAEFNKQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDLSD GAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVQSCKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS RAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGM LSLLLLLGL GSVFAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWY RQQPGQSLLLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF STLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDTQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH ELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSAFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDF |

[0138]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 106 | TCR0018 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR0018 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF |
| 200 | TCR0018 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0018 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS |
| 202 | TCR0018 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0018 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS |

[0139]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 206 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0018 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0018 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFT LSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQN LSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 208 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0018 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0018 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLR AQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 212 | TCR0022 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위- TCR0022 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVK GSYGFEAFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLTFDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL VEKSFETDNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGG LGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFW YRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF STLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVL EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSALVLMAMVKRKDF |

[0140]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 214 | TCR0022 α 사슬-P2A 절단 부위- TCR0022 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFILSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MLLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQ RGTS LI QCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF |
| 218 | TCR0022 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0022 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLLLLLLLGLGSVFS .AVISQKPSRDICQ RGTS LIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFILSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLWSS |
| 220 | TCR0022 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0022 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLLLLLLLGLGSVFS .AVISQKPSRDICQ RGTS LIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFILSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSTSFHLKKSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLTFDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLWSS |

[0141]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 224 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0022 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0022 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MKSVLLLITLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSYLCSVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLF LSGLRAQSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRLQLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL LSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 226 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0022 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0022 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MKSVLLLITLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSYLCSVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRLQLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVI PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 230 | TCR0028 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위- TCR0028 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MASAPISMLAMLFILSGLRAQSV AQPEDQVNV AEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLLKYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMA NGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDIFFPSPSSCDVKL VEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SSRAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLG LGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFW YRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF STLTVSNMSPEDSSYLCSVGGAGVTDQYFGPGTRLTVL EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSALVLMAMVKKRDF |

[0142]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 232 | TCR0028 α 사슬-P2A 절단 부위- TCR0028 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKSPALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MLLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQ RGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDF |
| 236 | TCR0028 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0028 α 사슬 서열(리더 서열은 볼드체임) | MLLLLLLLGLGSVFS AVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDFRAKRSGGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS |
| 238 | TCR0028 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0028 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLLLLLLLGLGSVFS AVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS |

[0143]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 242 | 회격화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0028 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0028 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPARNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTVQVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFT LSGLRAQSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDINLNFQ NLSVIGFRILLK VAGFNLLMTRLWSS |
| 244 | 회격화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0028 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0028 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLLTTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPARNHFRQCQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTVQVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLR AQSV AQPEDQVNV AEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVI PNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKD SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF NNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDINLNFQNL SVIG FRILLK VAGFNLLMTRLWSS |
| 248 | TCR0038 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위- TCR0038 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSV AQPEDQVNV AEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLKYYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKPSALVSDSALYFC AVR DVA SGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNV SQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL VEKSFETDINLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTRLW SSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPML SLLLLLLG LGSVFS AVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFW YRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF STLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRLTVL EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSR LRVSAFWQNPARNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT LYAVLVSALVLMAMVKRKDF |

[0144]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|--|
| 250 | TCR0038 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR0038 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFILSGLRAQSV AQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLYITGDNLVK GSYGFEEAFNKSQTSFHLKPKSALVSDSALYFCAVRDVA SGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDK SVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKL VEKSFETDNLNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLW SSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVF SAVISQKPSRDICQRGTSITIQCVDSQVTMMFWYRQQP GQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVS NMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRLTVLEDLNK VFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVS AEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSALVLMAMVKKRDF |
| 254 | TCR0038 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0038 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSITIQCV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAKRSVSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSV AQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 256 | TCR0038 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0038 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MLLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSITIQCV DSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVID KFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQY FGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLV CLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI LYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSL LKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLRAQSV AQ PEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGL QFLLYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSFHLKPKSALV S DSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD P AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS |

[0145]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 260 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0038 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0038 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLL TLLL VPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFT LSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCVAVRDVASGAGSYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL LSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 262 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0038 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0038 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MKSVLLL TLLL VPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS LTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISML AMLFTLSGLR AQ SVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCVAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 416 | TCR0070 α 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0070 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼드체임) | MASAPISMLAMLFTLSGLRAQ SVAQPEDQVNVAEGNPL TVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLKYYITGDNLVK GSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCVAVRELYS ATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVE KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS RAKRSRSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MLLLLLLGL GSV FSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWY RQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTF TLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDITQYFGPGTRLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVT QIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDF |

[0146]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|---|---|
| 417 | TCR0070 α 사슬-P2A 절단 부위-TCR0070 β 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MASAPISMLAMLFILSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSYLCSVGGAGVTDYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF |
| 418 | TCR0070 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0070 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSYLCSVGGAGVTDYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAKRSGGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 419 | TCR0070 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0070 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체임) | MLSLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSYLCSVGGAGVTDYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFPPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |

[0147]

| 서열 번호 | 설명 (달리 표시되지 않는 한, 단백질 서열) | 서열 |
|-------|--|--|
| 420 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0070 β 사슬-퓨린 절단 부위-P2A 절단 부위-TCR0070 α 사슬 서열 (리더 서열은 볼트체인) | MKSVLLL TLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFRAK RSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLF LSGLRAQSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLF WYVQYPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAFNKSQTS FHLKKPSALVSDSALYFCVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQN LSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |
| 421 | 최적화된 N-말단 리더 서열을 갖는, TCR0070 β 사슬-P2A 절단 부위-TCR0070 α 사슬 서열(리더 서열은 볼트체인) | MKSVLLL TLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYESG FVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVGGAGVT DTQYFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLK EQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPРНHFRСQVQFYGL SENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDFGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMASAPISMLAMLFILSGLR AQSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQ YPNRGLQFLLYITGDNLVKGSYGFEAFNKSQTSFHLK KPSALVSDSALYFCVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIP NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDIFFPSPSSCDVKLVEKSFETDNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS |

* CDR 은 IMGT 넘버링 시스템(Lefranc *et al.*, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77)에 따라 정의된다.

[0148]

표 2

예시적인 NY-ESO-1 TCR 의 알파 사슬 CDR 아미노산 서열.*

| Vα (서열 번호) | CDR1 α (서열 번호) | CDR2 α (서열 번호) | CDR3 α (서열 번호) |
|-----------------|----------------|----------------|----------------------|
| TCR18168 Va (3) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSGAGSYQLT (39) |
| TCR0002 Va (66) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDIKSGAGSYQLT (40) |
| TCR0010 Va (67) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDSFEGAGSYQLT (41) |
| TCR0012 Va (68) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRGLLNGAGSYQLT (42) |
| TCR0014 Va (69) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDLFTGAGSYQLT (43) |
| TCR0016 Va (70) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDGRTGAGSYQLT (44) |
| TCR0018 Va (71) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDLSDGAGSYQLT (45) |
| TCR0020 Va (72) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRSSYEGAGRYQLT (46) |
| TCR0022 Va (73) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDDLVGAGSYQLT (47) |
| TCR0024 Va (74) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDQALGAGSYQLT (48) |
| TCR0028 Va (75) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDMANGAGSYQLT (49) |
| TCR0030 Va (76) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDSKAGAGSYQLT (50) |
| TCR0032 Va (77) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDLFCGAGSYQLT (51) |
| TCR0034 Va (78) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDLRGGAGSYQLT (52) |
| TCR0036 Va (79) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDLTTGAGSYQLT (53) |
| TCR0038 Va (80) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRDVASGAGSYQLT (54) |
| TCR0050 Va (81) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSVAVRYQLT (55) |
| TCR0060 Va (82) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSRGVKWQLT (56) |
| TCR0062 Va (83) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSTIFGWQLT (57) |
| TCR0066 Va (84) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSALVYQLT (58) |
| TCR0068 Va (85) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSPRLMWQLT (59) |
| TCR0070 Va (86) | VSGNPY (5) | YITGDNLV (6) | AVRELYSATVDYQLT (60) |

*CDR 은 문헌[Lefranc *et al.*, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77]에 따라 정의된다.

[0149]

표 3

예시적인 NY-ESO-1 TCR의 베타 사슬 CDR 아미노산 서열.*

| Vβ (서열 번호) | CDR1β (서열 번호) | CDR2β (서열 번호) | CDR3β (서열 번호) |
|-----------------|---------------|---------------|------------------|
| TCR18168 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0002 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0010 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0012 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0014 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0016 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0018 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0020 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0022 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0024 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0028 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0030 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0032 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0034 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0036 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0038 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0050 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0060 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0062 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0066 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0068 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |
| TCR0070 Vβ (4) | SQVTM (8) | ANQGSEA (9) | SVGGAGVTDQY (10) |

*CDR은 문헌 [Lefranc *et al.*, Dev Comp Immunol. 2003; 27(1):55-77]에 따라 정의된다.

[0150]

표 4

예시적인 NY-ESO-1 TCR의 가변 영역 아미노산 서열.

| 키메라 TCR 명칭 | 인간 TCR 명칭 | CDR3α의 서열 번호 | Vα의 서열 번호 | 전장 인간 α 사슬의 서열 번호 | Vβ의 서열 번호 | 전장 인간 β 사슬의 서열 번호 |
|------------|-----------|--------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| TCR18168c | TCR18168 | 39 | 3 | 13 | 4 | 14 |
| TCR0001 | TCR0002 | 40 | 66 | 105 | 4 | 14 |
| TCR0009 | TCR0010 | 41 | 67 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0011 | TCR0012 | 42 | 68 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0013 | TCR0014 | 43 | 69 | 110 | 4 | 14 |
| TCR0015 | TCR0016 | 44 | 70 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0017 | TCR0018 | 45 | 71 | 115 | 4 | 14 |
| TCR0019 | TCR0020 | 46 | 72 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0021 | TCR0022 | 47 | 73 | 120 | 4 | 14 |
| TCR0023 | TCR0024 | 48 | 74 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0027 | TCR0028 | 49 | 75 | 125 | 4 | 14 |
| TCR0029 | TCR0030 | 50 | 76 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0031 | TCR0032 | 51 | 77 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0033 | TCR0034 | 52 | 78 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0035 | TCR0036 | 53 | 79 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0037 | TCR0038 | 54 | 80 | 408 | 4 | 14 |
| TCR0049 | TCR0050 | 55 | 81 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0059 | TCR0060 | 56 | 82 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0061 | TCR0062 | 57 | 83 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0065 | TCR0066 | 58 | 84 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0067 | TCR0068 | 59 | 85 | N/A | 4 | 14 |
| TCR0069 | TCR0070 | 60 | 86 | 412 | 4 | 14 |

[0151]

표 5

예시적인 펩타이드 서열.

| 서열 번호 | 설명 | 아미노산 서열 |
|-------|--|-----------|
| 1 | NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ | SLLMWITQC |
| 2 | NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 앵커 최적화된 펩타이드 | SLLMWITQV |
| 22 | MART-1 앵커 최적화된 펩타이드 | ELAGIGLTV |

[0152]

[0153]

[0154]

[0155]

[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

일 양태에서, 본 개시내용은 아미노산으로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR을 제공한다. 본 명세서에 개시된 TCR의 CDR은 임의의 분야 인정된 넘버링 관례를 이용하여 정의될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, CDR은 경험적으로, 예를 들어 TCR과 동족 항원(예를 들어, 펩타이드 또는 펩타이드-MHC 복합체)의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 본 명세서에서 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 1개, 2개 또는 모두를 포함하고, CDR은 예를 들어 상기 Lefranc M-P (1999) 문헌 및 상기 Lefranc M-P *et al.*, (1999) 문헌에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다.

소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 본 명세서에서 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 1개, 2개 또는 모두를 포함하고, CDR은 상기 Kabat에 기재된 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의된다.

소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 본 명세서에서 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 1개, 2개 또는 모두를 포함하고, CDR은 경험적으로, 예를 들어 TCR과 동족 항원(예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체)의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 결정된다.

소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 본 명세서에서 표 1에 개시된 V α 또는 V β 의 CDR 중 1개, 2개 또는 모두를 포함하고, 각각의 CDR은 IMGT 또는 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의되거나, 경험적으로, 예를 들어 TCR과 동족 항원(예를 들어, 펩타이드 또는 펩타이드-MHC 복합체)의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 결정된다.

소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 포함하는 V α 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 포함하는 V β 를 포함하고, CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 는 서열 번호 각각 5, 6, 및 61; 5, 6 및 62; 5, 6 및 63; 5, 6 및 64; 또는 5, 6 및 65, 바람직하게는 각각 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 아미노산 서열을 포함하고, CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 8, 9 및 10에 기재된 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 각각의 CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 일 실시형태에서, 각각의 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의된다. 일 실시형태에서, 각각의 CDR은 경험적으로, 예를 들어 TCR과 동족 항원(예를 들어, 펩타이드 또는 펩타이드-MHC 복합체)의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 결정된다. 일 실시형태에서, 각각의 CDR은 독립적으로 IMGT 또는 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의되거나, 경험적으로, 예를 들어 TCR과 동족 항원(예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체)의 상호작용의 구조 분석에 기초하여 결정된다.

소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-

A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은,

- [0160] (a) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0161] (b) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0162] (c) 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0163] (d) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0164] (e) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0165] (f) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0166] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은,

- [0167] (a) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0168] (b) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0169] (c) 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0170] (d) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0171] (e) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0172] (f) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0173] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은,

- [0174] (a) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0175] (b) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0176] (c) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0177] (d) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0178] (e) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0179] (f) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0180] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은,

- [0181] (a) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는
- [0182] (b) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0183] (c) 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0184] (d) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0185] (e) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0186] (f) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0187] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은,

- [0188] (a) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는

- [0189] (b) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는
- [0190] (c) 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는
- [0191] (d) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는
- [0192] (e) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는
- [0193] (f) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.
- [0194] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 7, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 및 60으로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 를 포함한다.
- [0195] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.
- [0196] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.
- [0197] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 8, 9 및 10에 기재된 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.
- [0198] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 갖는 V α , 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 갖는 V β 를 포함하고, CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0199] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 또는 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 또는 86에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.
- [0200] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%,

85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.

[0201] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 또는 86에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α , 및 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 각각 서열 번호 3 및 4, 66 및 4, 67 및 4, 68 및 4, 69 및 4, 70 및 4, 71 및 4, 72 및 4, 73 및 4, 74 및 4, 75 및 4, 76 및 4, 77 및 4, 78 및 4, 79 및 4, 80 및 4, 81 및 4, 82 및 4, 83 및 4, 84 및 4, 85 및 4, 또는 86 및 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 V α 및 V β 를 포함한다.

[0202] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은,

[0203] (a) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 α , 및/또는

[0204] (b) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 α , 및/또는

[0205] (c) 서열 번호 7 및 39 내지 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및/또는

[0206] (d) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 β , 및/또는

[0207] (e) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 β , 및/또는

[0208] (f) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0209] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 7 및 39 내지 60으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 를 포함한다.

[0210] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다.

[0211] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α , 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 39 및 10; 40 및 10; 41 및 10; 42 및 10; 43 및 10; 44 및 10; 45 및 10; 46 및 10; 47 및 10; 48 및 10; 49 및 10; 50 및 10; 51 및 10; 52 및 10; 53 및 10; 54 및 10; 55 및 10; 56 및 10; 57 및 10; 48 및 10; 59 및 10; 또는 60 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 α 및 CDR3 β 를 포함한다.

[0212] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 5, 6 및 7; 5, 6 및 39; 5, 6 및 40; 5, 6 및 41; 5, 6 및 42; 5, 6 및 43; 5, 6 및 44; 5, 6 및 45; 5, 6 및 46; 5, 6 및 47; 5, 6 및 48; 5, 6 및 49; 5, 6 및 50; 5, 6 및 51; 5, 6 및 52; 5, 6 및 53; 5, 6 및 54; 5, 6 및 55; 5, 6 및 56; 5, 6 및 57; 5, 6 및 58; 5, 6 및 59; 또는 5, 6 및 60에 제시된 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.

다.

- [0213] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 8, 9 및 10에 기재된 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.
- [0214] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 CDR1 α , CDR2 α 및 CDR3 α 를 갖는 V α , 및 CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 를 갖는 V β 를 포함하고, CDR1 α , CDR2 α , CDR3 α , CDR1 β , CDR2 β 및 CDR3 β 는 각각 서열 번호 5, 6, 7, 8, 9 및 10; 5, 6, 39, 8, 9 및 10; 5, 6, 40, 8, 9 및 10; 5, 6, 41, 8, 9 및 10; 5, 6, 42, 8, 9 및 10; 5, 6, 43, 8, 9 및 10; 5, 6, 44, 8, 9 및 10; 5, 6, 45, 8, 9 및 10; 5, 6, 46, 8, 9 및 10; 5, 6, 47, 8, 9 및 10; 5, 6, 48, 8, 9 및 10; 5, 6, 49, 8, 9 및 10; 5, 6, 50, 8, 9 및 10; 5, 6, 51, 8, 9 및 10; 5, 6, 52, 8, 9 및 10; 5, 6, 53, 8, 9 및 10; 5, 6, 54, 8, 9 및 10; 5, 6, 55, 8, 9 및 10; 5, 6, 56, 8, 9 및 10; 5, 6, 57, 8, 9 및 10; 5, 6, 58, 8, 9 및 10; 5, 6, 59, 8, 9 및 10; 또는 5, 6, 60, 8, 9 및 10에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0215] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 3 및 66 내지 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 3에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 66에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 67에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 68에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 69에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 70에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 71에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 72에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 73에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 74에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 75에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 76에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 77에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 78에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 79에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 80에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 81에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 82에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 83에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 84에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 85에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 86에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V α 를 포함한다.
- [0216] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 V β 를 포함한다.
- [0217] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 3 및 66 내지 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%

또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 Va, 및 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%(예를 들어, 적어도 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 갖는 Vβ를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 서열 번호 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 또는 86에 제시된 아미노산 서열을 갖는 Va, 및 서열 번호 4에 제시된 아미노산 서열을 갖는 Vβ를 포함한다.

[0218] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 인간 TRAV3 생식선 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 Va(예를 들어, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRAV3*01)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TRAV3*01 생식선 서열은 C 말단에서 N 말단 알라닌 잔기 및/또는 아미노산 서열 RD를 추가로 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1α 및 CDR2α로부터 선택된 하나 이상의 영역(예를 들어, 이 영역의 2개, 3개, 4개 또는 5개)은 인간 TRAV3 생식선 서열로부터 유래될 수 있다(예를 들어, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRAV3*01). 소정의 실시형태에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1α 및 CDR2α는 모두 인간 TRAV3 생식선 서열로부터 유래된다(예를 들어, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRAV3*01). 소정의 실시형태에서, TCR은 인간 TRAV3 생식선 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 Va(예를 들어, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRAV3*01) 및 서열 번호 7, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3α를 포함한다.

[0219] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 인간 TRBV29-1 생식선 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 Vβ(예를 들어, 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRBV29-1*01)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, TRBV29-1*01 생식선 서열은 N 말단에서 아미노산 서열 SAVIS(서열 번호 27) 및/또는 C 말단에서 아미노산 서열 SVE를 추가로 포함한다. 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1β 및 CDR2β로부터 선택된 하나 이상의 영역(예를 들어, 이 영역의 2개, 3개, 4개 또는 5개)은 인간 TRBV29-1 생식선 서열로부터 유래될 수 있다(예를 들어, 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRBV29-1*01). 소정의 실시형태에서, 프레임워크 1, 프레임워크 2, 프레임워크 3, CDR1β 및 CDR2β는 모두 인간 TRBV29-1 생식선 서열로부터 유래된다(예를 들어, 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRBV29-1*01). 소정의 실시형태에서, TCR은 인간 TRBV29-1 생식선 서열로부터 유래된 아미노산 서열을 갖는 Vβ(예를 들어, 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 예를 들어 TRBV29-1*01) 및 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 CDR3β를 포함한다.

[0220] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 11, 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 균으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 본 명세서에 개시된 α 사슬(예를 들어, 표 1에 개시된 서열을 갖는 α 사슬) 중 임의의 하나는 이의 C 말단에서 (예를 들어, 클로닝 흔적으로서) GS의 아미노산 서열; 절단 부위에 N 말단인 퓨린 인식 서열의 일부; 및/또는 절단 부위에 N 말단인 2A 인식 서열의 일부를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 절단 부위에 N 말단인 퓨린 인식 서열의 일부를 추가로 포함하고, 여기서 퓨린 인식 서열의 일부는 α 사슬의 C 말단에 있다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 인식 서열의 일부는 RAKR(서열 번호 30) 또는 RAKRS(서열 번호 132)의 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 인식 서열의 일부는 RA의 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 (예를 들어, C 말단에서 클로닝으로부터의 흔적 잔기로서) GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 절단 부위에 N 말단인 2A 인식 서열의 일부를 추가로 포함하고, 여기서 2A 인식 서열의 일부는 α 사슬의 C 말단에 있다. 소정의 실시형태에서, 2A 인식 서열은 표 7에서의 서열로 이루어진 균으로부터 선택되고, 선택적으로 여기서 절단 부위는 C 말단에서 Pro에 인접하게 N 말단인 펩타이드 결합이다. 소정의 실시형태에서, 2A 인식 서열은 P2A(GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열 번호 134)) 유래이고, 선택적으로 여기서 절단 부위는 C 말단에서 Pro에 인접하게 N 말단인 펩타이드 결합이다.

[0221] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 서열 번호 12, 14, 25 또는 97 내지 104에 제시된 아미노산

서열을 포함하는 β 사슬을 포함한다. 본 명세서에 개시된 α 사슬(예를 들어, 표 1에 개시된 서열을 갖는 β 사슬) 중 임의의 하나는 β 사슬의 C 말단에서 (예를 들어, 클로닝 흔적으로서) GS의 아미노산 서열; 절단 부위에 N 말단인 퓨린 인식 서열의 일부 또는 절단 부위에 N 말단인 2A 인식 서열의 일부를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, β 사슬은 절단 부위에 N 말단인 퓨린 인식 서열의 일부를 추가로 포함하고, 여기서 퓨린 인식 서열의 일부는 β 사슬의 C 말단에 있다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 인식 서열의 일부는 RAKR(서열 번호 30) 또는 RAKRS(서열 번호 132)의 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 인식 서열의 일부는 RA의 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, β 사슬은 (예를 들어, C 말단에서 클로닝으로부터의 흔적 잔기로서) GS의 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, β 사슬은 절단 부위에 N 말단인 2A 인식 서열의 일부를 추가로 포함하고, 여기서 2A 인식 서열의 일부는 α 사슬의 C 말단에 있다. 소정의 실시형태에서, 2A 인식 서열은 표 7에서의 서열로 이루어진 군으로부터 선택되고, 선택적으로 여기서 절단 부위는 C 말단에서 Pro에 인접하게 N 말단인 펩타이드 결합이다. 소정의 실시형태에서, 2A 인식 서열은 P2A(GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열 번호 134)) 유래이고, 선택적으로 여기서 절단 부위는 C 말단에서 Pro에 인접하게 N 말단인 펩타이드 결합이다.

[0222] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 13 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 13 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 TCR(예를 들어, 단리된 TCR)(예를 들어, SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 SLLMWITQV(서열 번호 2)-HLA-A*0201 복합체에 결합하는 TCR)을 제공하되, TCR은 각각 서열 번호 11 및 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬은 C 말단에서 RA, RAKR(서열 번호 30), 또는 RAKRS(서열 번호 132)의 아미노산 서열을 추가로 포함하거나, β 사슬은 C 말단에서 RA, RAKR(서열 번호 30), 또는 RAKRS(서열 번호 132)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0223] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR을 제공하고, 여기서 α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 25 및 97 내지 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. α 사슬 및/또는 β 사슬의 성숙 서열 이외에, 추가적인 아미노산 잔기는 적어도 하나의 사슬의 C 말단에 부가될 수 있다. 예를 들어, Gly-Ser은 클로닝 흔적으로부터 부가될 수 있다. (표 7에 기재된 바와 같은) 퓨린 절단 또는 2A 절단으로부터의 잔기는 사슬이 융합 단백질로부터 절단될 때 부가될 수 있다.

[0224] 임의의 종으로부터의 임의의 TCR 불변 영역은 본 명세서에 개시된 TCR에서 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, TCR은 인간 α , β , γ 또는 δ TCR 불변 영역을 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 야생형 불변 영역을 포함한다. 소정의 실시형태에서, TCR은 변경된 불변 영역, 예컨대 키메라 불변 영역 또는 야생형 불변 영역에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 불변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, TCR은 서열 번호 15의 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, TCR은 서열 번호 26의 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, TCR은 서열 번호 92의 α 사슬 불변 영역을 포함하는 α 사슬을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, TCR은 서열 번호 16 또는 17의 β 사슬 불변 영역을 포함하는 β 사슬을 포함한다.

[0225] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 단리된 TCR을 제공하고, 여기서 α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고/하거나, β 사슬은 서열 번호 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 및 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드에 결합하는 단리된 TCR을 제공하되, TCR은 α 사슬 및 β 사슬을 포함하고, 여기서 α 사슬은 서열 번호 13, 93 내지 96, 105 내지 118, 120 내지 123, 125 내지 128 및 408 내지 415로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고/하거나, β 사슬은 서열 번호 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 및 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소

정의 실시형태에서, α 사슬은 서열 번호 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408, 또는 412로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, β 사슬은 서열 번호 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 및 104로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 13 및 97; 13 및 98; 13 및 99; 13 및 100; 13 및 101; 13 및 102; 13 및 103; 13 및 104; 93 및 14; 93 및 25; 93 및 97; 93 및 98; 93 및 99; 93 및 100; 93 및 101; 93 및 102; 93 및 103; 93 및 104; 94 및 14; 94 및 25; 94 및 97; 94 및 98; 94 및 99; 94 및 100; 94 및 101; 94 및 102; 94 및 103; 94 및 104; 95 및 14; 95 및 25; 95 및 97; 95 및 98; 95 및 99; 95 및 100; 95 및 101; 95 및 102; 95 및 103; 95 및 104; 96 및 14; 96 및 25; 96 및 97; 96 및 98; 96 및 99; 96 및 100; 96 및 101; 96 및 102; 96 및 103; 96 및 104; 105 및 14; 105 및 25; 105 및 97; 105 및 98; 105 및 99; 105 및 100; 105 및 101; 105 및 102; 105 및 103; 105 및 104; 106 및 14; 106 및 25; 106 및 97; 106 및 98; 106 및 99; 106 및 100; 106 및 101; 106 및 102; 106 및 103; 106 및 104; 107 및 14; 107 및 25; 107 및 97; 107 및 98; 107 및 99; 107 및 100; 107 및 101; 107 및 102; 107 및 103; 107 및 104; 108 및 14; 108 및 25; 108 및 97; 108 및 98; 108 및 99; 108 및 100; 108 및 101; 108 및 102; 108 및 103; 108 및 104; 109 및 14; 109 및 25; 109 및 97; 109 및 98; 109 및 99; 109 및 100; 109 및 101; 109 및 102; 109 및 103; 109 및 104; 110 및 14; 110 및 25; 110 및 97; 110 및 98; 110 및 99; 110 및 100; 110 및 101; 110 및 102; 110 및 103; 110 및 104; 111 및 14; 111 및 25; 111 및 97; 111 및 98; 111 및 99; 111 및 100; 111 및 101; 111 및 102; 111 및 103; 111 및 104; 112 및 14; 112 및 25; 112 및 97; 112 및 98; 112 및 99; 112 및 100; 112 및 101; 112 및 102; 112 및 103; 112 및 104; 113 및 14; 113 및 25; 113 및 97; 113 및 98; 113 및 99; 113 및 100; 113 및 101; 113 및 102; 113 및 103; 113 및 104; 114 및 14; 114 및 25; 114 및 97; 114 및 98; 114 및 99; 114 및 100; 114 및 101; 114 및 102; 114 및 103; 114 및 104; 115 및 14; 115 및 25; 115 및 97; 115 및 98; 115 및 99; 115 및 100; 115 및 101; 115 및 102; 115 및 103; 115 및 104; 116 및 14; 116 및 25; 116 및 97; 116 및 98; 116 및 99; 116 및 100; 116 및 101; 116 및 102; 116 및 103; 116 및 104; 117 및 14; 117 및 25; 117 및 97; 117 및 98; 117 및 99; 117 및 100; 117 및 101; 117 및 102; 117 및 103; 117 및 104; 118 및 14; 118 및 25; 118 및 97; 118 및 98; 118 및 99; 118 및 100; 118 및 101; 118 및 102; 118 및 103; 118 및 104; 120 및 14; 120 및 25; 120 및 97; 120 및 98; 120 및 99; 120 및 100; 120 및 101; 120 및 102; 120 및 103; 120 및 104; 121 및 14; 121 및 25; 121 및 97; 121 및 98; 121 및 99; 121 및 100; 121 및 101; 121 및 102; 121 및 103; 121 및 104; 122 및 14; 122 및 25; 122 및 97; 122 및 98; 122 및 99; 122 및 100; 122 및 101; 122 및 102; 122 및 103; 122 및 104; 123 및 14; 123 및 25; 123 및 97; 123 및 98; 123 및 99; 123 및 100; 123 및 101; 123 및 102; 123 및 103; 123 및 104; 125 및 14; 125 및 25; 125 및 97; 125 및 98; 125 및 99; 125 및 100; 125 및 101; 125 및 102; 125 및 103; 125 및 104; 126 및 14; 126 및 25; 126 및 97; 126 및 98; 126 및 99; 126 및 100; 126 및 101; 126 및 102; 126 및 103; 126 및 104; 127 및 14; 127 및 25; 127 및 97; 127 및 98; 127 및 99; 127 및 100; 127 및 101; 127 및 102; 127 및 103; 127 및 104; 128 및 14; 128 및 25; 128 및 97; 128 및 98; 128 및 99; 128 및 100; 128 및 101; 128 및 102; 128 및 103; 128 및 104; 408 및 14; 408 및 25; 408 및 97; 408 및 98; 408 및 99; 408 및 100; 408 및 101; 408 및 102; 408 및 103; 408 및 104; 409 및 14; 409 및 25; 409 및 97; 409 및 98; 409 및 99; 409 및 100; 409 및 101; 409 및 102; 409 및 103; 409 및 104; 410 및 14; 410 및 25; 410 및 97; 410 및 98; 410 및 99; 410 및 100; 410 및 101; 410 및 102; 410 및 103; 410 및 104; 411 및 14; 411 및 25; 411 및 97; 411 및 98; 411 및 99; 411 및 100; 411 및 101; 411 및 102; 411 및 103; 411 및 104; 412 및 14; 412 및 25; 412 및 97; 412 및 98; 412 및 99; 412 및 100; 412 및 101; 412 및 102; 412 및 103; 412 및 104; 413 및 14; 413 및 25; 413 및 97; 413 및 98; 413 및 99; 413 및 100; 413 및 101; 413 및 102; 413 및 103; 413 및 104; 414 및 14; 414 및 25; 414 및 97; 414 및 98; 414 및 99; 414 및 100; 414 및 101; 414 및 102; 414 및 103; 414 및 104; 415 및 14; 415 및 25; 415 및 97; 415 및 98; 415 및 99; 415 및 100; 415 및 101; 415 및 102; 415 및 103; 또는 415 및 104에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 13 및 25; 105 및 14; 105 및 25; 110 및 14; 110 및 25; 115 및 14; 115 및 25; 120 및 14; 120 및 25; 125 및 14; 125 및 25; 408 및 14; 408 및 25; 412 및 14; 또는 412 및 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14; 105 및 14; 110 및 14; 115 및 14; 120 및 14; 125 및 14; 408 및 14; 또는 412 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 13 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 105 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 110 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 115 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시

태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 120 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 125 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 408 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬은 각각 서열 번호 412 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0226] 본 명세서에 개시된 TCR은 임의의 TCR 구조 포맷에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, TCR은 전장 α 사슬 및 전장 β 사슬을 포함하는 전장 TCR이다. 막관통 영역(및 선택적으로 또한 세포질 영역)은 가용성 TCR을 제조하도록 전장 TCR로부터 제거될 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, TCR은 막관통 및/또는 세포질 영역(들)이 결여된 가용성 TCR이다. 가용성 TCR을 제조하는 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 TCR은 이합체화를 촉진하는 조작된 다이설파이드 결합을 포함하고, 예를 들어, 미국 특허 제7,329,731호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 TCR은 다른 단백질 도메인, 예를 들어, 말토스 결합 단백질, 티오레독신, 인간 불변 카파 도메인 또는 류신 지퍼에 본 명세서에 기재된 TCR의 세포외 도메인을 융합함으로써 생성되고, 예를 들어, 문헌[Loset et al., Front Oncol. 2014; 4: 378](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다. 펩타이드 링커에 의해 연결된 Va 및 V β 를 포함하는 단일 사슬 TCR(scTCR)은 또한 생성될 수 있다. 이러한 scTCR을 각각 TCR 불변 영역에 연결된 Va 및 V β 를 포함할 수 있다. 대안적으로, scTCR은 Va 및 V β 를 포함할 수 있고, 여기서 Va, V β 중 어느 하나, 또는 Va 및 V β 둘 다는 TCR 불변 영역에 연결되지 않는다. 예시적인 scTCR은 PCT 공보 WO 제2003/020763호, WO 제2004/033685호 및 WO 제2011/044186호(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 더욱이, 본 명세서에 개시된 TCR은 2개의 폴리펩타이드 사슬(예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함할 수 있고, 여기서 사슬은 사슬간 다이설파이드 결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 각각 갖도록 조작된다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 조작된 다이설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 폴리펩타이드 사슬을 포함한다. 조작된 다이설파이드 결합을 갖는 예시적인 TCR은 미국 특허 제8,361,794호 및 제8,906,383호(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0227] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 막관통 영역을 갖는 하나 이상의 사슬(예를 들어, α 사슬 및/또는 β 사슬)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 막관통 영역을 갖는 2개의 사슬(예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함한다. 막관통 영역은 그 TCR 사슬의 내인성 막관통 영역, 내인성 막관통 영역의 변이체 또는 비상동성 막관통 영역일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 내인성 막관통 영역을 갖는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다.

[0228] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 세포질 영역을 갖는 하나 이상의 사슬(예를 들어, α 사슬 및/또는 β 사슬)을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 각각 세포질 영역을 갖는 2개의 사슬(예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함한다. 세포질 영역은 그 TCR 사슬의 내인성 세포질 영역, 내인성 세포질 영역의 변이체 또는 비상동성 세포질 영역일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 2개의 사슬(예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함하고, 여기서 사슬 둘 다는 막관통 영역을 갖지만, 하나의 사슬은 세포질 영역이 결여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 2개의 사슬(예를 들어, α 사슬 및 β 사슬)을 포함하고, 여기서 사슬 둘 다는 내인성 막관통 영역을 갖지만, 내인성 세포질 영역이 결여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 α 사슬 및 β 사슬을 포함하고, 여기서 사슬 둘 다는 내인성 막관통 영역을 갖지만, 내인성 세포질 영역이 결여된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR은 동시 자극 분자로부터의 동시 자극 신호전달 영역을 포함하고; 예를 들어, PCT 공보 WO 제1996/018105호, WO 제1999/057268호 및 WO 제2000/031239호, 및 미국 특허 제7,052,906호(이들은 모두 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0229] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열을 갖는 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 결합하고, 여기서 MHC는 임의의 MHC일 수 있다. 소정의 실시형태에서, MHC는 인간 MHC이다. 소정의 실시형태에서, MHC는 MHC 클래스 I 중쇄(예를 들어, HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C, 예를 들어 임의의 다형 형태의 임의의 아형) 및 β 2-미크로글로불린 경쇄를 포함하는 MHC 클래스 I 분자이다. 소정의 실시형태에서, MHC는 HLA-A*0201이다. 소정의 실시형태에서, 펩타이드-MHC 복합체는 SLLMWITQC(서열 번호 1)-HLA-A*0201이다. 소정의 실시형태에서, MHC는 MHC 클래스 II α 사슬(예를 들어, HLA-DR, HLA-DQ 또는 HLA-DP의 α 사슬, 예를 들어 임의의 다형 형태의 임의의 아형) 및 MHC 클래스 II β 사슬(예를 들어, HLA-DR, HLA-DQ 또는 HLA-DP의 β 사슬, 예를 들어 임의의 다형 형태의 임의의 아형)을 포함하는 MHC 클래스 II 분자이다. 소정의 실시형태에서, MHC 클래스 II α 사슬 및 MHC 클래스 II β 사슬은 동일한 유형(예를 들어, HLA-DR, HLA-DQ 또는 HLA-DP)으로부터 유래된다.

- [0230] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 함께 융합된 TCR의 α 사슬 가변 영역(V α) 및 β 사슬 가변 영역(V β)을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 예를 들어, 이러한 폴리펩타이드는 선택적으로 2개의 사슬 사이의 링커(예를 들어, 펩타이드 링커)에 의해 V β 에 N 말단 또는 C 말단인 V α 를 포함할 수 있다. 예를 들어, (표 7에서의 서열 중 임의의 하나로부터 선택된) 퓨린 및/또는 2A 절단 부위, 또는 이들의 조합은 V α /V β 융합 폴리펩타이드에 대한 링커에서 사용될 수 있다.
- [0231] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 함께 융합된 TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 예를 들어, 이러한 폴리펩타이드는 선택적으로 2개의 사슬 사이의 링커(예를 들어, 펩타이드 링커)에 의해 β 사슬에 N 말단 또는 C 말단인 α 사슬을 포함할 수 있다. 예를 들어, (표 7에서의 서열 중 임의의 하나로부터 선택된) 퓨린 및/또는 2A 절단 부위, 또는 이들의 조합은 α / β 융합 폴리펩타이드에 대한 링커에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 융합 폴리펩타이드는, N 말단으로부터 C 말단으로, TCR의 α 사슬, 퓨린 절단 부위, 2A 절단 부위 및 TCR의 β 사슬을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는, N 말단으로부터 C 말단으로, TCR의 β 사슬, 퓨린 절단 부위, 2A 요소 및 TCR의 α 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는, N 말단으로부터 C 말단으로, TCR의 α 사슬, 2A 절단 부위 및 TCR의 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는, N 말단으로부터 C 말단으로, TCR의 β 사슬, 2A 요소 및 TCR의 α 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는, N 말단으로부터 C 말단으로, TCR의 α 사슬, 퓨린 절단 부위 및 TCR의 β 사슬을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는, N 말단으로부터 C 말단으로, TCR의 β 사슬, 퓨린 요소 및 TCR의 α 사슬을 포함한다. 예시적인 융합 TCR 서열은 표 8에 주어진다.
- [0232] 또 다른 양태에서, 상기에 기재된 TCR 또는 폴리펩타이드와 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드의 동일한 에피토프(예를 들어, 동일한 아미노산 잔기)에 결합하는 TCR은 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 펩타이드는 상기에 기재된 바대로 MHC와 복합체(예를 들어, HLA-A*0201)로 있다. 소정의 실시형태에서, TCR은 생체내 동물 또는 포유류(예를 들어, 인간)의 TCR 생식선 레퍼토리 내에 자연히 존재하지 않는 서열을 포함한다.
- [0233] **5.3 T 세포 수용체를 제시하는 세포**
- [0234] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 포유류 세포(예를 들어, 조작된 포유류 세포) 또는 세포 표면에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 이의 집단을 제공한다. 임의의 포유류 세포는 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하도록 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 포유류 세포는 CD3(예를 들어, CD3 γ 사슬, CD3 δ 사슬 및 2개의 CD3 ϵ 사슬)를 발현한다. 소정의 실시형태에서, 포유류 세포는 인간 세포이다. 세포 표면 TCR이 이 효과기 세포를 NY-ESO-1 폴리펩타이드를 발현하는 종양 세포에 표적하고, 이로써 종양 세포의 사멸을 촉진할 수 있으므로, 세포 면역계의 효과기 세포는 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 데 특히 유용하다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 포유류 세포는 림프구(예를 들어, 인간 림프구), 예컨대 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포이다. 소정의 실시형태에서, 림프구는 T 세포이다. 임의의 발생 단계에서의 임의의 T 세포는 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, T 세포는 CD8⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 헬퍼 T 세포(예를 들어, Th1 또는 Th2 세포), CD4/CD8 이중 양성 T 세포, 종양 침윤 T 세포, 흥선세포, 기억 T 세포, 미경험 T 세포 및 자연 살해 T 세포, 예를 들어 불변 자연 살해 T 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 세포가 효과기 세포로 분화하거나 발생하거나 성숙할 수 있으므로, 세포 면역계의 전구체 세포(예를 들어, T 림프구의 전구체)는 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 데 또한 유용하다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 포유류 세포는 다능성 줄기 세포(예를 들어, 배아 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포), 조혈 줄기 세포, 또는 림프구 선조 세포이다. 소정의 실시형태에서, 조혈 줄기 세포 또는 림프구 선조 세포는 예를 들어 골수, 체대혈 또는 말초 혈액으로부터 단리되고/되거나 농후화된다.
- [0235] 세포는 많은 소스, 예를 들어 종양, 혈액, 골수, 림프절, 흥선 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 성분채집술 생성물(이들로 제한되지는 않음)로부터 얻어질 수 있다. 소정의 실시형태에서, 세포는 대상체에 기능적 T 세포가 남는 치료 이후에 직접적으로 환자로부터 획득된다. 이와 관련하여, 소정의 암 치료 이후에, 면역계를 손상시키는 약물에 의한 특정한 치료에서, 치료 직후에 환자가 치료로부터 보통 회수할 때의 기간 동안, 획득된 T 세포의 품질은 생체의 증식하는 이의 능력에 대해 최적이거나 개선될 수 있다고 관찰된다. 마찬가지로, 본 명세서에 기재된 방법을 이용한 생체의 조작 이후에, 이 세포는 증대된 생착 및 생체내 증식을 위해 바람직한 상태에 있을 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 세포는 이 회수 단계 동안 혈액, 골수, 림프절, 흥선 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 성분채집술 생성물로부터 수집된다.
- [0236] 소정의 실시형태에서, 포유류 세포는 세포 표면에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 세포의 집단이다. 세포의

집단은 불균일 또는 균일할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 집단의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%)는 본 명세서에 기재된 바와 같은 세포이다. 소정의 실시형태에서, 집단은 실질적으로 순수하고, 여기서 집단의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%)는 균일하다. 소정의 실시형태에서, 집단은 불균일하고, 세포의 혼합된 집단을 포함한다(예를 들어, 세포는 상이한 세포 유형, 발생 단계, 기원을 갖고, 상이한 방법에 의해 단리되거나, 정제되거나, 농후화되고, 상이한 물질에 의해 자극되고/되거나, 상이한 방법에 의해 조작됨). 소정의 실시형태에서, 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)(예를 들어, 인간 PBMC)의 집단이다.

[0237] 세포의 집단은 필요한 바대로 농후화되거나 정제될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 조절 T 세포(예를 들어, CD25⁺ T 세포)는 예를 들어 표면, 예컨대 비드, 입자 또는 세포에 접합된 항-CD25 항체를 사용함으로써 집단으로부터 고갈된다. 소정의 실시형태에서, 항-CD25 항체는 (예를 들어, 형광 활성화 세포 분류에서 사용하기 위해) 형광성 염료에 접합된다. 소정의 실시형태에서, 관문 수용체(예를 들어, CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, VISTA, BTLA, TIGIT, CD137 또는 CEACAM1)를 발현하는 세포는 예를 들어 표면, 예컨대 비드, 입자 또는 세포에 접합된 관문 수용체에 특이적으로 결합하는 항체를 사용함으로써 집단으로부터 고갈된다. 소정의 실시형태에서, T 세포 집단은 IFN γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-13, 그랜자임(예를 들어, 그랜자임 B) 및 페르포린, 또는 다른 적절한 분자, 예를 들어 다른 사이토카인 중 하나 이상을 발현하도록 선택될 수 있다. 이러한 발현을 결정하는 방법은 예를 들어 PCT 공보 WO 제2013/126712호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0238] 세포는 생존능력, 증식, 및/또는 활성을 증가시키도록 생체의 자극될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 유도는 임의의 한정된 항원을 포함하지 않아서, 항원 반응성과 관련하여 다중클론인 세포 집단을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 TCR/CD3 복합체 연관된 신호를 유도하거나 활성화하는 제1 물질(예를 들어, 항-CD3 항체)과 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 T 세포 표면에서 보조 분자를 자극하는 제2 물질(예를 들어, CD28 또는 항-CD28 항체의 리간드)과 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 CD3 및 CD28 둘 다와 상호작용하는 분자 또는 복합체와 접촉하고, 여기서 분자 또는 복합체는 표면(예를 들어, 비드, 입자 또는 세포)에 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 세포는 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체를 제시하는 표면(예를 들어, 비드, 입자 또는 세포)과 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 T 세포 생존능력, 증식, 및/또는 활성을 증가시키도록 세포 표면 수용체에 결합하는 하나 이상의 물질(예를 들어, IL-2 또는 IL-7)과 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 피토헤마글루티닌과 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 세포내 신호, 예컨대 Ca²⁺ 방출을 자극하는 물질(예를 들어, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트 및/또는 이오노마이신)과 접촉한다. 대안적으로, 유도는 세포 표면에 제시된 TCR에 결합하는 펩타이드(예를 들어, NY-ESO-1 펩타이드)를 포함하는 항원을 포함할 수 있고, 이로써 항원 반응성과 관련하여 농후화된 세포 집단(예를 들어, 단일클론)을 제공한다. 항원은 펩타이드와의 복합체에서 MHC 분자(예를 들어, HLA 분자)를 추가로 포함할 수 있다. 항원은 막에 결합되거나 표면에 제시된 가용성 형태로 존재할 수 있다. 상기에 기재된 바와 같은 물질은 임의의 조합으로 사용될 수 있고, 동시에 또는 순차적으로 효과기 세포 또는 이의 전구체와 접촉할 수 있다. 접촉은 종결될 수 있는 한편, 세포는 증가된 생존능력, 증식, 및/또는 활성의 상태에 있을 수 있다. 연장된 시간 기간에 걸친 T 세포의 지속된 증식은 원래의 T 세포 집단에 비해 세포의 수의 다중 배수 증가를 생성할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 활성화는 최적 생물학적 활성 및 생존을 위해 T 세포의 컨디셔닝을 허용하는 생물에너지 연료 소스의 제공을 통해 대사 적합성을 촉진하도록 수행될 수 있다.

[0239] 소정의 실시형태에서, 포유류 세포(예를 들어, 림프구)는 세포로 도입된 전이유전자로부터 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하고, 세포 표면에 TCR을 제시한다. TCR은 세포 표면에 구성적으로 디스플레이될 수 있다. 대안적으로, 세포는 TCR의 조건적 발현 및/또는 디스플레이를 할 수 있다. 예를 들어, TCR의 발현 또는 디스플레이는 외인성 자극 또는 세포 분화에 의해 유도될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 TCR α 사슬 및/또는 β 사슬, 또는 이의 단편(예를 들어, V α , V β , CDR3 α 및/또는 CDR3 β)을 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 외인성 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)에 작동 가능하게 연결된다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는, (예를 들어, 벡터에 의해 도입된) 네이티브 게놈 유전좌위에 서가 아닌, 내인성 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)에 작동 가능하게 연결된다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는, (예를 들어, 네이티브 게놈 유전좌위로 전이유전자를 삽입함으로써) 네이티브 게놈 유전좌위에서, 내인성 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)에 작동 가능하게 연결된다.

- [0240] 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 숙주 세포 게놈으로 통합된 DNA이고, 여기서 통합은 부위 특이적 통합(예를 들어, 상동성 재조합) 또는 DNA의 랜덤 삽입을 통해 발생한다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 (예를 들어, 비통합 바이러스 게놈으로서 또는 에피솜 DNA로서 유지된) 숙주 세포 게놈으로 통합되지 않은 DNA이다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하도록 전사 및/또는 번역될 수 있는 폴리뉴클레오타이드(DNA, RNA, 변형된 DNA 및 변형된 RNA(이들로 제한되지는 않음)를 포함)이다. 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 5' 말단에서 캡 및/또는 3' 말단에서 poly(A) 꼬리를 갖는 RNA이고, 여기서 캡 및 poly(A) 꼬리는 세포에서 리보솜 결합, 번역의 개시 및 RNA의 안정성을 조정할 수 있다.
- [0241] 소정의 실시형태에서, 전이유전자는 제1 서열 및 제2 서열을 포함하고, 제1 서열은 TCR α 사슬 또는 이의 단편(예를 들어, V α 또는 CDR3 α)을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하고, 제2 서열은 TCR β 사슬 또는 이의 단편(예를 들어, V β 또는 CDR3 β)을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 제1 서열 및 제2 서열은 각각 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)에 작동 가능하게 연결된다. 소정의 실시형태에서, 제1 서열 및 제2 서열은 상이한 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA, RNA, 변형된 DNA 또는 변형된 RNA) 분자에 있다. 소정의 실시형태에서, 제1 서열 및 제2 서열은 2개의 별개의 폴리펩타이드(예를 들어, 내부 리보솜 진입 부위(internal ribosome entry site: IRES), 자가 절단 펩타이드(예를 들어, 2A 펩타이드), 또는 세포내 또는 세포의 프로테아제에 의해 인식된 펩타이드 서열)의 제조를 촉진하는 링커 서열에 의해 작동 가능하게 연결된다. 소정의 실시형태에서, 제1 서열 및 제2 서열은 독립적으로 전사 및/또는 번역될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제1 서열 및 제2 서열은 각각 숙주 세포 게놈으로 통합된다. 소정의 실시형태에서, 제1 서열 및 제2 서열은 각각 숙주 세포 게놈의 상이한 영역으로 통합된다.
- [0242] 대안적으로, 소정의 실시형태에서, 세포는 TCR을 발현하지 않지만, 대신에 TCR은 화학 수단에 의해 또는 세포 표면 항원에 대한 TCR의 결합에 의해 세포의 표면 밖에서 부착된다. 따라서, 소정의 실시형태에서, TCR은 세포 표면 항원에 결합하는 결합 모이어티에 연결된다. 결합 모이어티의 임의의 유형은 본 명세서에 개시된 TCR에(공유로 또는 비공유로) 연결될 수 있다. 소정의 실시형태에서, TCR은 세포(예를 들어, 림프구)의 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에(화학적으로 또는 유전적으로) 융합된다.
- [0243] 소정의 실시형태에서, 세포는 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 다합체화(예를 들어, 이합체화 또는 올리고머화) 영역 및 세포사 유도 영역을 포함하는 키메라 폴리펩타이드이고, 여기서 세포사 유도 영역은 다합체화에 의해 활성화된다. 소정의 실시형태에서, 세포사 유도 영역은 프로테아제 활성을 갖는 카스파제(예를 들어, 카스파제-9)의 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 세포사 유도 영역은 전장 인간 카스파제-9 폴리펩타이드를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 세포사 유도 영역은 절두된 인간 카스파제-9 폴리펩타이드(예를 들어, 여기서, 카스파제-9의 CARD 도메인은 결실됨)를 포함한다.
- [0244] 소정의 실시형태에서, 세포는 T 세포 활성화를 유도할 수 있는 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 예를 들어 PCT 공보 WO 제2015/123527호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 바대로 유도성 키메라 자극 분자이다. 소정의 실시형태에서, 폴리펩타이드는 다합체화(예를 들어, 이합체화 또는 올리고머화) 영역을 포함하고, 여기서 폴리펩타이드는 다합체화 시 T 세포 활성화를 유도한다.
- [0245] 예를 들어, 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드 또는 T 세포 활성화를 유도할 수 있는 폴리펩타이드에 존재하는 다합체화 영역은 리간드(예를 들어, 합성 리간드)에 결합 시 다합체화하는 리간드 결합 도메인을 포함할 수 있다. 리간드는 2개 이상의 결합 자리를 가질 수 있고, 각각의 결합 자리는 키메라 폴리펩타이드의 리간드 결합 도메인에 결합할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 리간드는 2개의 결합 자리를 갖고, 키메라 폴리펩타이드의 이합체화를 유도할 수 있다. 다양한 합성 리간드 및 상응하는 리간드 결합 도메인을 사용할 수 있다. 예를 들어, 다합체(예를 들어, 이합체) FK506은 FK506 결합 단백질(FKBP; 예를 들어, FKBP12 또는 이의 변이체)을 다합체화하도록 사용될 수 있고; 다합체(예를 들어, 이합체) 사이클로스포린 A는 사이클로필린 수용체를 다합체화하도록 사용될 수 있고; 다합체(예를 들어, 이합체) 에스트로젠은 에스트로젠 수용체를 다합체화하도록 사용될 수 있고; 다합체(예를 들어, 이합체) 글루코코르티코이드는 글루코코르티코이드 수용체를 다합체화하도록 사용될 수 있고; 다합체(예를 들어, 이합체) 테트라사이클린은 테트라사이클린 수용체를 다합체화하도록 사용될 수 있고; 다합체(예를 들어, 이합체) 비타민 D는 비타민 D 수용체를 다합체화하도록 사용될 수 있다. 리간드 결합 도메인은 작제물의 성질 및 리간드의 선택에 따라 세포막에 내부 또는 외부일 수 있다. 리간드 및 상응하는 리

간드 결합 도메인의 비제한적인 예는 미국 특허 제9,089,520호; 문헌[Kopytek, S. J., et al., *Chemistry & Biology* 7:313-321 (2000); Gestwicki, J. E., et al., *Combinatorial Chem. & High Throughput Screening* 10:667-675 (2007); Clackson T *Chem Biol Drug Des* 67:440-2 (2006); 및 Schreiber, et al., *Chemical Biology From Small Molecules 내지 Systems Biology and Drug Design* (Wiley, 2007)](이의 내용은 본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0246] 소정의 실시형태에서, 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드는 FKBP12 폴리펩타이드 및 전장 또는 절두된 카스파제-9(예를 들어, 인간 카스파제-9)를 포함하는 키메라 폴리펩타이드이다. 소정의 실시형태에서, FKBP12 폴리펩타이드는 36번 위치에서 발린을 포함한다. 소정의 실시형태에서, FKBP12 폴리펩타이드는 서열 번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, FKBP12 다합체화를 유도할 수 있는 리간드는 AP1903(CAS 등록 번호: 195514-63-7; 분자 화학식: C78H98N4O20; 분자량: 1411.65)이다. 소정의 실시형태에서, 리간드는 AP20187 또는 AP20187 유사체(예를 들어, AP1510)이다. 소정의 실시형태에서, 카스파제-9 폴리펩타이드는 서열 번호 24에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

표 6

FKBP12 및 카스파제-9 서열.

| 서열 번호 | 설명 | 아미노산 서열 |
|-------|--------|--|
| 23 | FKBP12 | GVQVETISPGDGRITFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSRRDR NKPFKFM LGKQEVIRGWEEGVAQMSVGRRAKL TISPDYAYGA TGHPGIIPPHATLVFDVELLKE |
| 24 | 카스파제-9 | GFGDVGALLESIRGNADLAYILSMPECGHCLINNVNFCRESGLR TRTGSNIDCEKLRFRFSSLHFMVEVKGDLTAKKMLALLELAQ QDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPGA VYGTGCPVSVKIV NIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKDHGFVASTSPEDESPG SNPEPDATPFQEGRLTFDQLDAISSLPTSDIFVSYSTFGFVSWR DPKSGS WYVETLDDIFEQWAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYK QMPGCFNFLRKKLFFKTS |

[0247] 소정의 실시형태에서, 세포사를 유도할 수 있는 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)에 작동 가능하게 연결된다. 폴리뉴클레오타이드는 숙주 세포 게놈으로 통합될 수 있다. 대안적으로, 폴리뉴클레오타이드는 비통합 바이러스 게놈으로서 또는 에피솜 DNA로서 유지될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 2개의 별개의 폴리펩타이드(예를 들어, 내부 리보솜 진입 부위(IRES), 자가 절단 펩타이드(예를 들어, 2A 펩타이드), 또는 세포내 또는 세포외 프로테아제에 의해 인식된 펩타이드 서열)의 제조를 수월하게 하는 링커 서열에 의해 TCR을 암호화하는 제1 서열 및/또는 제2 서열에 작동 가능하게 연결된다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 제1 서열 및/또는 제2 서열과 독립적으로 전사 및/또는 번역된다.

[0249] 소정의 실시형태에서, 세포는 용액에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 세포는 약 -80℃ 이하에서(예를 들어, 액체 질소 저장 탱크에서) 저온보존된다. 저온보존의 방법은 예를 들어 미국 특허 제5,580,714호 및 제6,740,484호(본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 바대로 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 저온보존된 세포는 해동에 의해 회수될 수 있고, 상기에 기재된 바와 같은 TCR의 임의의 단리, 정제, 농후화, 자극 및 디스플레이는 저온보존 전에 또는 회수 후에 수행될 수 있다.

[0250] 5.4 사용 방법

[0251] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포(예를 들어, 비상동성 및/또는 재조합 핵산을 포함하는 세포), 또는 약제학적 조성물을 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. NY-ESO-1 펩타이드에 대한 TCR의 표적화로부터 이익을 얻을 대상체에서의 임의의 질환 또는 장애는 본 명세서에 개시된 TCR을 사용하여 치료될 수 있다. 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 및 약제학적 조성물은 NY-ESO-1 펩타이드(예를 들어, NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체)를 디스플레이하는 종양에 면역력을 유도하는 데 특히 유용하고, 따라서 NY-ESO-1 양성 암을 갖는 대상체에 대한 면역치료로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 NY-ESO-1 펩타이드에 반응하여 세포 매개된 면역력을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 TCR, 폴리뉴클레오타이드

드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0252] 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 세포 또는 이의 집단을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 세포는 세포 표면에 본 명세서에 개시된 바와 같은 TCR을 구성적으로 디스플레이하도록 조작된다. 소정의 실시형태에서, 세포는 유도 사건에 반응하여 세포 표면에 본 명세서에 개시된 바와 같은 TCR을 조건적으로 디스플레이하도록 조작된다. 이 유도 사건은 세포의 투여 전에, 이것과 동시에 또는 이것 후에 투여되는 외인성 물질에 의한 자극일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 유도 사건은 대상체에서 세포, 조직 또는 병변에 의한 자극일 수 있다.

[0253] 소정의 실시형태에서, 세포는 리간드 결합 다합체화(예를 들어, 이합체화 또는 올리고머화) 영역 및 세포사 유도 영역을 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함하고, 상기 방법은 다합체화 영역의 리간드를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 FKBP12 폴리펩타이드 및 카스파제-9(예를 들어, 인간 카스파제-9) 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 방법은 FKBP12 리간드(예를 들어, AP1903)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, FKBP12 리간드는 질환의 개선의 표시(예를 들어, 암의 수축, 암 마커의 감소, 및/또는 암 증상의 개선)를 관찰한 후 또는 견디기 힘든 부작용(예를 들어, 높은 수준의 염증성 사이토카인, 및/또는 숙주에 의한 투여된 세포의 거부)을 확인한 후 투여된다.

[0254] 상기에 개시된 바대로, 대상체에게 투여되는 세포는 자가유래 또는 동종이계일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 자가유래 세포는 암 치료 이후에 직접적으로 환자로부터 획득된다. 이와 관련하여, 소정의 암 치료 이후에, 면역계를 손상시키는 약물에 의한 특정한 치료에서, 치료 직후에 환자가 치료로부터 보통 회수할 때의 기간 동안, 획득된 T 세포의 품질은 생체의 증식하는 이의 능력에 대해 최적이거나 개선될 수 있다고 관찰된다. 마찬가지로, 본 명세서에 기재된 방법을 이용한 생체의 조작 이후에, 이 세포는 증대된 생착 및 생체내 증식을 위해 바람직한 상태에 있을 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 세포는 이 회수 단계 동안 혈액, 골수, 림프절, 흉선, 또는 또 다른 조직 또는 체액 또는 성분채집술 생성물로부터 수집된다. 추가로, 소정의 양태에서, 동원 및 컨디셔닝 섭생은 대상체에서 컨디션을 생성하도록 이용될 수 있고, 여기서 특정한 세포 유형의 재증식, 재순환, 재생 및/또는 증식은 특히 치료 이후에 한정된 시간 윈도우 동안 선호된다. 동원 물질은 CXCL12-상호작용 헤파리노이드, GM-CSF, G-CSF(예를 들어, 비변형된, 글라이코실화된 또는 PEG화된), IL-2(예를 들어, 비변형된, 글라이코실화된 또는 PEG화된), CXCR4 길항제(예를 들어, 플렉릭사포르), 인테그린 $\alpha 4 \beta 1$ 길항제(예를 들어, BI05192), 사이클로포스파마이드, 5-플루오로유라실, 시스플라틴, 에토포사이드, 이포스파마이드, 사이타라빈, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0255] 사용된 세포의 수는 세포의 수명, 사용되는 프로토콜(예를 들어, 투여의 수), 증식하는 세포의 능력, 재조합 자체물의 안정성 등을 포함하는 다수의 상황에 따라 달라질 것이다. 소정의 실시형태에서, 세포는 관심 대상의 부위에 또는 그 근처에 일반적으로 주사되는 분산액으로서 적용된다. 세포는 임의의 생리학적으로 허용 가능한 매질 중에 투여될 수 있다.

[0256] 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물에 의해 치료될 수 있는 암은 NY-ESO-1을 발현하는 임의의 종양일 수 있다. NY-ESO-1을 발현하는 종양의 예는 예를 들어 상기 Jager 등의 문헌에 개시되어 있다. 또한, 상기 Chen 등의 문헌, 문헌[Stockert, et al., J. Exp. Med. 187:1349 (1998); Wang, et al, J. Immunol 161:3598-3606 (1998); Jungbluth, et al. Int. J. Cancer 92:856-860(2001); Jungbluth, et al, hit. J. Cancer 94:252-256(2001); Gnjatic, S. et al (2004) Ado Cancer Res 95: 1-30]; WO 제2004078776호; WO 제2013177247호; WO 제2014160030호; 및 WO 제2010106431호(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0257] 소정의 실시형태에서, 암은 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 포상 횡문근육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 담낭 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구가의 암, 음문의 암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수종(예를 들어, 만성 골수성 암), 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장 유암종, 호지킨 림프종, 후두인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암), 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 인두암, 비호지킨 림프종, 난소암, 췌장암, 배막, 장막 및 장간막 암, 후두암, 전립선암, 직장암, 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종(RCC)), 위암, 소장암, 연조직암, 위암, 암종, 육종(예를 들어, 활막 육종, 횡문근육종), 고환암, 갑상선암, 두경부암, 자궁암 및 방광암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 흑색종, 유방암, 폐암, 전립선암, 갑상선암, 난소암 또는 활막 육종이다.

일 실시형태에서, 암은 활막 육종 또는 지방육종(예를 들어, 점액모양/원형 세포 지방육종)이다. 소정의 실시형태에서, 암은 다발성 골수종, 활막 육종, 지방육종, 신장 세포 암종, 자궁경부암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0258] 소정의 실시형태에서, 이 방법은 추가적인 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 치료제는 화학치료제, 방사선치료제 또는 관문 표적화제이다. 소정의 실시형태에서, 화학치료제는 저메틸화제(예를 들어, 아자시티딘)이다. 소정의 실시형태에서, 관문 표적화제는 길항제 항-CTLA-4 항체, 길항제 항-PD-L1 항체, 길항제 항-PD-L2 항체, 길항제 항-PD-1 항체, 길항제 항-TIM-3 항체, 길항제 항-LAG-3 항체, 길항제 항-CEACAM1 항체, 효능제 항-GITR 항체 및 효능제 항-OX40 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0259] 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 본 명세서에 개시된 방법에서 사용된다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 BMS-936558 또는 MDX1106으로도 공지된 니볼루맙이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Merck & Co에 의해 개발된 램브롤리주맙 또는 MK-3475로도 공지된 펌브롤리주맙이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 CureTech에 의해 개발된 CT-011로도 공지된 피달리주맙이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Medimmune에 의해 개발된 AMP-514로도 공지된 MEDI0680이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Novartis Pharmaceuticals에 의해 개발된 PDR001이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Regeneron Pharmaceuticals에 의해 개발된 REGN2810이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Pfizer에 의해 개발된 PF-06801591이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BeiGene에 의해 개발된 PF-06801591이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 AnaptysBio 및 Tesaro에 의해 개발된 TSR-042이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 Hengrui에 의해 개발된 SHR-1210이다.

[0260] 본 명세서에 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-PD-1 항체의 추가의 비제한적인 예는 하기 특허 및 특허 출원(모든 목적을 위해 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 개시된다: 미국 특허 제6,808,710호; 미국 특허 제7,332,582호; 미국 특허 제7,488,802호; 미국 특허 제8,008,449호; 미국 특허 제8,114,845호; 미국 특허 제8,168,757호; 미국 특허 제8,354,509호; 미국 특허 제8,686,119호; 미국 특허 제8,735,553호; 미국 특허 제8,747,847호; 미국 특허 제8,779,105호; 미국 특허 제8,927,697호; 미국 특허 제8,993,731호; 미국 특허 제9,102,727호; 미국 특허 제9,205,148호; 미국 공보 US 제2013/0202623호 A1; 미국 공보 US 제2013/0291136호 A1; 미국 공보 US 제2014/0044738호 A1; 미국 공보 US 제2014/0356363호 A1; 미국 공보 US 제2016/0075783호 A1; 및 PCT 공보 WO 제2013/033091호 A1; PCT 공보 WO 제2015/036394호 A1; PCT 공보 WO 제2014/179664호 A2; PCT 공보 WO 제2014/209804호 A1; PCT 공보 WO 제2014/206107호 A1; PCT 공보 WO 제2015/058573호 A1; PCT 공보 WO 제2015/085847호 A1; PCT 공보 WO 제2015/200119호 A1; PCT 공보 WO 제2016/015685호 A1; 및 PCT 공보 WO 제2016/020856호 A1.

[0261] 소정의 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 본 명세서에 개시된 방법에서 사용된다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 Genentech에 의해 개발된 아테졸리주맙이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 AstraZeneca, Celgene 및 Medimmune에 의해 개발된 두르발루맙이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 Merck Serono 및 Pfizer에 의해 개발된 MSB0010718C로도 공지된 아벨루맙이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 Bristol-Myers Squibb에 의해 개발된 MDX-1105이다. 소정의 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 Amplimmune 및 GSK에 의해 개발된 AMP-224이다.

[0262] 본 명세서에 개시된 치료 방법에서 사용될 수 있는 항-PD-L1 항체의 비제한적인 예는 하기 특허 및 특허 출원(모든 목적을 위해 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 개시되어 있다: 미국 특허 제7,943,743호; 미국 특허 제8,168,179호; 미국 특허 제8,217,149호; 미국 특허 제8,552,154호; 미국 특허 제8,779,108호; 미국 특허 제8,981,063호; 미국 특허 제9,175,082호; 미국 공보 US 제2010/0203056호 A1; 미국 공보 US 제2003/0232323호 A1; 미국 공보 US 제2013/0323249호 A1; 미국 공보 US 제2014/0341917호 A1; 미국 공보 US 제2014/0044738호 A1; 미국 공보 US 제2015/0203580호 A1; 미국 공보 US 제2015/0225483호 A1; 미국 공보 US 제2015/0346208호 A1; 미국 공보 US 제2015/0355184호 A1; 및 PCT 공보 WO 제2014/100079호 A1; PCT 공보 WO 제2014/022758호 A1; PCT 공보 WO 제2014/055897호 A2; PCT 공보 WO 제2015/061668호 A1; PCT 공보 WO 제2015/109124호 A1; PCT 공보 WO 제2015/195163호 A1; PCT 공보 WO 제2016/000619호 A1; 및 PCT 공보 WO 제2016/030350호 A1.

[0263] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물은 면역조절 효소(들), 예컨대 IDO(인돌아민-(2,3)-다이옥시게나제) 및/또는 TDO(트립토판 2,3-다이옥시게나제)를 표적화하는 화합물과 조합되어 대상체에게 투여된다. 소정의 실시형태에서, 이러한 화합물은 에파카도스타트(Incyte Corp; 예를 들어 PCT 공보

WO 제2010/005958호(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨) 참조), F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics) 및 NLG919(NewLink Genetics)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 화합물은 에파카도스타트이다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 F001287이다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 인독시모드이다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 NLG919이다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물은 암을 치료하기 위한 IDO 저해제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 IDO 저해제는 약제학적 조성물의 고체 투여형, 예컨대 정제, 환제 또는 캡슐에 존재하고, 여기서 약제학적 조성물은 IDO 저해제 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 그러므로, 본 명세서에 기재된 바와 같은 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 IDO 저해제는 별개의 투여형으로서 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 세포 또는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고, IDO 저해제는 경구로 투여된다. 특정한 실시형태에서, 저해제는 에파카도스타트(Incycyte Corporation), F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), 인독시모드(NewLink Genetics) 및 NLG919(NewLink Genetics)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 에파카도스타트는 PCT 공보 WO 제2010/005958호(모든 목적을 위해 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 일 실시형태에서, 저해제는 에파카도스타트이다. 또 다른 실시형태에서, 저해제는 F001287이다. 또 다른 실시형태에서, 저해제는 인독시모드이다. 또 다른 실시형태에서, 저해제는 NLG919이다.

[0264] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물은 백신과 조합되어 대상체에게 투여된다. 백신은 예를 들어 펩타이드 백신, DNA 백신 또는 RNA 백신일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 백신은 열 쇼크 단백질 기반 종양 백신 또는 열 쇼크 단백질 기반 병원균 백신이다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물은 열 쇼크 단백질 기반 종양-백신과 조합되어 대상체에게 투여된다. 열 쇼크 단백질(HSP)은 모든 종에 걸쳐 편재하여 발견되는 고도로 보존된 단백질의 패밀리이다. 이의 발현은 열 쇼크 또는 독소에 대한 노출, 산화 스트레스 또는 글루코스 박탈을 포함하는 다른 스트레스 형태의 결과로서 훨씬 더 높은 수준으로 강력하게 유도될 수 있다. 5개의 패밀리가 분자량에 따라 분류된다: HSP-110, -90, -70, -60 및 -28. HSP는 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC), 예컨대 대식세포 및 수지상 세포(dendritic cell: DC)에서의 교차 제시 경로를 통해 면역원성 펩타이드를 전달하여서, T 세포 활성화를 발생시킨다. HSP는 종양 특이적 면역력을 유도할 수 있는 복합체를 형성하는 종양 연관된 항원 펩타이드의 샤페론 운반체로서 작용한다. 죽어가는 종양 세포로부터 방출 시, HSP-항원 복합체는 항원 제시 세포(APC)에 의해 흡수되고, 여기서 항원은 MHC 클래스 I 및 클래스 II 분자에 결합하는 펩타이드로 처리되어서, 항-종양 CD8+ 및 CD4+ T 세포를 활성화시킨다. 종양 조직으로부터 유래된 HSP 복합체에 의해 유발된 면역력은 각각의 대상체의 암에 의해 발현된 고유한 항원 펩타이드 레퍼토리에 특이적으로 지향된다.

[0265] 열 쇼크 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)는 항원 펩타이드와 비공유로 복합체화된 열 쇼크 단백질로 이루어진 단백질 펩타이드 복합체이다. HSPPC는 선천성 및 적응성 면역 반응 둘 다를 유발한다. 구체적인 실시형태에서, 항원 펩타이드(들)는 치료되는 암에 대한 항원성을 디스플레이한다. HSPPC는 막 수용체(주로 CD91)를 통한 APC에 의해 또는 틀형 수용체에 대한 결합에 의해 효율적으로 붙잡힌다. HSPPC 내재화는 APC의 기능적 성숙을 발생시키고, 케모카인 및 사이토카인 생성은 자연 살해 세포(NK), 단핵구, 및 Th1 및 Th-2 매개된 면역 반응을 활성화시킨다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법에서 사용된 HSPPC는 항원 펩타이드와 복합체화된 스트레스 단백질의 hsp60, hsp70 또는 hsp90 패밀리로부터 하나 이상의 열 쇼크 단백질을 포함한다. 소정의 실시형태에서, HSPPC는 hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, gp96, 칼레티쿨린, 또는 이들의 2개 이상의 조합을 포함한다.

[0266] 구체적인 실시형태에서, 열 쇼크 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC)는 재조합 항원 펩타이드와 복합체화된 재조합 열 쇼크 단백질(예를 들어, hsp70 또는 hsc70) 또는 이의 펩타이드 결합 도메인을 포함한다. 재조합 열 쇼크 단백질은 문헌[Dworniczak and Mirault, Nucleic Acids Res. 15:5181-5197 (1987)] 및 GenBank 수탁 번호 P11142 및/또는 Y00371(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 바대로 예를 들어 인간 hsc70 서열을 사용하여 재조합 DNA 기법에 의해 제조될 수 있다. 소정의 실시형태에서, Hsp70 서열은 문헌[Hunt and Morimoto Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82 (19), 6455-6459 (1985)] 및 GenBank 수탁 번호 PODMV8 및/또는 M11717(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 항원 펩타이드는 당해 분야에 공지된 재조합 DNA 방법에 의해 또한 제조될 수 있다.

[0267] 소정의 실시형태에서, 항원 펩타이드는 변형된 아미노산을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 변형된 아미노산은 번역 후 변형을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 변형된 아미노산은 번역 후 변형의 모방체를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민에서 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys 또는 His

이다. 소정의 실시형태에서, 변형된 아미노산은 측쇄 하이드록실 또는 아민에서 인산화된 Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys 또는 His 아미노산의 모방체이다.

- [0268] 구체적 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물은 암을 치료하기 위해 열 쇼크 단백질 펩타이드 복합체(HSPPC), 예를 들어 열 쇼크 단백질 펩타이드 복합체-96(HSPPC-96)과 조합되어 대상체에게 투여된다. HSPPC-96은 항원 펩타이드와 복합체화된 gp96인 96kDa 열 쇼크 단백질(Hsp)을 포함한다. HSPPC-96은 대상체의 종양으로부터 제조된 암 면역치료이고, 암의 항원 "지문"을 함유한다. 소정의 실시형태에서, 이 지문은, 오직 특정한 대상체의 특정한 암 세포 및 백신의 주사가 특정한 암 지문을 갖는 임의의 세포를 인식하고 공격하도록 대상체의 면역계를 자극하도록 의도된다는 점에서, 존재하는 고유한 항원을 함유한다.
- [0269] 소정의 실시형태에서, HSPPC, 예를 들어 HSPPC-96은 대상체의 종양 조직으로부터 제조된다. 구체적 실시형태에서, HSPPC(예를 들어, HSPPC-96)는 치료되는 암의 유형의 종양 또는 이의 전이로부터 제조된다. 또 다른 구체적 실시형태에서, HSPPC(예를 들어, HSPPC-96)는 치료되는 대상체에 자가유래이다. 소정의 실시형태에서, 종양 조직은 비괴사성 종양 조직이다. 소정의 실시형태에서, 적어도 1그램(예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9 또는 적어도 10그램)의 비괴사성 종양 조직은 백신 접생을 제조하도록 사용된다. 소정의 실시형태에서, 수술 절제 후, 비괴사성 종양 조직은 백신 조제에서 사용하기 전에 동결된다. 몇몇 실시형태에서, HSPPC, 예를 들어 HSPPC-96는 정제 기법에 의해 종양 조직으로부터 단리되고, 여과되고, 주사용 백신을 위해 준비된다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 HSPPC, 예를 들어 HSPCC-96의 6 내지 12 용량이 투여된다. 이러한 실시형태에서, HSPPC, 예를 들어 HSPPC-96, 용량은 처음의 4 용량에 대해 주마다 및 이후 2 내지 8 추가적인 용량에 대해 2주마다 투여될 수 있다.
- [0270] 본 명세서에 기재된 방법에 따라 사용될 수 있는 HSPPC의 추가의 예는 하기 특허 및 특허 출원(본 명세서에서 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함됨)에 개시되어 있다, 미국 특허 제6,391,306호, 제6,383,492호, 제6,403,095호, 제6,410,026호, 제6,436,404호, 제6,447,780호, 제6,447,781호 및 제6,610,659호.
- [0271] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 세포 또는 약제학적 조성물은 애주번트와 조합되어 대상체에게 투여된다. 다양한 애주번트는 치료 맥락에 따라 사용될 수 있다. 적절한 애주번트의 비제한적인 예는 완전 프로인트 애주번트(CFA), 불완전 프로인트 애주번트(IFA), 몬타나이드 ISA(불완전 Seppic 애주번트), Ribi 애주번트 시스템(RAS), Titer Max, 무라밀 펩타이드, Syntex Adjuvant Formulation(SAF), 명반(알루미늄 하이드록사이드 및/또는 알루미늄 포스페이트), 알루미늄 염 애주번트, Gerbu(등록상표) 애주번트, 나이트로셀룰로스 흡수된 항원, 캡슐화된 또는 포획된 항원, 3-데-O-아크릴화 모노포스포릴 지질 A(3-D-MPL), 면역자극 올리고뉴클레오타이드, 돌형 수용체(TLR) 리간드, 만난 결합 백틴(MBL) 리간드, STING 효능제, 면역 자극 복합체, 예컨대 사포닌, Quil A, QS-21, QS-7, ISCO 매트릭스 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 애주번트는 CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이중 가닥 RNA 분자, 예컨대 poly(A) 및 poly(U)를 포함한다. 상기 애주번트의 조합은 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,645,495호; 제7,029,678호; 및 제7,858,589호(이들은 모두 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 사용된 애주번트는 QS-21 STIMULON이다.
- [0272] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 종양 미세환경(TME)-컨디셔닝제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 소정의 실시형태에서, TME-컨디셔닝제는 사이토카인(예를 들어, 인터류킨-2, 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- γ , 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원14(TNFSF14))이다. 소정의 실시형태에서, 사이토카인은 케모카인(예를 들어, (C-C 모티프) 리간드 21(CCL21) 및 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10))이다. 소정의 실시형태에서, TME-컨디셔닝제는 패턴 인식 수용체(PRR)의 효능제이다. 소정의 실시형태에서, 효능제는 TLR9의 합성 효능제(예를 들어, CpG)이다. 소정의 실시형태에서, 효능제는 STING의 합성 효능제(예를 들어, cGAMP)이다.
- [0273] TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물 및 추가적인 치료제(예를 들어, 화학치료제, 방사선치료제, 관문 표적화제, IDO 저해제, 백신, 애주번트, 및/또는 TME-컨디셔닝제)는 별개의 투여형으로서 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 비경구로 투여되고, IDO 저해제는 경구로 투여된다.
- [0274] 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 백터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 다양한 경로에 의해 대상체에게 전달될 수 있다. 이것은 비경구, 비강내, 기관내, 경구, 피내, 국소, 근육내, 복강내, 피부경유, 정맥내, 종양내, 결막, 척추강내 및 피하 경로를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 폐 투여는 예를 들어 흡입기 또는 분무기의 사용, 및 스프레이로서 사용하기 위한 에어로졸제에 의한 제제화에 의해 또한 이용될 수 있다

다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 정맥내로 전달된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 피하로 전달된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 종양내로 전달된다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물은 종양 배수 림프절로 전달된다.

- [0275] 병태의 치료 및/또는 예방에서 효과적인 TCR, 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 조작된 세포 또는 약제학적 조성물의 양은 질환의 성질에 따라 달라질 것이고, 표준 임상 기법에 의해 결정될 수 있다.
- [0276] 조성물에서 사용되는 정확한 용량은 투여 경로 및 감염 또는 이것에 의해 생긴 질환의 중증도에 따라 또한 달라질 것이고, 의사의 판단 및 각각의 대상체의 상황에 따라 결정되어야 한다. 예를 들어, 유효 용량은 투여의 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태(연령, 체중 및 건강 포함), 환자가 인간 또는 동물인지, 투여되는 다른 약제 또는 치료가 예방학적 또는 치료학적인지에 따라 또한 변할 수 있다. 보통, 환자는 인간이지만, 형질전환 포유류를 포함하는 비인간 포유류는 또한 치료될 수 있다. 치료 투약량은 안전성 및 효율을 최적화하도록 최적으로 적정된다.
- [0277] 본 명세서에 기재된 TCR은 면역검정, 예컨대 효소 연결 면역흡착 검정(ELISA), 면역침전 또는 웨스턴 블로팅을 포함하는 당업자에게 공지된 고전적인 면역조직학적 방법을 이용하여 생물학적 샘플에서 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체의 수준 및/또는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 디스플레이하는 세포의 수를 평가하도록 또한 사용될 수 있다. 적합한 TCR 검정 표지는 당해 분야에 공지되어 있고, 효소 표지, 예컨대, 글루코스 산화효소; 방사성 동위원소, 예컨대 요오드(¹²⁵I, ¹²¹I), 탄소(¹⁴C), 황(³⁵S), 삼중수소(³H), 인듐(¹²¹In) 및 테크네튬(⁹⁹Tc); 발광성 표지, 예컨대 루미놀; 및 형광성 표지, 예컨대 플루오레세인 및 로다민 및 비오틴을 포함한다. 이러한 표지는 본 명세서에 기재된 TCR을 표지하도록 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 기재된 TCR을 인식하는 분자는 생물학적 샘플에서 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체 및/또는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 디스플레이하는 세포의 수를 검출하도록 표지되고 본 명세서에 기재된 TCR과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0278] NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체의 수준에 대한 평가는 제1 생물학적 샘플에서 직접적으로 (예를 들어, 절대 단백질 수준을 결정하거나 예측함으로써) 또는 상대적으로(예를 들어, 제2 생물학적 샘플에서 질환 연관된 단백질 수준과 비교함으로써) NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체의 수준을 정성적으로 또는 정량적으로 측정하거나 예측하는 것을 포함하도록 의도된다. 제1 생물학적 샘플에서 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체의 수준은 측정되거나 예측되고, 표준 수준과 비교될 수 있고, 표준은 질환을 갖지 않는 개체로부터 얻은 제2 생물학적 샘플로부터 취해지거나, 질환을 갖지 않는 개체의 집단으로부터의 수준을 평균함으로써 결정된다. 당해 분야에서 이해되는 것처럼, "표준" 수준이 알려지면, 이것은 비교를 위해 표준으로서 반복해서 사용될 수 있다.
- [0279] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "생물학적 샘플"은 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 잠재적으로 디스플레이하는 대상체, 세포주, 조직 또는 세포의 다른 소스로부터 얻은 임의의 생물학적 샘플을 의미한다. 동물(예를 들어, 인간)로부터 조직 생검 및 체액을 얻는 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 생물학적 샘플은 말초 단핵 혈액 세포를 포함한다.
- [0280] 본 명세서에 기재된 TCR은 당업자에 대한 널리 공지된 시험관내 및 생체내 분야 및 표준을 포함하는 예후적, 진단학적, 모니터링 및 스크리닝 분야에 대해 그리고 본 설명에 기초하여 사용될 수 있다. 시험관내 평가 및 면역계 상태 및/또는 면역 반응의 평가를 위한 예후적, 진단학적, 모니터링 및 스크리닝 검정 및 키트는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 디스플레이하는 세포와 연관된 장애(예를 들어, NY-ESO-1 양성 암)를 갖거나 갖는 것으로 의심되는 것으로 알려진 것을 포함하여 환자 샘플을 평가하도록 예측, 진단 및 모니터링되도록 사용될 수 있다. 생체내 분야는 지시된 세포 치료 및 면역계 조정 및 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 디스플레이하는 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, NY-ESO-1 양성 암)의 방사성 영상화를 포함한다.
- [0281] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 생검 샘플의 면역조직화학에서 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체 및/또는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 디스플레이하는 세포의 수를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR은 검출 가능한 또는 기능적 표지를 보유할 수 있다. 형광 표지를 사용할 때, 당해 분야에 공지된 현재 구입 가능한 현미경검사 및 형광 활성화 세포 분류기 분석(FACS)

또는 방법 둘 다의 조합은 특이적 결합 구성원을 확인하고 정량화하도록 이용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR은 형광 표지를 보유할 수 있다. 예시적인 형광 표지는 예를 들어 반응성 및 접합된 프로브, 예를 들어 아미노쿠마린, 플루오레세인 및 Texas red, Alexa Fluor 염료, Cy 염료 및 DyLight 염료를 포함한다. 본 명세서에 기재된 TCR은 방사성 표지, 예컨대 동위원소 ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{51}Cr , ^{57}Co , ^{58}Co , ^{59}Fe , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{117}Lu , ^{121}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{198}Au , ^{211}At , ^{213}Bi , ^{225}Ac 및 ^{186}Re 를 보유할 수 있다. 방사성 표지가 사용될 때, 당해 분야에 공지된 현재 구입 가능한 계수 절차는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 특이적 결합을 확인하고 정량화하도록 이용될 수 있다. 표지가 효소인 경우에, 검출은 당해 분야에 공지된 바와 같은 임의의 현재 이용되는 비색, 분광광도, 형광분광광도, 전류적정 또는 가스분석 기법에 의해 달성될 수 있다. 이것은 TCR과 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체 사이에 복합체의 형성을 허용하는 조건 하에 샘플 또는 대조군 샘플을 본 명세서에 기재된 TCR과 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. TCR과 펩타이드-MHC 복합체 사이에 형성된 임의의 복합체는 검출되고 샘플 및 대조군에서 비교된다. NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 대한 본 명세서에 기재된 TCR의 특이적 결합의 견지에서, TCR은 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체를 디스플레이하는 세포를 검출하도록 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR은 면역친화도 정제를 통해 이러한 복합체 또는 세포를 정제하도록 또한 사용될 수 있다. 예를 들어 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체 또는 펩타이드-MHC 복합체를 포함하는 복합체의 존재의 정도의 반정량적 또는 정량적 분석을 위해 시험 키트의 형태로 제조될 수 있는 검정 시스템이 본 명세서에 또한 포함된다. 시스템 또는 시험 키트는 표지된 성분, 예를 들어 표지된 TCR, 및 하나 이상의 추가적인 면역화학 시약을 포함할 수 있다.

[0282] **5.5 폴리뉴클레오타이드, 벡터 및 TCR을 제조하는 방법**

[0283] 또 다른 양태에서, 숙주 세포(예를 들어, 이 콜라이 및 포유류 세포)에서 재조합 발현을 위한, NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 본 명세서에 기재된 TCR(예를 들어, α 사슬, β 사슬, $V\alpha$ 도메인, 및/또는 $V\beta$ 도메인)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 벡터, 예를 들어 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 본 명세서에 제공된다. 숙주 세포, 예를 들어 포유류 세포에서의 효율적인 발현을 위해, 본 명세서에 제공된 임의의 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드, 및 이러한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 벡터, 예를 들어 발현 벡터가 본 명세서에 제공된다.

[0284] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "단리된" 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 소스(예를 들어, 마우스 또는 인간)에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 것이다. 더구나, "단리된" 핵산 분자, 예컨대 cDNA 분자는 재조합 기법에 의해 제조될 때 다른 세포 재료 또는 배양 배지가 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성될 때 화학 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 언어 "실질적으로 없다"는 다른 재료, 예를 들어 세포 재료, 배양 배지, 다른 핵산 분자, 화학 전구체, 및/또는 다른 화학물질의 약 15% 미만, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%(특히 약 10% 미만)를 갖는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산 분자의 조제를 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 핵산 분자(들)는 단리되거나 정제된다.

[0285] 특정한 양태에서, 상기에 기재된 TCR과 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드의 동일한 에피토프에 결합하는 TCR을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 펩타이드는 상기에 기재된 바와 같이 MHC와 복합체로 있다(예를 들어, HLA-A*0201). 소정의 실시형태에서, TCR은 생체내 동물 또는 포유류(예를 들어, 인간)의 TCR 생식선 레퍼토리 내에 자연에서 존재하지 않은 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 생체내 동물 또는 포유류(예를 들어, 인간)의 TCR 암호화 DNA 생식선 레퍼토리 내에 자연에서 존재하지 않은 서열을 포함한다.

[0286] 소정의 양태에서, 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 제공된다. 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 FR 및 CDR을 포함하는 α 사슬을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 표 1 참조) 또는 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 FR 및 CDR를 포함하는 β 사슬을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 표 1 참조)을 포함할 수 있다.

[0287] 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬을 암호화하는 제1 핵산 서열 및 β 사슬을 암호화하는 제2 핵산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 TCR의 $V\alpha$ 를 암호화하는 제1 핵산 서열 및 $V\beta$ 를 암호화하는 제2 핵산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태

에서, 제1 핵산 서열 및 제2 핵산 서열은 프레임내에 있다. 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열에 5' 또는 3'일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 제1 핵산 서열과 제2 핵산 서열 사이에 펩타이드 링커를 암호화하는 제3 핵산 서열을 추가로 포함하고, 여기서 제1 핵산 서열, 제2 핵산 서열 및 제3 핵산 서열은 프레임내에 있다. 링커는 임의의 단백질분해 절단 부위를 포함할 수 있다. 예시적인 단백질분해 절단 부위는 제한 없이 퓨린 절단 부위, (표 7에서의 서열 중 임의의 하나로부터 선택된) 2A 절단 부위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 링커는 퓨린 절단 부위(예를 들어, 서열 번호 132에 제시된 아미노산 서열을 포함) 및 2A 절단 부위(예를 들어, 서열 번호 33 또는 134에 제시된 아미노산 서열을 포함)를 포함한다.

[0288]

소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 5'로부터 3'로 제1 핵산 서열, 제3 핵산 서열 및 제2 핵산 서열을 포함하고, 여기서 제3 핵산 서열은 N 말단으로부터 C 말단으로 퓨린 절단 부위 및 2A 절단 부위를 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 5'로부터 3'로 제2 핵산 서열, 제3 핵산 서열 및 제1 핵산 서열을 포함하고, 여기서 제3 핵산 서열은 N 말단으로부터 C 말단으로 퓨린 절단 부위 및 2A 요소를 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 5'로부터 3'로 제1 핵산 서열, 제3 핵산 서열 및 제2 핵산 서열을 포함하고, 여기서 제3 핵산 서열은 2A 절단 부위를 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 5'로부터 3'로 제2 핵산 서열, 제3 핵산 서열 및 제1 핵산 서열을 포함하고, 여기서 제3 핵산 서열은 2A 요소를 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 5'로부터 3'로 제1 핵산 서열, 제3 핵산 서열 및 제2 핵산 서열을 포함하고, 여기서 제3 핵산 서열은 퓨린 절단 부위를 암호화한다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 표 8에 제공된 아미노산 서열 중 임의의 하나를 암호화한다. 퓨린 절단 부위는 일반적으로 RX_1X_2R 의 공통 서열(식 중, X_1 은 임의의 아미노산일 수 있고, X_2 는 K 또는 R임)(서열 번호 29)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, X_1 은 K 또는 R이다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 RAKR의 서열(서열 번호 30)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 RX_1X_2RS 의 공통 서열(식 중, X_1 은 임의의 아미노산일 수 있고, X_2 는 K 또는 R임)(서열 번호 131)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 RAKRS의 서열(서열 번호 132)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 RX_1X_2RS 의 공통 서열(식 중, X_1 은 K 또는 R이고, X_2 는 K 또는 R임)(서열 번호 133)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위는 제2 아르기닌 잔기 후 절단된다. 2A 절단 부위는 일반적으로 $X_1X_2EX_3NPGP$ 의 공통 서열(식 중, X_1 은 D 또는 G이고, X_2 는 V 또는 I이고, X_3 은 임의의 아미노산임)(서열 번호 32)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 C 말단 프롤린 잔기와 이전의 글라이신 잔기 사이에 절단된다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 서열 번호 33 내지 38, 130 및 134 내지 140으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다(표 7). 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 서열 번호 33에 제시된 아미노산 서열을 갖는 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) 절단 부위이다. 소정의 실시형태에서, 2A 절단 부위는 서열 번호 134에 제시된 아미노산 서열을 갖는 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) 절단 부위이다. 소정의 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 28을 암호화하는 핵산 서열을 포함한다.

표 7

예시적인 2A 절단 부위.

| 서열 번호 | 설명 | 아미노산 서열 |
|-------|-----------------------------------|---|
| 33 | 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) | ATNFSLLKQAGDVEENPGP |
| 34 | 토세아 아시그나 바이러스 2A 펩타이드(T2A) | EGRGSLITCGDVEENPGP |
| 35 | 말 비열 A 바이러스 2A 펩타이드(E2A) | QCTNYALLKLAGDVESNPGP |
| 36 | 구제역 바이러스 2A 펩타이드(F2A) | VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP |
| 37 | 세포질 다각체병 바이러스 2A 펩타이드(BmCPV 2A) | DVFRSNDLLKLCGDIESNPGP |
| 38 | 비, 모리 2A 펩타이드의 부름병 바이러스(BmIFV 2A) | TLTRAKIEDELIRAGIESNPGP |
| 130 | 이중 P2A-T2A 펩타이드 | ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSLITCGDVEENPGP |
| 134 | 돼지 테스코바이러스-1 2A(P2A) | GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP |
| 135 | 토세아 아시그나 바이러스 2A 펩타이드(T2A) | GSGEGRGSLITCGDVEENPGP |
| 136 | 말 비열 A 바이러스 2A 펩타이드(E2A) | GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP |
| 137 | 구제역 바이러스 2A 펩타이드(F2A) | GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP |
| 138 | 세포질 다각체병 바이러스 2A 펩타이드(BmCPV 2A) | GSGDVFRSNDLLKLCGDIESNPGP |
| 139 | 비, 모리 2A 펩타이드의 부름병 바이러스(BmIFV 2A) | GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP |
| 140 | 이중 P2A-T2A 펩타이드 | GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSGEGRGSLITCGDVEENPGP |

[0289]

표 8

예시적인 TCR 융합 단백질

| 예시적인 TCR 융합 포맷 | N 발단 리더 서열 최적화 존재(+) 또는 부재(-) 하의, 각각의 포맷에 대한, 예시적인 서열 번호 | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| | TCR 18168 | | TCR 0002 | | TCR 0014 | | TCR 0018 | | TCR 0022 | | TCR 0028 | | TCR 0038 | | TCR 0070 | |
| | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + | - | + |
| 알파-푸린-2A-베타 | 28 | N/A | 158 | N/A | 176 | N/A | 194 | N/A | 212 | N/A | 230 | N/A | 248 | N/A | 416 | N/A |
| 알파-푸린-2A-베타-GS | 141 | N/A | 159 | N/A | 177 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 알파-2A-베타 | 142 | N/A | 160 | N/A | 178 | N/A | 196 | N/A | 214 | N/A | 232 | N/A | 250 | N/A | 417 | N/A |
| 알파-2A-베타-GS | 143 | N/A | 161 | N/A | 179 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 베타-푸린-2A-알파 | 146 | 152 | 164 | 170 | 182 | 188 | 200 | 206 | 218 | 224 | 236 | 242 | 254 | 260 | 418 | 420 |
| 베타-푸린-2A-알파-GS | 147 | 153 | 165 | 171 | 183 | 189 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| 베타-2A-알파 | 148 | 154 | 166 | 172 | 184 | 190 | 202 | 208 | 220 | 226 | 238 | 244 | 256 | 262 | 419 | 421 |
| 베타-2A-알파-GS | 149 | 155 | 167 | 173 | 185 | 191 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |

[0290]

[0291]

예를 들어, 코돈/RNA 최적화, 비상동성 신호 서열에 의한 대체 및 mRNA 불안정성 요소의 제거에 의해 최적화된 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 본 명세서에 또한 제공된다. 코돈 변화를 도입하고/하거나 mRNA에서의 저해 영역을 제거함으로써 재조합 발현을 위한 TCR(예를 들어, α 사슬, β 사슬, Vα 도메인, 및/또는 Vβ 도메인)을 암호화하는 최적화된 핵산을 생성하는 방법은 따라서 예를 들어 미국 특허 제 5,965,726호; 제6,174,666호; 제6,291,664호; 제6,414,132호; 및 제6,794,498호에 기재된 최적화 방법을 채택함으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, RNA 내의 잠재적인 스플라이스 부위 및 불안정성 요소(예를 들어, A/T 또는 A/U 농후 요소)는 재조합 발현에 대한 RNA의 안정성을 증가시키기 위해 핵산 서열에 의해 암호화된 아미노산을 변경하지 않으면서 돌연변이될 수 있다. 변경은 예를 들어 동일한 아미노산에 대해 대안적인 코돈을 이용하여 유전자 코드의 축퇴성을 이용한다. 몇몇 실시형태에서, 보존적 돌연변이, 예를 들어 원래의 아미노산과 유사한 화학 구조 및 특성 및/또는 기능을 갖는 유사한 아미노산을 암호화하도록 하나 이상의 코돈을 변경하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 방법은 최적화되지 않은 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 TCR의 발현에 대해 적어도 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 또는 100배 또는 이것 초과로 TCR의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0292]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR(예를 들어, α 사슬, β 사슬, Vα 도메인 및/또는 Vβ 도메인)을 암호화하는 최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기재된 TCR(예를 들어, α 사슬, β 사슬, Vα 도메인, 및/또는 Vβ 도메인)을 암호화하는 비최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스(예를 들어, 상보성) 폴리뉴클레오타이드에 혼성화될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 비최적화된 폴리뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 높은 엄격성 조건 하에 혼성화한다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 최적화된 뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 비최적화된 뉴클레오타이드 서열의 안티센스 폴리뉴클레오타이드에 높은 엄격성, 중간 또는 더 낮은 엄격성 혼성화 조건 하에 혼성화한다. 혼성화 조건에 관한 정보는 기재되어 있고, 예를 들어 미국 특허 출원 공보 US 제2005/0048549호(예를 들어, 문단 72 내지 73)(본 명세서에 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0293]

폴리뉴클레오타이드는 얻어질 수 있고, 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열은 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정된다. 본 명세서에 기재된 TCR, 예를 들어 표 1 내지 표 4에 기재된 TCR, 및 이 TCR의 변형된 버전을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 널리 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있고, 즉 특정한 아미노산을 암호화하는 것으로 공지된 뉴클레오타이드 코돈은 TCR을 암호화하는 핵산을 생성하는 방식으로 어셈블링된다. TCR을 암호화하는 이러한 폴리뉴클레오타이드는(예를 들어, 문헌[Kutmeier G *et al.*, (1994), *BioTechniques* 17: 242-6]에 기재된 바대로) 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오타이드로부터 어셈블링될 수 있

고, 이는 간단히 TCR을 암호화하는 서열의 일부를 함유하는 증첩하는 올리고뉴클레오타이드의 합성, 이 올리고뉴클레오타이드의 어닐링 및 결합, 및 이후 PCR에 의한 결합된 올리고뉴클레오타이드의 증폭을 수반한다.

[0294] 대안적으로, 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 당해 분야에 널리 공지된 방법(예를 들어, PCR 및 다른 분자 클로닝 방법)을 이용하여 적합한 소스(예를 들어, T 림프구)로부터 핵산으로부터 생성될 수 있다. 예를 들어, 공지된 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화 가능한 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭은 관심 대상의 TCR을 발현하는 T 세포로부터 수득된 게놈 DNA를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하도록 사용될 수 있다. 이러한 PCR 증폭 방법은 TCR의 V α 도메인 및/또는 V β 도메인을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 수득하도록 사용될 수 있다. 증폭된 핵산은 예를 들어 키메라 및 인간화된 TCR을 생성하기 위해 숙주 세포에서의 발현 및 추가의 클로닝을 위해 벡터로 클로닝될 수 있다.

[0295] 특정한 TCR을 암호화하는 핵산을 함유하는 클론이 구입 가능하지 않지만, TCR 분자의 서열이 공지된 경우, TCR을 암호화하는 핵산은, 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화 가능한 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭에 의해 또는 예를 들어 TCR을 암호화하는 cDNA 라이브러리로부터의 cDNA 클론을 확인하기 위해 특정한 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여 클로닝함으로써, 적합한 소스(예를 들어, TCR cDNA 라이브러리, 또는 TCR을 발현하는 임의의 조직 또는 세포, 예컨대 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하도록 선택된 T 림프구)로부터 생성된 cDNA 라이브러리, 또는 이로부터 단리된 핵산, 예를 들어 poly A⁺ RNA)로부터 수득되거나 화학적으로 합성될 수 있다. 이후, PCR에 의해 생성된 증폭된 핵산은 당해 분야에 널리 공지된 임의의 방법을 이용하여 복제 가능한 클로닝 벡터로 클로닝될 수 있다.

[0296] 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 DNA는 예를 들어 TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬을 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써 종래의 절차를 이용하여 용이하게 단리되고 서열분석될 수 있다. T 림프구는 이러한 DNA의 소스로 작용할 수 있다. 단리되면, DNA는 발현 벡터에 배치될 수 있고, 이것은 이후 재조합 숙주 세포에서 TCR의 합성을 얻기 위해 숙주 세포, 예컨대 이, 콜라이 세포, 유인원 COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포(예를 들어, CHO GS System(상표명)(Lonza)로부터의 CHO 세포), 또는 달리 TCR 단백질을 생성하는 골수종 세포로 형질주입된다.

[0297] 전체 TCR을 생성하기 위해, V α 또는 V β 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위 및 제한 부위를 보호하기 위한 플랭킹 서열을 포함하는 PCR 프라이머는 예를 들어 개별 V α 또는 V β 뉴클레오타이드 서열의 클론, 또는 가요성 링커에 의해 부착된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일 사슬 TCR의 클론과 같은 클론으로 V α 또는 V β 서열을 증폭시키도록 사용될 수 있다. 당업자에게 공지된 클로닝 기법을 이용하여, PCR 증폭된 V α 도메인은 α 사슬 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 V β 도메인은 β 사슬 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있다. 소정의 실시형태에서, V α 또는 V β 도메인을 발현시키기 위한 벡터는 EF-1 α 촉진자, 분비 신호, 가변 영역에 대한 클로닝 부위, 불변 도메인 및 선택 마커, 예컨대 네오마이신을 포함한다. 이후, α 사슬 및 β 사슬 벡터는 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 전체 TCR을 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성하도록 동시에 또는 순차적으로 세포주로 동시형질주입된다. V α 또는 V β 도메인은 또한 필요한 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있다. 이후, 벡터는 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 전체 TCR을 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성하도록 세포주로 형질주입된다.

[0298] DNA는 또한 예를 들어 짝과 서열 대신에 인간 α 사슬 및 β 사슬 불변 도메인에 대한 암호화 서열을 치환함으로써 또는 TCR 암호화 서열에 비-TCR 폴리펩타이드에 대한 암호화 서열의 모두 또는 일부를 공유로 연결함으로써 변형될 수 있다.

[0299] 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 높은, 중간 또는 낮은 엄격성 혼성화 조건 하에 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드가 또한 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 제공된 V α 도메인 및/또는 V β 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드에 높은, 중간 또는 낮은 엄격성 혼성화 조건 하에 혼성화한다.

[0300] 혼성화 조건은 당해 분야에 기재되어 있고, 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 엄격한 조건 하의 혼성화는 약 45°C에서의 6x 염화나트륨/시트르산나트륨(SSC) 중의 필터 결합된 DNA에 대한 혼성화, 이어서 약 50 내지 65°C에서의 0.2x SSC/0.1% SDS 중의 하나 이상의 세척을 수반할 수 있고; 고도로 엄격한 조건 하의 혼성화는 약 45°C에서의 6x SSC 중의 필터 결합된 핵산에 대한 혼성화, 이어서 약 68°C에서의 0.1x SSC/0.2% SDS 중의 하나 이상의 세척을 수반할 수 있다. 다른 엄격한 혼성화 조건 하의 혼성화는 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[Ausubel FM *et al.*, eds., (1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. 1, Green Publishing

Associates, Inc. 및 John Wiley & Sons, Inc., New York, 페이지 6.3.1 내지 6.3.6 및 2.10.3]에 기재되어 있다

- [0301] 소정의 양태에서, NY-ESO-1 펩타이드, 및 관련된 폴리뉴클레오타이드에 결합하는 본 명세서에 기재된 TCR을 (예를 들어, 재조합으로) 발현하는 세포(예를 들어, 숙주 세포) 및 발현 벡터가 본 명세서에 제공된다. 숙주 세포, 예를 들어 포유류 세포에서 재조합 발현을 위해 이러한 TCR을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기재된 TCR(예를 들어, 인간 또는 인간화된 TCR)을 재조합으로 발현하기 위한 이러한 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본 명세서에 또한 제공된다. 특정한 양태에서, 숙주 세포로부터 이러한 TCR을 발현하는 것을 포함하는, 본 명세서에 기재된 TCR을 제조하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0302] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 바대로 조작된 세포(예를 들어, 비상동성 및/또는 재조합 핵산을 포함하는 세포)를 제조하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 상기 방법은 세포로의 벡터의 도입을 허용하는 조건 하에 본 명세서에 기재된 바대로 세포를 벡터와 접촉시키는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 조건은 (예를 들어, 리포솜 또는 전기천공에 의한) 벡터에 의한 세포의 형질주입을 허용한다. 일 실시형태에서, 조건은 전기천공에 의한 mRNA 벡터에 의한 세포의 형질주입을 허용한다. 소정의 실시형태에서, 벡터는 바이러스 벡터이고, 조건은 바이러스 벡터에 의한 세포의 형질도입을 허용한다. 소정의 실시형태에서, 벡터는 시험관내 또는 생체의 세포로 도입된다. 소정의 실시형태에서, 벡터는 생체내 세포로 도입된다.
- [0303] NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 본 명세서에 기재된 TCR(예를 들어, 본 명세서에 기재된 전장 TCR, TCR의 α 사슬 및/또는 β 사슬 또는 단일 사슬 TCR)의 재조합 발현은 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 발현 벡터의 작제를 수반한다. 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 수득되면, TCR 분자의 제조를 위한 벡터는 당해 분야에 널리 공지된 기법을 이용하여 재조합 DNA 기술에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 뉴클레오타이드 서열을 암호화하는 TCR을 함유하는 폴리뉴클레오타이드를 발현시킴으로써 단백질을 제조하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. 당업자에게 널리 공지된 방법은 TCR 암호화 서열 및 적절한 전사 및 번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 작제하도록 사용될 수 있다. 이들 방법은 예를 들어 시험관내 재조합 DNA 기법, 합성 기법 및 생체내 유전자 재조합을 포함한다. 촉진자에 작동 가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 TCR 분자(예를 들어, 전장 TCR, TCR의 α 사슬 또는 β 사슬, TCR의 $V\alpha$ 또는 $V\beta$, 또는 α 또는 β 사슬 CDR)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 복제 가능한 벡터가 또한 제공된다.
- [0304] 벡터는 부분적으로 천연 소스로부터 단일 가닥화 또는 이중 가닥화, 합성되거나 수득되고, 천연, 비천연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있는 임의의 유형의 뉴클레오타이드(DNA 및 RNA를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않음)를 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 천연 발생 또는 비천연 발생 뉴클레오타이드간 연결 또는 연결의 유형 둘 다를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 비천연 발생 또는 변경된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드간 연결은 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다. 발현 벡터는 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노 연관된 바이러스 벡터 또는 바쿨로바이러스 벡터)일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터(예를 들어, HIV-1 계통의 유전자 요소를 포함하는 벡터) 또는 말 전염성 빈혈 바이러스 벡터이다. 소정의 실시형태에서, 벡터는 바이러스 입자를 제공하도록 하나 이상의 바이러스 캡시드 단백질과 패키징된다.
- [0305] 발현 벡터는 종래의 기법에 의해 세포(예를 들어, 숙주 세포)로 이동될 수 있고, 생성된 세포는 이후 본 명세서에 기재된 TCR을 제조하도록 종래의 기법에 의해 배양될 수 있다. 따라서, 숙주 세포에서의 이러한 서열의 발현을 위해 촉진자에 작동 가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 TCR 분자(예를 들어, 전장 TCR, TCR의 α 사슬 또는 β 사슬, TCR의 $V\alpha$ 또는 $V\beta$, 또는 α 또는 β 사슬 CDR)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주 세포가 본 명세서에 제공된다. 소정의 실시형태에서, 이중 가닥 TCR의 발현을 위해, α 사슬 및 β 사슬 둘 다를 암호화하는 벡터는 개별적으로 하기에 기재된 바대로 전체 TCR 분자의 발현을 위해 숙주 세포에서 동시발현될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 및 β 사슬 둘 다를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 함유한다. 구체적인 실시형태에서, 숙주 세포는 2개의 상이한 벡터를 함유하고, 제1 벡터는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 제2 벡터는 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 다른 실시형태에서, 제1 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 제2 세포에 의해 발현된 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역과 연관된 제1 세포

에 의해 발현된 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역은 본 명세서에 기재된 TCR을 형성한다. 소정의 실시형태에서, 이러한 제1 숙주 세포 및 이러한 제2 숙주 세포를 포함하는 숙주 세포의 집단이 본 명세서에 제공된다.

[0306] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터 및 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함하는 벡터의 집단이 본 명세서에 제공된다.

[0307] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템은 본 명세서에 기재된 TCR 분자를 발현하도록 이용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,807,715호 참조). 이러한 숙주-발현 시스템은 관심 대상의 암호화 서열이 제조되고 후속하여 정제될 수 있는 비히클을 나타내지만, 적절한 뉴클레오타이드 암호화 서열에 의해 형질전환 또는 형질주입될 때, 본 명세서에 기재된 TCR 분자를 인시츄로 발현할 수 있는 세포를 또한 나타낸다. 이것은 미생물, 예컨대 재조합 TCR 암호화 서열을 함유하는 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터에 의해 형질전환된 박테리아(예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*) 및 비. 서브틸리스(*B. subtilis*)); TCR 암호화 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터에 의해 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스 피치아(*Saccharomyces Pichia*)); TCR 암호화 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바콜로바이러스)에 의해 감염된 곤충 세포 시스템; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)에 의해 감염되거나 TCR 암호화 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)에 의해 형질전환된 식물 세포 시스템(예를 들어, 녹조류, 예컨대 클라미도모나스 레인하티(*Chlamydomonas reinhardtii*)); 또는 포유류 세포의 계놈(예를 들어, 메탈로티오네인 촉진자) 또는 포유류 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 후기 촉진자; 백시니아 바이러스 7.5K 촉진자)로부터 유래된 촉진자를 함유하는 재조합 발현 작제물을 보유하는 포유류 세포 시스템(예를 들어, COS(예를 들어, COS1 또는 COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa, 및 NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20 및 BMT10 세포)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하기 위한 세포는 CHO 세포, 예를 들어 CHO GS System(상표명)(Lonza)로부터의 CHO 세포이다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하기 위한 세포는 인간 세포, 예를 들어 인간 세포주이다. 구체적인 실시형태에서, 포유류 발현 벡터는 pOptiVEC(상표명) 또는 pcDNA3.3이다. 특정한 실시형태에서, 박테리아 세포, 예컨대 에스체리치아 콜라이 또는 진핵생물 세포(예를 들어, 포유류 세포)는 특히 전체 재조합 TCR 분자의 발현을 위해 재조합 TCR 분자의 발현에 사용된다. 인간 사이토메갈로바이러스로부터 주요 중간 초기 유전자 촉진자 요소와 같은 벡터와 함께 예를 들어, 포유류 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소(CHO) 세포는 TCR에 대한 효과적인 발현 시스템이다(Foecking MK & Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-5; 및 Cockett MI *et al.*, (1990) Biotechnology 8(7): 662-7)). 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 CHO 세포 또는 NS0 세포에 의해 제조된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 발현은 구성적 촉진자, 유도성 촉진자 또는 조직 특이적 촉진자에 의해 조절된다.

[0308] 소정의 실시형태에서, 포유류 숙주 세포는 림프구(예를 들어, 인간 림프구), 예컨대 T 세포 또는 자연 살해(NK) 세포이다. 소정의 실시형태에서, 림프구는 T 세포이다. 임의의 발생 단계에서의 임의의 T 세포는 본 명세서에 개시된 TCR을 발현하도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, T 세포는 CD8⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 세포독성 T 세포, CD4⁺ 헬퍼 T 세포(예를 들어, Th1 또는 Th2 세포), CD4/CD8 이중 양성 T 세포, 중앙 침윤 T 세포, 흥선세포, 기억 T 세포, 미경험 T 세포 및 자연 살해 T 세포(예를 들어, 불변 자연 살해 T 세포)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 세포 면역계의 전구체 세포(예를 들어, T 림프구의 전구체)는 이 세포가 효과기 세포로 분화하거나 발생하거나 성숙하므로 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 데 또한 유용하다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 포유류 숙주 세포는 다능성 줄기 세포(예를 들어, 배아 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포), 림프구 전조 세포, 또는 조혈 줄기 세포(예를 들어, 골수, 제대혈 또는 말초 혈액으로부터 단리 및/또는 농후화 됨)이다.

[0309] 세포는 중앙, 혈액, 골수, 림프절, 흥선 또는 또 다른 조직 또는 체액, 또는 성분채집술 생성물(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 많은 소스로부터 얻어질 수 있다. 소정의 실시형태에서, 세포는 대상체에 기능적 T 세포가 남는 치료 이후에 직접적으로 환자로부터 획득된다. 이와 관련하여, 소정의 암 치료 이후에, 면역계를 손상시키는 약물에 의한 특정한 치료에서, 치료 직후에 환자가 치료로부터 보통 회수할 때의 기간 동안, 획득된 T 세포의 품질은 생체의 증식하는 이의 능력에 대해 최적이거나 개선될 수 있다고 관찰된다. 마찬가지로, 본 명세서에 기재된 방법을 이용한 생체의 조작 이후에, 이 세포는 증대된 생체 및 생체내 증식을 위해 바람직한 상태에 있을 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 세포는 이 회수 단계 동안 혈액, 골수, 림프절, 흥선 또는 또

다른 조직 또는 체액, 또는 성분채집술 생성물로부터 수집된다.

- [0310] 소정의 실시형태에서, 포유류 숙주 세포는 세포 표면에 본 명세서에 개시된 TCR을 제시하는 세포의 집단이다. 세포의 집단은 불균일 또는 균일할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 집단의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%)는 본 명세서에 기재된 바와 같은 세포이다. 소정의 실시형태에서, 집단은 실질적으로 순수하고, 여기서 집단의 적어도 50%(예를 들어, 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 99.9%)는 균일하다. 소정의 실시형태에서, 집단은 불균일하고, 세포의 혼합된 집단을 포함한다(예를 들어, 세포는 상이한 세포 유형, 발생 단계, 기원을 갖고, 상이한 방법에 의해 분리되거나, 정제되거나, 농후화되고, 상이한 물질에 의해 자극되고/되거나, 상이한 방법에 의해 조작됨). 소정의 실시형태에서, 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)(예를 들어, 인간 PBMC)의 집단이다.
- [0311] 박테리아 시스템에서, 다수의 발현 벡터는 유리하게는 발현되는 TCR 분자에 대해 의도된 용도에 따라 선택될 수 있다. 예를 들어, 많은 분량의 이러한 TCR이 제조되어야 할 때, TCR 분자의 약제학적 조성물의 생성을 위해, 용이하게 정제된 융합 단백질 생성물의 높은 수준의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이러한 벡터는 TCR 암호화 서열이 lac Z 암호화 영역과 프레임내 벡터로 개별적으로 결합될 수 있어서 융합 단백질이 제조되는 이. 콜라이 발현 벡터 pUR278(Ruether U & Mueller-Hill B (1983) EMBO J 2: 1791-1794); pIN 벡터(Inouye S & Inouye M (1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109; Van Heeke G & Schuster SM (1989) J Biol Chem 24: 5503-5509) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, pGEX 벡터는 글루타티온 5-전환효소(GST)와의 융합 단백질로서 외래 폴리펩타이드를 발현하도록 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 융합 단백질은 가용성이고, 매트릭스 글루타티온 아가로스 비드에 대한 흡착 및 결합, 이어서 유리 글루타티온의 존재 하의 용리에 의해 용해된 세포로부터 용이하게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 Xa 인자 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어서, 클로닝된 표적 유전자 생성물은 GST 모이어티로부터 방출될 수 있다.
- [0312] 곤충 시스템에서, 아우토그라파 칼리포르니카(*Autographa californica*) 핵 다면체형성 바이러스(AcNPV)는 예를 들어 외래 유전자로부터 발현하도록 벡터로서 사용될 수 있다. 바이러스는 스포도페라 프루지페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포에서 성장한다. TCR 암호화 서열은 바이러스의 비필수 영역(예를 들어, 폴리헤드린 유전자)으로 개별적으로 클로닝되고, AcNPV 촉진자(예를 들어, 폴리헤드린 촉진자)의 제어 하에 배치될 수 있다.
- [0313] 포유류 숙주 세포에서, 다수의 바이러스 기반 발현 시스템이 이용될 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우에, 관심 대상의 서열을 암호화하는 TCR은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어 후기 촉진자 및 삼십열 리더 서열에 결합될 수 있다. 이 키메라 유전자는 이후 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 계놈에서 삽입될 수 있다. 바이러스 계놈의 비필수 영역(예를 들어, 영역 E1 또는 E3)에서의 삽입은 생존가능하고 감염된 숙주에서 TCR 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스를 생성시킬 것이다(예를 들어, 문헌[Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81(12): 3655-9] 참조). 특정한 개시 신호는 삽입된 TCR 암호화 서열의 효율적인 번역에 또한 필요할 수 있다. 이 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접한 서열을 포함한다. 더욱이, 개시 코돈은 전체 삽입체의 번역을 보장하도록 원하는 암호화 서열의 리딩 프레임과 동상(in phase)으로 있어야 한다. 이 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 다의 다양한 기원일 수 있다. 발현의 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등의 포함에 의해 증대될 수 있다. (예를 들어, 문헌[Bitter G *et al.*, (1987) Methods Enzymol. 153: 516-544] 참조).
- [0314] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조정하거나, 원하는 특정한 방식으로 유전자 생성물을 변형시키고 처리하는, 숙주 세포 균주가 선택될 수 있다. 단백질 생성물의 이러한 변형(예를 들어, 글라이코실화) 및 처리(예를 들어, 절단)는 단백질의 융합에 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역 후 처리 및 변형에 대한 특징 및 특정한 기전을 갖는다. 적절한 세포주 또는 숙주 시스템은 발현되는 외래 단백질의 정확한 변형 및 처리를 보장하도록 선택될 수 있다. 이를 위해, 1차 전사체의 적절한 처리, 유전자 생성물의 글라이코실화 및 포스포릴화에 대한 세포 기계를 보유하는 진핵생물 숙주 세포를 사용할 수 있다. 이러한 포유류 숙주 세포는 CHO, VERO, BHK, HeLa, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NS0(임의의 면역글로불린 사슬을 내인성으로 제조하지 않는 쥐와 골수종 세포주), CRL7030, COS(예를 들어, COS1 또는 COS), PER.C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, B-W, L-M, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 및 HsS78Bst 세포를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR 분자는 포유류 세포, 예컨대 CHO 세포에서 제조된다.
- [0315] 재조합 TCR의 장기간 발현을 위해, 안정한 발현 세포가 생성될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR을 안정하게 발현하는 세포주가 조작될 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 세포는 본 명세서에

기재된 TCR을 형성하도록 회합하는 α 사슬 또는 α 사슬 가변 영역 및 β 사슬 또는 β 사슬 가변 영역을 안정하게 발현한다.

- [0316] 소정의 양태에서, 숙주 세포는 적절한 발현 제어 요소(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등) 및 선택 가능한 마커에 의해 제어되는 DNA에 의해 형질전환될 수 있다. 외래 DNA/폴리뉴클레오타이드의 도입 이후에, 조작된 세포는 농후화 배지에서 1일 내지 2일 동안 성장하도록 허용될 수 있고, 이후 선택적 배지로 전환된다. 재조합 플라스미드에서의 선택 가능한 마커는 선택에 내성을 부여하고, 세포가 염색체로 플라스미드를 안정하게 통합하고 병소를 형성하도록 성장하게 하여서, 이는 결국 클로닝되고 세포주로 증식될 수 있다. 이 방법은 유리하게는 본 명세서에 기재된 TCR을 발현하는 세포주를 조작하도록 사용될 수 있다. 이러한 조작된 세포주는 특히 TCR 분자와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 스크리닝 및 평가에서 유용할 수 있다.
- [0317] 각각 tk, hgpRT 또는 aprT 세포에서 단순 포진 바이러스 타이미딘 키나제(Wigler M *et al.*, (1977) Cell 11(1): 223-32), 하이포산틴구아닌 포스포리보실전환효소(Szybalska EH & Szybalski W (1962) PNAS 48(12): 2026-2034) 및 아데닌 포스포리보실전환효소(Lowy I *et al.*, (1980) Cell 22(3): 817-23)(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨) 유전자(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 다수의 선택 시스템을 이용할 수 있다. 또한, 대사길항물질 내성은 하기 유전자에 대한 선택의 기초로서 사용될 수 있다: 메토틀렉세이트에 내성을 부여하는 *dhfr*(Wigler M *et al.*, (1980) PNAS 77(6): 3567-70; O'Hare K *et al.*, (1981) PNAS 78: 1527-31); 마이코페놀산에 내성을 부여하는 *gpt*(Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78(4): 2072-6); 아미노글라이코사이드 G-418에 내성을 부여하는 *neo*(Wu GY & Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596; Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932; 및 Morgan RA & Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217; Nabel GJ & Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11(5): 211-5); 및 하이그로마이신에 내성을 부여하는 *hygro*(Santerre RF *et al.*, (1984) Gene 30(1-3): 147-56)(이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨). 재조합 DNA 기술의 분야에 흔히 공지된 방법은 원하는 재조합 클론을 선택하도록 일상적으로 적용될 수 있고, 이러한 방법은 예를 들어 문헌[Ausubel FM *et al.*, (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler M, *Gene Transfer and Expression*, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 및 Chapters 12 and 13, Dracopoli NC *et al.*, (eds.), *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY (1994); Colbere-Garapin F *et al.*, (1981) J Mol Biol 150: 1-14](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.
- [0318] TCR 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다(검토를 위해, 문헌[Bebbington CR & Hentschel CCG, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, Vol. 3(Academic Press, New York, 1987)](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다). TCR을 발현하는 벡터 시스템에서의 마커가 증폭 가능할 때, 숙주 세포의 배양에 존재하는 저해제의 수준의 증가는 마커 유전자의 카피의 증가된 수를 갖는 숙주 세포의 선택을 발생시킬 것이다. 이러한 증폭된 영역은 TCR 유전자와 연관되고, TCR의 제조는 또한 증가할 것이다(Crouse GF *et al.*, (1983) Mol Cell Biol 3: 257-66(본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)).
- [0319] 다른 양태에서, 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 바대로 TCR을 암호화하는 서열을 포함하는 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노 연관된 바이러스 벡터 또는 바쿨로바이러스 벡터)에 의해 형질도입될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터(예를 들어, HIV-1 게놈의 유전 요소를 포함하는 벡터) 또는 말 감염성 빈혈 바이러스 벡터이다. 소정의 실시형태에서, 벡터는 바이러스 입자를 제공하도록 하나 이상의 바이러스 캡시드 단백질과 패키징된다.
- [0320] 소정의 실시형태에서, 벡터는 본 명세서에 기재된 바대로 TCR을 암호화하는 서열에 작동 가능하게 연결된 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)을 추가로 포함한다. 대안적으로, TCR을 암호화하는 서열은 전사 및/또는 번역 제어 서열(예를 들어, 촉진자, 인핸서, 및/또는 Kozak 서열)에 작동 가능하게 연결되지 않을 수 있지만, 숙주 세포 게놈의 유전좌위를 플랭킹하는 서열에 상동성인 서열에 의해 플랭킹되고, 여기서 TCR 암호화 서열의 통합은 게놈 유전좌위에서의 또는 그 근처에서의 전사 및/또는 번역 제어 서열로부터의 암호화된 TCR의 발현을 허용한다.
- [0321] 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 2개 이상의 발현 벡터와 동시전달(예를 들어, 동시형질주입 또는 동시형질도입)될 수 있고, 제1 벡터는 α 사슬 유래 폴리펩타이드를 암호화하고, 제2 벡터는 β 사슬 유래 폴리펩타이드를 암호화한다. 2개의 벡터는 α 사슬 및 β 사슬 폴리펩타이드의 동일한 발현이 가능하게 하는 동일한

선택 가능한 마커를 함유할 수 있다. 숙주 세포는 상이한 양의 2개 이상의 발현 벡터에 의해 동시전달될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 제1 발현 벡터 및 제2 발현 벡터의 하기 비율 중 임의의 하나에 의해 동시전달될 수 있다: 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:12, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 또는 1:50. 몇몇 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬에 대한 암호화 서열은 DNA이다. 몇몇 실시형태에서, α 사슬 및 β 사슬에 대한 암호화 서열은 RNA이다.

[0322] 대안적으로, α 사슬 및 β 사슬 폴리펩타이드 둘 다를 암호화하고 발현할 수 있는 단일 벡터를 사용할 수 있다. α 사슬 및 β 사슬에 대한 암호화 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 모노시스트론성 또는 다중시스트론성일 수 있다. 다중시스트론성 핵산 작제물은 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 이것 초과, 또는 2개 내지 5개, 5개 내지 10개 또는 10개 내지 20개의 범위의 유전자/뉴클레오타이드 서열을 암호화할 수 있다. 예를 들어, 이중시스트론성 핵산 작제물은 하기 순서로 촉진자, 제1 유전자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR의 β 사슬), 및 제2 유전자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR의 α 사슬)를 포함할 수 있다. 이러한 발현 벡터에서, 유전자 둘 다의 전사는 촉진자에 의해 추진될 수 있는 한편, 제1 유전자로부터의 mRNA의 번역은 캡 의존적 스캐닝 기전에 의해 개시될 수 있고, 제2 유전자로부터의 mRNA의 번역은 캡 독립적 기전에 의해, 예를 들어 IRES에 의해 개시될 수 있다. 대안적으로, 2개의 유전자는 자가 절단 펩타이드(예를 들어, 2A 펩타이드) 또는 세포내 또는 세포외 프로테아제에 의해 인식된 펩타이드 서열에 의해 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0323] 본 명세서에 기재된 TCR 분자가 재조합 발현에 의해 제조되면, 이것은 면역글로불린 분자의 정제를 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도 및 사이징 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 차등 용해도에 의해 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기법에 의해 정제될 수 있다. 추가로, 본 명세서에 기재된 TCR은 정제를 수월하게 하도록 본 명세서에 기재된 또는 달리 당해 분야에 공지된 비상동성 폴리펩타이드 서열에 융합될 수 있다.

[0324] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 단리되거나 정제된다. 일반적으로, 단리된 TCR은 단리된 TCR보다 상이한 항원 특이성으로 다른 TCR이 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR의 조제는 세포 재료 및/또는 화학 전구체가 실질적으로 없다. 언어 "세포 재료가 실질적으로 없다"는, TCR이 이것이 단리되거나 재조합으로 제조된 세포의 세포 성분으로부터 분리된, TCR의 조제를 포함한다. 따라서, 세포 재료가 실질적으로 없는 TCR은 비상동성 단백질(본 명세서에서 "오염 단백질"이라고도 칭함)의 약 30% 미만, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%(건조 중량 기준)를 갖는 TCR 및/또는 TCR의 변이체, 예를 들어 TCR의 상이한 번역 후 변형된 형태 또는 TCR의 다른 상이한 버전(예를 들어, 이의 단편)의 조제를 포함한다. TCR이 재조합으로 제조될 때, 이것은 또한 일반적으로 배양 배지가 실질적으로 없고, 즉 배양 배지는 단백질 조제의 용적의 약 20% 미만, 10%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1%를 나타낸다. TCR이 화학 합성에 의해 제조될 때, 이것은 일반적으로 화학 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없고, 즉 이것은 TCR의 합성에 관여된 화학 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된다. 따라서, TCR의 이러한 조제는 관심 대상의 TCR 이외의 화학 전구체 또는 화학물질의 약 30% 미만, 20%, 10% 또는 5%(건조 중량 기준)를 갖는다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 단리되거나 정제된다.

[0325] NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 TCR은 TCR의 합성에 대해 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 화학 합성에 의해 또는 재조합 발현 기법에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은, 달리 표시되지 않는 한, 당해 분야의 기술 내의 분자 생물학, 미생물학, 유전자 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 변형, 핵산 혼성화 및 관련 분야에서의 종래의 기법을 이용한다. 이 기법은 예를 들어 본 명세서에 인용된 문헌에 기재되어 있고, 문헌에 완전히 설명된다. 예를 들어, 문헌[Maniatis T *et al.*, (1982) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J *et al.*, (1989), *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook J *et al.*, (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel FM *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons (1987 및 연간 업데이트); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 및 연간 업데이트) Gait (ed.) (1984) *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, IRL Press; Birren B *et al.*, (eds.) (1999) *Genome Analysis: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press](이들은 각각 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)을 참조한다.

[0326] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR은 예를 들어 DNA 서열의 합성, 유전자 조작을 통한 생성을 수

반하는 임의의 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 TCR(예를 들어, 재조합 TCR)이다. 소정의 실시형태에서, 이러한 TCR은 생체내 동물 또는 포유류(예를 들어, 인간)의 TCR 생식선 레퍼토리 내에 자연에서 존재하지 않는, 서열(예를 들어, DNA 서열, RNA 서열 또는 아미노산 서열)을 포함한다.

[0327] 일 양태에서, NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 TCR을 제조하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 세포 또는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 소정의 양태에서, NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 TCR을 제조하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 세포 또는 숙주 세포(예를 들어, 본 명세서에 기재된 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포 또는 숙주 세포)를 사용하여 TCR을 발현시키는(예를 들어, 재조합으로 발현시키는) 단계를 포함한다. 특정한 실시형태에서, 세포는 단리된 세포이다. 특정한 실시형태에서, 외인성 폴리뉴클레오타이드는 세포로 도입된다. 특정한 실시형태에서, 상기 방법은 세포 또는 숙주 세포로부터 얻은 TCR을 정제하는 단계를 추가로 포함한다.

[0328] 본 명세서에 기재된 TCR은 당해 분야에 공지된 다양한 과지 디스플레이 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 과지 디스플레이 방법에서, 기능적 TCR 도메인은 이를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 보유하는 과지 입자의 표면에 디스플레이된다. 특히, V α 및 V β 도메인을 암호화하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리(예를 들어, 이환된 조직의 인간 또는 쥐와 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. V α 및 V β 도메인을 암호화하는 DNA는 PCR에 의해 펩타이드 링커와 연결되고 과지미드 벡터로 클로닝된다. 벡터는 이. 콜라이에서 전기천공되고, 이. 콜라이는 헬퍼 과지에 의해 감염된다. 이 방법에서 사용된 과지는 통상적으로 fd 및 M13을 포함하는 섬질 과지이고, V α 및 V β 도메인은 보통 과지 유전자 III 또는 유전자 VIII에 재조합으로 융합된다. 특정한 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 과지는 예를 들어 세포의 표면에 디스플레이되거나 고체 표면 또는 비드에 포획된 이러한 복합체를 사용하여 펩타이드 또는 펩타이드-MHC 복합체에 의해 선택되거나 확인될 수 있다. 본 명세서에 기재된 TCR을 제조하기 위해 사용될 수 있는 과지 디스플레이 방법의 예는 문헌[Zhao Y *et al.*, (2007) *J Immunol* 179: 5845-54](본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 개시된 것을 포함한다.

[0329] 상기 참고문헌에 기재된 바대로, 과지 선택 후, 과지로부터의 영역을 암호화하는 TCR은 인간 TCR을 포함하는 전체 TCR을 생성하도록 단리되고 사용되고, 예를 들어 하기에 기재된 바대로 포유류 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모 및 박테리아를 포함하는 임의의 원하는 숙주에서 발현될 수 있다.

[0330] 소정의 실시형태에서, 전체 TCR을 생성하기 위해, V α 또는 V β 뉴클레오타이드 서열, 제한 부위 및 제한 부위를 보호하기 위한 플랭킹 서열을 포함하는 PCR 프라이머는 주형, 예를 들어 펩타이드 링커에 의해 연결된 TCR의 가변 영역을 함유하는 단일 사슬 TCR의 클론으로부터 V α 또는 V β 서열을 증폭시키도록 사용될 수 있다. 당업자에게 공지된 클로닝 기법을 이용하여, PCR 증폭된 V α 도메인은 V α 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있고, PCR 증폭된 V β 도메인은 V β 불변 영역을 발현하는 벡터로 클로닝될 수 있다. 이후, α 사슬 및 β 사슬 벡터는 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 전체 TCR을 발현하는 안정적인 또는 일시적인 세포주를 생성하도록 동시에 또는 순차적으로 세포주로 동시형질주입된다. V α 또는 V β 도메인은 필요한 불변 영역을 발현하는 하나의 벡터로 또한 클로닝될 수 있다. 이후, 벡터는 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 전체 TCR을 발현하는 안정적인 또는 일시적인 세포주를 생성하도록 세포주로 형질주입된다.

[0331] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바대로 TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로부터 또는 이를 포함하는 벡터로부터 전체 TCR을 생성하기 위해, TCR의 α 사슬 및 β 사슬을 포함하는 폴리펩타이드는 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터로부터 발현된다. 폴리펩타이드는 선택적으로 단리되고/되거나, 정제된다. 폴리펩타이드는 퓨린 효소와 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 퓨린 절단 부위가 RX₁X₂R(식 중, X₁은 K 또는 R이고, X₂는 K 또는 R임)의 아미노산 서열(서열 번호 31)을 갖는 경우에, 폴리펩타이드는 동시에 또는 후속하여 카복시펩티다제와 추가로 접촉하고, 여기서 카복시펩티다제는 폴리펩타이드의 C 말단으로부터 K 또는 R인 염기성 아미노산을 제거한다.

[0332] 키메라 TCR은 TCR의 상이한 부분이 상이한 TCR 분자, 예를 들어 상이한 종으로부터의 TCR로부터 유래되는 분자이다.

[0333] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TCR로서 서열 번호 1 또는 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드의 동일한 에피토프에 결합하는, 본 명세서에 기재된 TCR은 인간 TCR이다. 인간 TCR은 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 기능적 내인성 TCR을 발현할 수 없지만, 인간 TCR 유전자를 발현할 수 있는, 형질전환 마우스를 사용할 수 있다. 특히, 인간 α 사슬 및 β 사슬 TCR 유전자는 무작위로 또는 상동성 재조합에 의해 마우스 배아 줄기 세포로 도입될 수 있다. 마우스 α 사슬 및 β 사슬 TCR 유전

자는 상동성 재조합에 의해 인간 TCR 유전좌위의 도입에 의해 별개로 또는 동시에 비기능적이 될 수 있다. 특히, J_H 영역의 동형접합성 결실은 내인성 TCR 생성을 막는다. 변형된 배아 줄기 세포는 증식되고 배반포로 미량주사되어 키메라 마우스를 생산한다. 이후, 키메라 마우스는 사육되어 인간 TCR을 발현하는 동형접합성 자손을 생산한다. 형질전환 마우스는 선택된 항원, 예를 들어 항원(예를 들어, NY-ESO-1 펩타이드)의 전부 또는 일부와 일반 방식으로 면역화된다. 항원에 지향된 TCR을 포함하는 T 림프구는 면역화된 형질전환 마우스로부터 얻어질 수 있다. 형질전환 마우스가 보유한 인간 TCR 전이유전자는 T 세포 분화 동안 재배열한다. 따라서, 이러한 기법을 이용하여, 생체내 면역화로 부터 생긴 치료학적으로 유용한 TCR을 제조할 수 있다.

[0334] NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 인간 TCR은 인간 TCR 서열로부터 유래된 TCR 라이브러리를 사용하여 파지 디스플레이 방법 또는 포유류 디스플레이를 포함하는 당해 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0335] **5.6 키트**

[0336] 본 명세서에 기재된 하나 이상의 TCR, 약제학적 조성물 또는 이의 접합체, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 TCR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 발현 벡터) 또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 TCR을 발현하는 세포를 포함하는 키트가 또한 제공된다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 하나 이상의 성분, 예컨대 본 명세서에 제공된 하나 이상의 TCR, 폴리뉴클레오타이드 또는 세포에 의해 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 본 명세서에 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 및 임의의 예방제 또는 치료제, 예컨대 본 명세서에 기재된 것을 함유한다. 소정의 실시형태에서, 키트는 T 세포 미토젠, 예를 들어 피토헤마글루티닌(PHA) 및/또는 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA), 또는 TCR 복합체 자극 항체, 예컨대 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체 등을 함유할 수 있다. 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태의 통지가 이러한 용기(들)와 선택적으로 연관되고, 통지는 인간 투여에 대한 제조, 사용 또는 판매의 기관에 의한 승인을 반영한다.

[0337] 상기 방법에서 사용될 수 있는 키트가 또한 제공된다. 일 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 용기에서 본 명세서에 기재된 TCR, 예를 들어 정제된 TCR을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 키트는 대조군 항원으로서 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 실질적으로 단리된 펩타이드-MHC 복합체를 함유한다. 또 다른 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 키트는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체와 반응하지 않는 대조군 TCR을 추가로 포함한다. 또 다른 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 키트는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합을 검출하기 위한 하나 이상의 요소를 함유한다(예를 들어, TCR은 검출 가능한 기질, 예컨대 형광성 화합물, 효소 기질, 방사성 화합물 또는 발광성 화합물에 접합될 수 있거나, TCR을 인식하는 결합 분자는 검출 가능한 기질에 접합될 수 있다). 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 키트는 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 재조합으로 제조된 또는 화학적으로 합성된 펩타이드-MHC 복합체를 포함할 수 있다. 키트에 제공된 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체는 고체 지지체(예를 들어, 고체 표면 또는 비드)에 부착되거나, 지질 막(예를 들어, 리포솜 또는 고정된 세포)으로 통합될 수 있다. 더 구체적인 실시형태에서, 상기에 기재된 키트의 검출 수단은 NY-ESO-1 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC 복합체가 부착되는 고체 지지체를 포함한다. 이러한 키트는 TCR을 인식하는 비부착된 리포터 표지된 결합 분자를 또한 포함할 수 있다. 이 실시형태에서, 펩타이드-MHC 복합체에 대한 TCR의 결합은 상기 리포터 표지된 결합 분자의 결합에 의해 검출될 수 있다.

[0338] **6. 실시예**

[0339] 이 부문(즉, 6 부문)에서의 실시예는 제한이 아니라 예시의 방식으로 제공된다.

[0340] **6.1 실시예 1: 쥐과 세포에서의 TCR18168c인 신규한 NY-ESO-1 TCR의 규명**

[0341] SLLMWITQC(서열 번호 1)-HLA-A*0201에 결합하는 신규한 TCR은 독점적 포유류 세포 TCR 디스플레이 플랫폼을 이용하여 개발되었다. 본 명세서에서 TCR18168c라 칭하는 TCR은 각각 서열 번호 3 및 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 가변 영역(Vα) 및 β 사슬 가변 영역(Vβ)을 포함한다. TCR18168c는 쥐과 세포주 AK-D10R3의 표면에서, 쥐과 불변 영역에 융합된 인간 가변 영역을 갖는, 키메라 단백질로서 발현되었다. 쥐과 불변 영역은 쥐과 CD3과의 적절한 앵커링 및 상호작용 및 쥐과 신호전달 경로의 적절한 촉발을 보장한다. AK-D10R3은 키메라 CD8을 발현하는 쥐과 흉선종 유래 마우스 TCR 음성, 마우스 CD8 음성 세포주(상응하는 마우스 CD8 α 및 β 막 관통에 융합된 인간 CD8 α 및 β 세포외 영역 및 세포내 영역) 및 EGFP에 작동 가능하게 연결된 3개의 NFAT 결합 부위를 포함하는 최소 IL-2 촉진자를 포함하는 T 세포 활성화 리포터 작제물이다. TCR18168c는 각각 서열 번호 11 및 12에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다.

[0342] **6.1.1 펩타이드-MHC 삼합체에 대한 TCR18168c를 발현하는 세포의 결합**

[0343] 처음에, TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포는 유세포분석법을 이용하여 동족 펩타이드-MHC 삼합체 또는 음성 대조군 펩타이드-MHC 삼합체에 대한 결합에 대해 시험되었다. 간단히, TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포는 96웰 검정 플레이트에서 플레이팅되고, APC 표지된 항-마우스 TCR β 사슬 항체(BD Biosciences, 카탈로그 553174호, 클론 H57-597) 및 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(MBL, 카탈로그 T01064호), 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)(MBL, 카탈로그 TS-M105-1호) 또는 음성 대조군 펩타이드가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체와 항온처리되었다. TCR 음성 AK-D10R3 세포는 대조군으로서 또한 시험되었다. 실온에서 30분 항온처리 이후에, 세포는 2회 세척되고, BD FACSCanto II 유세포분석기를 사용하여 유세포분석법에 분석되었다. 세포는 TCR 발현 (APC+) 및 펩타이드-MHC 결합 (PE+)에 대해 분석되었다.

[0344] 도 1에 도시된 바대로, TCR18168c는, 세포 표면에서 발현될 때, 음성 대조군 삼합체가 아니라 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1) 또는 앵커 최적화된 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)가 로딩된 HLA-A*0201 삼합체에 결합하였다.

[0345] **6.1.2 펩타이드 펄스화된 T2 세포를 사용한 TCR 발현 AK-D10R3 세포의 활성화**

[0346] 다음에, TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포는 동족 NY-ESO-1 펩타이드 또는 음성 대조군 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포에 의해 활성화되는 이의 능력에 대해 시험되었다. 간단히, T2 세포(문헌[Salter, EMBO J. 1986; 5(5):943-9](본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같은 인간 림프아구 세포)는 37°C에서 3시간 동안 50µg/ml의 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(P&E, 특별 주문), 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQV(서열 번호 2)(IBA, 카탈로그 6-7013-901호) 또는 음성 대조군 펩타이드에 의해 펄스화되었다. 이후, 전체 5.0 x 10⁴ 개의 TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포는 37°C 및 10% CO₂에서 18시간 동안 96웰 검정 플레이트에서 5.0 x 10⁴ 개의 펩타이드 펄스화된 T2 세포와 항온처리되었다. TCR 음성 AK-D10R3 세포는 음성 대조군으로서 사용되었다. 이후, 세포는 실온에서 30분 동안 APC 표지된 항-마우스 TCR β 사슬 항체 (BD Biosciences, 카탈로그 553174호, 클론 H57-597) 및 BV412 표지된 항-마우스 CD69 항체(Biolegend, 카탈로그 104528호, 클론 H1.2F)에 의해 염색되었다. 후속하여, 세포는 2회 세척되고, BD FACSCanto II 유세포분석기를 사용하여 유세포분석법에 의해 분석되었다. 세포는 TCR 발현 (APC+) 및 T 세포 활성화 (EGFP+ 또는 BV412+)에 대해 분석되었다.

[0347] 야생형 또는 앵커 최적화된 NY-ESO-1 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포와의 상호작용 시, TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포는 IL-2-NFAT 리포터 작제물의 활성화 및 T 세포 활성화 마커 CD69의 상호조절을 보여주었다 (도 2). AK-D10R3 세포의 활성화는 NY-ESO-1 TCR과 이의 동족 펩타이드-MHC 복합체 사이의 상호작용에 의존하는데, 왜냐하면 TCR 음성 AK-D10R3 세포가 시험될 때 또는 TCR18168c를 발현하는 AK-D10R3 세포가 음성 대조군 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포와 항온처리될 때 이러한 활성화가 관찰되지 않거나, 오직 최소 정도로 관찰되기 때문이다(도 2).

[0348] **6.2 실시예 2: 인간 T 세포에서의 TCR18168인 신규한 NY-ESO-1 TCR의 규명**

[0349] 이 실시예에서, TCR18168 명칭의 TCR18168c의 완전 인간 버전은 1차 인간 T 세포 또는 인간 T 세포 리포터 세포주에서 발현되고, 하기에 기재된 바대로 다수의 기능적 검정에서 규명되었다. TCR18168은 인간 불변 영역에 융합된 TCR18168c의 Vα 및 Vβ를 포함한다. 구체적으로, TCR18168은 각각 서열 번호 13 및 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다. HLA-A*0201의 맥락에서 MART-1 펩타이드와 반응성인 TCR DMF4는 대조군으로서 사용되었다. DMF4는 미국 특허 제7,915,036호(본 명세서에서 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 전장 TCR DMF4는 각각 서열 번호 20 및 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 α 사슬 및 β 사슬을 포함한다.

[0350] **6.2.1 펩타이드 펄스화된 HLA 발현 K562 표적 세포와 공배양된 TCR18168을 발현하는 1차 인간 T 세포의 규명**

[0351] 전장 인간 TCR TCR18168 및 DMF4에 대한 메신저 RNA(mRNA)는 mMESSAGING MACHINE T7 Ultra 키트(Ambion, 카탈로그 AMB13455호)를 사용하여 시험관내 전사를 통해 생성되었다. TCR18168 mRNA는 순서대로 TCR18168 α 사슬, 퓨린 절단 부위, P2A 절단 부위 및 TCR18168 β 사슬을 암호화하는 벡터로부터 발현되었다. 생성된 TCR18168 mRNA는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. DMF4 mRNA는 DMF4 β 사슬, P2A 절단 부위 및 DMF4 α 사슬을 암호화하는 벡터로부터 발현되었다. 건강한 도너로부터 단리되고 ImmunoCult(상표명) 인간 CD3/28 T cell Activator(Stemcell Technologies)에 의해 이전에 증식된 1차 인간 T

세포는 7.5 μ g의 TCR mRNA와 혼합되고, MaxCyte GT(MaxCyte) 전기천공장치를 사용하여 전기천공되었다. 전기천공 후 대략 20시간에, 표적 TCR 발현은 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(MBL, 카탈로그 T01064B호) 또는 MART-1 펩타이드 ELAGIGILTV(서열 번호 22)(MBL, 카탈로그 T01022호)를 함유하는 HLA-A*0201 삼합체에 의해 T 세포를 염색함으로써 평가되었고, BD LSR Fortessa를 사용하여 유세포분석법을 통해 분석되었다. 동시에, HLA-A2 또는 HLA-B7을 발현하도록 렌티바이러스로 형질도입된 K562 세포(ATCC, 카탈로그 CCL-243호)는 0.01, 0.1 또는 1 μ M의 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(Genscript, 특별 주문), 1 μ M의 MART-1 펩타이드 ELAGIGILTV(서열 번호 22)(Genscript, 특별 주문), 또는 DMSO 단독(비히클 대조군)(Fisher Scientific, 카탈로그 BP231-100호)에 의해 펄스화되었다. TCR18168 발현 또는 DMF4 발현 T 세포는 16시간 동안 K562 표적 세포와 공배양되고, 항-인간 CD25 항체(eBioscience, 카탈로그 17-0259-42호)를 사용하여 유세포분석법에 의해 활성화 마커 CD25의 발현에 대해 분석되고, 인간 IFN γ ELISA Ready-Set-Go Kit(eBioscience, 카탈로그 88-7316-88)호를 사용하여 ELISA에 의해 IFN γ 의 분비에 대해 분석되었다. 양성 대조군으로서, TCR18168 발현 또는 DMF4 발현 T 세포는 표적 세포의 부재 하에 16시간 동안 ImmunoCult(상표명) 인간 CD3/28 T cell Activator(Stemcell Technologies)를 사용하여 또한 활성화되고, 이후 유세포분석법을 이용하여 표면 CD25 발현에 대해 조사되었다.

[0352] TCR18168을 발현하는 인간 T 세포의 삼합체 염색은 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)를 함유하는 HLA-A*0201 삼합체에 대한 특이적 결합 및 음성 대조군 MART-1 펩타이드를 함유하는 HLA-A*0201 삼합체에 대한 최소 결합을 보여주었다(도 3a). 반대로, TCR DMF4를 발현하는 T 세포는 MART-1 펩타이드를 함유하는 HLA-A*0201 삼합체에 오직 결합하였다(도 3a).

[0353] NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)에 의해 펄스화된 HLA-A2 발현 K562 세포와의 공배양의 16시간 이후에, TCR18168을 발현하는 T 세포는 CD25 표면 발현(도 3b) 및 IFN γ 분비(도 3d)의 용량 의존적 상향조절을 나타냈다. NY-ESO-1 펩타이드의 부재 하에 NY-ESO-1 펩타이드가 로딩된 HLA-B7 발현 K562 세포 또는 HLA 발현 K562 세포와 공배양될 때, TCR18168 발현 T 세포는 CD25(도 3b) 또는 IFN γ (도 3d)의 상향조절을 나타내지 않았다. 비교하면, 특이성 대조군으로서, TCR DMF4를 발현하는 T 세포는 동족 MART-1 펩타이드에 의해 펄스화된 HLA-A2 발현 K562 세포와 공배양된 후에만 CD25 발현(도 3c) 및 IFN γ 분비(도 3e)의 증가를 나타냈다.

[0354] **6.2.2 펩타이드 펄스화된 T2 표적 세포와 공배양된 TCR18168을 발현하는 1차 인간 T 세포의 규명**

[0355] 다음에, (6.2.1 부문에 사용된 도너 세포와 다른) 건강한 도너로부터 단리되고 ImmunoCult(상표명) 인간 CD3/28 T cell Activator(Stemcell Technologies)에 의해 이전에 증식된 1차 인간 T 세포는 상기에 기재된 바대로 전기천공을 이용하여 인간 TCR18168 또는 DMF4를 발현하도록 형질주입되고, 내인성으로 HLA-A*0201을 발현하는 표적 세포로서 T2 세포를 사용하여 유사한 공배양 연구에서 분석되었다. 간단히, T2 세포(ATCC, 카탈로그 174xCEM.T2호)는 CellTrace(상표명) 바이올렛 염료(Thermo Fisher, 카탈로그 C34557호)에 의해 표지되고, 1 μ M의 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(Genscript, 특별 주문), 1 μ M의 MART-1 펩타이드 ELAGIGILTV(서열 번호 22)(Genscript, 특별 주문), 또는 DMSO 단독(비히클 대조군)(Fisher Scientific, 카탈로그 BP231-100호)에 의해 펄스화되었다. TCR18168 발현 또는 DMF4 발현 T 세포는 16시간 동안 T2 표적 세포와 공배양되고, 이후 항-인간 CD25 항체(eBioscience, 카탈로그 17-0259-42호)를 사용하여 유세포분석법에 의해 CD25 표면 발현에 대해 분석되었다. 양성 대조군으로서, TCR18168 발현 또는 DMF4 발현 T 세포는 표적 세포의 부재 하에 16시간 동안 ImmunoCult(상표명) 인간 CD3/28 T cell Activator(Stemcell Technologies)를 사용하여 또한 활성화되고, 이후 유세포분석법을 이용하여 표면 CD25 발현에 대해 조사되었다. T2 표적 세포 사멸은 Zombie NIR 생/사 염료(Biolegend, 카탈로그 423105호)를 사용하여 생 T2 세포의 소실(즉, CellTrace(상표명) 바이올렛 염료 양성 세포의 소실)을 분석함으로써 측정되었다.

[0356] TCR18168을 발현하는 인간 T 세포는 동족 NY-ESO-1 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포와의 공배양 후 또는 항-CD3/CD28 항체에 의한 자극 후 CD25 표면 발현의 상향조절을 오직 나타냈다(도 4a). 또한, TCR18168 발현 T 세포는, CellTrace(상표명) 바이올렛 염료 양성 세포의 소실에 의해 측정된 바대로, DMSO 비히클 또는 MART-1 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포가 아니라 동족 NY-ESO-1 펩타이드에 의해 펄스화된 T2 세포를 오직 사멸하였다(도 4c). 비교하면, TCR DMF4를 발현하는 T 세포는 동족 MART-1 펩타이드가 로딩된 T2 세포에 의해 오직 활성화되고(도 4b), 동족 MART-1 펩타이드가 로딩된 T2 세포를 오직 사멸하였다(도 4c).

[0357] **6.2.3 NFAT-루시퍼라제 리포터 T 세포주를 사용한 TCR18168의 규명**

[0358] TCR β 음성 주르카트 세포(ATCC, 카탈로그 TIB-153호)는 NFAT 반응 요소 및 짧은 CMV 최소 촉진자의 제어 하에 (i) 루시퍼라제 리포터에 의해 렌티바이러스로 형질도입되고, (ii) TCR18168. B16-F10 세포(ATCC, 카탈로그

CRL-6475호)는 HLA-A*0201 분자의 $\alpha 1$ 및 $\alpha 2$ 도메인, 마우스 H-2D^b 분자의 $\alpha 3$ 도메인 및 인간 β_2 마이크로글로불린을 포함하는 AAD를 발현하도록 렌티바이러스로 형질도입되고, 1nM 내지 1 μ M의 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(Genscript, 특별 주문), 1 μ M의 MART-1 펩타이드 ELAGIGILTV(서열 번호 22)(Genscript, 특별 주문), 또는 DMSO(비히클 대조군)(Fisher Scientific, 카탈로그 BP231-100호)에 의해 펄스화되었다. TCR 발현 주르카트 리포터 세포는 16시간 동안 펩타이드 펄스화된 AAD 발현 B16 세포와 공배양되었다. 최대 NFAT 리포터 활성에 대한 양성 대조군으로서, TCR 발현 주르카트 리포터 세포는 또한 16시간 동안 PMA 및 이오노마이신(eBioscience, 카탈로그 00-4970호)을 함유하는 Cell Stimulation Cocktail에 의해 자극되었다. 루시퍼라제 리포터 활성은 Nano-Glo 루시퍼라제 검정 키트(Promega, 카탈로그 N1120호) 및 EnVision Multimode Plate Reader(Perkin Elmer)을 사용하여 측정되었다.

[0359] TCR18168을 발현하는 주르카트 리포터 세포는 DMSO 또는 MART-1 펩타이드에 의해 펄스화된 AAD 발현 B16 세포의 존재 하에 최소 루시퍼라제 리포터 활성을 나타냈다(도 5a). 그러나, 동족 NY-ESO-1 펩타이드에 의해 펄스화된 AAD 발현 B16 세포와 공배양될 때, TCR18168을 발현하는 주르카트 리포터 세포는 펩타이드 특이적(도 5a) 및 용량 의존적(도 5b) 활성화 반응을 나타냈다.

[0360] **6.3 실시예 3: TCR18168 돌연변이체의 제조 및 규명**

[0361] 이 실시예에서, TCR18168의 돌연변이체는 결합 및 T 세포 활성화에 대해 생성되고 규명되었다. 이 돌연변이체는 쥐와 불변 영역에 융합된 인간 가변 영역을 포함하는 키메라 TCR로서 또는 전체 인간 TCR로서 시험되었다.

[0362] **6.3.1 TCR β 사슬 지도된 선택 및/또는 NNK CDR3 그래프팅을 이용한 TCR 스크리닝**

[0363] 간단히, 지도된 선택 스크리닝에서, TCR18168c의 β 사슬은 미경험 제대혈 유래된 α 사슬 라이브러리 또는 CDR3 α 에서 무작위화된 돌연변이를 갖는 TCR18168c의 α 사슬을 포함하는 2개의 α 사슬 라이브러리(하기에 기재된 α -NNK1 및 α -NNK2 라이브러리)에 대해 스크리닝하기 위한 가이드로서 사용되었다. TCR18168c β 사슬 및 α 사슬 라이브러리에 대한 발현 작제물은 T2/pMHC+ 세포의 존재 하에 pMHC 삼합체 결합 및 AK-D10R3 T 세포 활성화를 평가하도록 AK-D10R3 세포로 레트로바이러스로 형질도입되었다.

[0364] TCR18168c α 사슬 및 β 사슬의 CDR3 영역은 NNK CDR3 그래프팅에 의해 무작위화되었다. NNK 삼중항 코돈은 N: A/C/G/T 및 K: G/T 뉴클레오타이드로 이루어지고, 32개의 코돈을 갖는 모든 20개의 정규 아미노산의 커버링을 허용한다.

[0365] 단일 가닥 NNK 올리고머의 2개 세트는 α 사슬 CDR3 및 β 사슬 CDR3 그래프팅에 사용되었다. 올리고머 라이브러리 α -NNK1 및 α -NNK2(Microsynth, 특별 주문)는 TCR18168c α 사슬 CDR3의 각각 잔기 RELYS(서열 번호 266) 및 GAGSY(서열 번호 267)를 무작위화하도록 사용되었다. 올리고머 라이브러리 β -NNK1 및 β -NNK2(Microsynth, 특별 주문)는 TCR18168c β 사슬 CDR3의 각각 잔기 GAGVT(서열 번호 268) 및 AGVTD(서열 번호 269)를 무작위화하도록 사용되었다. 표 9는 CDR3 α 및 CDR3 β 서열을 무작위화하도록 사용된 CDR3 NNK 뉴클레오타이드 올리고머의 서열을 제공한다. 단일 가닥 NNK CDR3 라이브러리 올리고머는 역가닥을 합성하고 이중 가닥 올리고머를 생성하도록 역 프라이밍 PCR 증폭으로 처리되었다.

표 9

CDR3 NNK 라이브러리 정보.

| 서열 번호 | 라이브러리 | 아미노산 서열 |
|-------|----------------|--|
| 270 | α -NNK1 | 5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTG CTG TGN NKN NKN NKN NKN NKG GGG CTG GGA GTT ACC AAC TCA CTT TCG GAT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (여기서, N은 A, C, G 또는 T이고; K는 G 또는 T임). |
| 271 | α -NNK2 | 5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTG CTG TGA GAG AAT TAT ACT CTN NKN NKN NKN NKN NKC AAC TCA CTT TCG GAT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (여기서, N은 A, C, G 또는 T이고; K는 G 또는 T임). |
| 272 | β -NNK1 | 5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTA GCG TTG GGN NKN NKN NKN NKN NKG ATA CGC AGT ATT TTG GGT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (여기서, N은 A, C, G 또는 T이고; K는 G 또는 T임). |
| 273 | β -NNK2 | 5'-TCG TCG GCA GCG TCA GAT GCT CTT CGT GTA GCG TTG GGG GCN NKN NKN NKN NKN NKA CGC AGT ATT TTG GGT GAA GAG CCT CCG AGC CCA CGA GAC-3' (여기서, N은 A, C, G 또는 T이고; K는 G 또는 T임). |

[0366]

[0367]

[0368]

[0369]

[0370]

[0371]

[0372]

[0373]

[0374]

스터퍼 서열에 의해 치환되는 α 및 β CDR3 영역을 제외하고, 전장 α 사슬 및 β 사슬 서열을 함유하는 레트로바이러스 발현 벡터는 스텐퍼 서열을 절제하도록 분해되고, 후속하여 겔 정제되었다. 이후, 이중 가닥 CDR3 α 및 CDR3 β 라이브러리 올리고머는 분해되고 정제된 선형화된 벡터의 프레임워크 3과 프레임워크 4 사이에 결합되어서 전장 TCR α 사슬 및 β 사슬 서열을 생성하였다.

재구성된 CDR3 무작위화된 TCR18168c 발현 작제물은 T2/pMHC+ 세포의 존재 하에 pMHC 삼합체 결합 및 세포 활성화를 평가하도록 AK-D10R3 세포로 레트로바이러스로 형질도입되었다.

전체 21개의 TCR18168c 돌연변이체는 지도된 선택 및/또는 NNK 돌연변이유발을 이용하여 확인되었다: TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 및 TCR0069. 표 4는 이 키메라 TCR의 가변 영역 및 이의 인간 대응물의 서열 정보를 제공한다.

6.3.2 TCR 발현 AK-D10R3 세포에 대한 NY-ESO-1 pMHC 삼합체의 결합

NY-ESO-1-표적화 키메라 TCR TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 또는 TCR0069를 발현하는 AK-D10R3 세포는 SF-IMDM 배지(BioConcept 카탈로그 1-28S07-1호)를 사용하여 10% CO₂ 분위기 중에 37°C에서 3일 동안 증식되었다. SSX-2에 결합하는 기준 TCR을 발현하는 AK-D10R3 세포 또는 TCR 음성 AK-D10R3 세포는 대조군으로서 사용되었다. 1.0 x 10⁵개의 세포는 96웰 검정 플레이트의 각각의 웰에서 플레이팅되고, 5분 동안 300 x g 및 4°C에서 원심분리되고, 200 μ l의 검정 완충제(2% FCS가 보충된 1x PBS)를 사용하여 2회 세척되고, 1.0 x 10⁵개의 세포/100 μ l의 농도로 검정 완충제 중에 재현탁되었다. 염색을 위해, 20 μ l의 항-마우스 TCR β -사슬-APC 항체의 스톡 용액(BD, 카탈로그 553174호, 클론 H57-597)(1:500) 및 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1, 인하우스로 제조)(1:250)가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체를 각각의 웰에서 첨가하였다. 실온에서 30분 항온처리 이후에, 세포는 상기에 기재된 바대로 2회 세척되고, BD FACSCanto II 유세포분석기를 사용하여 유세포분석법에 의해 분석되었다. 세포는 pMHC 결합 (PE+)에 대해 TCR 발현 (APC+)에 대해 게이팅되었다. FlowJo 소프트웨어 점도표가 생성되고, TCR+ pMHC+ 세포의 백분율(%)은 결정되었다.

도 6에 도시된 바대로, 시험된 TCR18168c 및 각각의 TCR18168c 돌연변이체는 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)에 의해 로딩된 HLA-A*0201 삼합체에 결합하였다.

6.3.3 NY-ESO-1+ T2 세포에 의한 TCR 발현 AK-D10R3 세포의 활성화

IL-2-(NFAT)₃-EGFP 리포터 작제물 및 NY-ESO-1 표적화 키메라 TCR TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011,

TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 또는 TCR0069를 발현하는 AK-D10R3 세포는 상기에 기재된 바대로 SF-IMDM 배지 중에 배양되었다. 동시에, T2 표적 세포(문헌[Salter RD, EMBO J, 1986 May 5 (5):943-9 PMID 3522223]에 의해 기재된 바와 같은 인간 림프아구 세포)는 NY-ESO-1 항원 펩타이드에 의해 펄스화되었다. T2 세포는 5분 동안 300 x g 및 4°C에서 원심분리되고, 1x PBS를 사용하여 세척되고, 1.0×10^6 개의 세포/250 μ l의 최종 농도로 50 μ g/ml의 NY-ESO-1 야생형 항원 SLLMWITQC(서열 번호 1, 인하우스로 제조)가 보충된 1x PBS 중에 재현탁되었다. SXX-2 펩타이드 KASEKIFYV(서열 번호 274)(Peptides & Elephants, 로트 EP07005/3009P04)에 의해 펄스화되거나 펩타이드가 없는 T2 세포는 대조군으로서 작용하였다. 펩타이드 적정을 위해, T2 세포는 1.0×10^6 개의 세포마다 24, 2.4, 0.24, 2.4×10^{-2} , 2.4×10^{-3} , 2.4×10^{-4} , 2.4×10^{-5} , 2.4×10^{-6} , 2.4×10^{-7} , 2.4×10^{-8} , 2.4×10^{-9} , 2.4×10^{-10} , 2.4×10^{-11} , 2.4×10^{-12} 또는 2.4×10^{-13} μ g 펩타이드를 사용하여 NY-ESO-1 항원의 용량 범위에 의해 펄스화되었다. 세포는 37°C에서 3시간 동안 항온처리되고, 상기에 기재된 바대로 1x PBS를 사용하여 2회 세척되고, SF-IMDM 배지를 사용하여 5.0×10^6 개의 세포/20ml의 최종 농도로 재현탁되었다.

[0375] 200 μ l의 TCR 발현 AK-D10R3 세포(5.0×10^4 개의 세포)를 96웰 검정 플레이트의 각각의 웰에서 첨가하고, 5분 동안 300 x g에서 원심분리하고, 상청액을 버렸다. 다음에, 200 μ l의 T2 표적 세포(5.0×10^4 개의 세포) 현탁액을 각각의 웰에서 첨가하였다. AK-D10R3 세포는 조심스럽게 재현탁되고, 10% CO₂ 분위기에서 37°C에서 18시간 동안 T2 세포와 동시항온처리되었다. 동시염색을 위해, 세포 현탁액은 10분 동안 300 x g에서 침전되고, 검정 완충제를 사용하여 2회 세척되고, 20 μ l/웰의 염색 용액(1:500 APC 표지된 항-마우스 TCR β -사슬 항체가 보충된 1x PBS)을 사용하여 재현탁되고, 실온에서 30분 동안 항온처리되었다. 후속하여, 세포는 상기에 기재된 바대로 검정 완충제를 사용하여 2회 세척되고, 80 μ l의 검정 완충제 중에 재현탁되고, BD FACSCanto II 유세포분석기를 사용하여 유세포분석법에 의해 분석되었다. 세포는 T 세포 활성화 (EGFP+)에 대해 TCR 발현 (APC+)에 대해 게이팅되었다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여 점도표가 생성되고, APC+ EGFP+ 세포의 백분율(%)은 결정되었다. 각각의 검정은 3회 수행되었다.

[0376] 도 7에 도시된 바대로, 시험된 TCR18168c 및 각각의 TCR18168c 돌연변이체는 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)에 의해 펄스화된 T2 세포의 존재 하에 AK-D10R3 세포에서 IL-2-NFAT 리포터 작제물의 활성화를 매개할 수 있었다(도 7).

[0377] **6.3.4 TCR 발현 주르카트 세포에 대한 NY-ESO-1 pMHC 삼합체의 결합**

[0378] NY-ESO-1 표적화 키메라 TCR TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0031, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 또는 TCR0069는 전체 인간 TCR로 전환되고, 인간 주르카트 세포에서 발현되었다. 각각의 키메라 TCR에 상응하는 전체 인간 TCR의 명칭은 표 4에 기재되어 있다. 발현 작제물에서, 각각의 TCR의 α 사슬 및 β 사슬은 P2A-퓨린 부위를 통해 연결되었다.

[0379] TCR 발현 주르카트 세포는 L-글루타민이 보충된 RPMI 배지(BioConcept 카탈로그 1-41F03-I호, 로트 LA03485P)를 사용하여 10% CO₂ 분위기에서 37°C에서 3일 동안 증식되었다. TCR 음성 주르카트 세포는 대조군으로서 사용되었다. 1.0×10^5 개의 세포는 96웰 검정 플레이트의 각각의 웰에서 플레이팅되고, 5분 동안 300 x g 및 4°C에서 원심분리되고, 200 μ l의 검정 완충제(2% FCS가 보충된 1x PBS)를 사용하여 2회 세척되고, 1.0×10^5 개의 세포/100 μ l의 농도에서 검정 완충제 중에 재현탁되었다. 세포는 TCR 발현 및 pMHC 결합에 대해 독립적으로 염색되었다. 염색을 위해, 20 μ l의 항-인간 TCR-APC 항체(eBioscience, 카탈로그 17-9985-42호, 클론 IP26)(1:200)의 스톱 용액 또는 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)(MBL, 카탈로그 T01064호, 로트 T1606011)(1:250)가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체는 각각의 웰에서 첨가되었다. 실온에서 30분 항온처리 이후에, 세포는 상기에 기재된 바대로 2회 세척되고, BD FACSCanto II 유세포분석기를 사용하여 유세포분석법에 의해 분석되었다. 대조군에서, 세포는 대조군 SXX-2 항원 펩타이드 KASEKIFYV(서열 번호 274)(MBL, 카탈로그 TSM079-1호, 로트 001)(1:250)가 로딩된 PE 표지된 HLA-A*0201 삼합체에 의해 염색되었다. 세포는 FSC에 대한 TCR 발현 (APC+) 또는 FSC에 대한 pMHC 결합 (PE+)에 대해 게이팅되었다. FlowJo 소프트웨어를 사용하여 점도표가 생성되고, TCR+ 또는 pMHC+ 세포의 백분율(%)은 결정되었다.

[0380] 도 8a 및 도 8b에 도시된 바대로, 시험된 TCR18168 및 각각의 TCR18168 돌연변이체는 완전 인간 TCR로서 주르카트 세포의 표면에서 발현될 때 야생형 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)가 로딩된 HLA-A*0201 삼합체에 결합하였다.

[0381] **6.3.5 펩타이드 펄스화된 T2 표적 세포와 공배양된 TCR18168 돌연변이체를 발현하는 1차 인간 T 세포의 규명**

[0382] TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038, TCR0070 또는 HLA-A*0201 삼합체 결합된 NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)에 특이적인 기준 TCR의 α 사슬 및 β 사슬의 융합 작제물을 암호화하는 mRNA 분자는 mMESSAGe mMACHINE T7 Ultra 키트(Ambion, 카탈로그 AMB13455호)를 사용하여 시험관내 전사를 통해 생성되었다. 각각의 mRNA는 5'→3' 순서로 TCR β 사슬, 퓨린 절단 부위, P2A 절단 부위 및 TCR α 사슬을 암호화하는 벡터로부터 발현되었다. 이후, 인간 1차 T 세포는 MaxCyte GT 전기천공장치를 사용하여 전기천공에 의해 이들 mRNA의 각각에 의해 형질주입되었다. 형질주입 효율은 APC SLLMWITQC(서열 번호 1) 삼합체 HLA-A*0201(MBL 카탈로그 T10605호)을 사용하여 전기천공 후 16시간에 평가되었다. 96웰 환자 플레이트를 사용하여, Cell Trace Violet(CTV)에 의해 표지된 형질주입된 1차 T 세포를, 5x 연속 희석에 의해 1000nM의 높은 용량으로부터 12.8pM의 낮은 농도로 다양한 농도의 SLLMWITQC(서열 번호 1) 펩타이드에 의해 펄스화된, 카복시플루오레세인 숙신이미딜 에스터(CFSE)에 의해 표지된 T2 표적 세포와 1:1 효과기-대-표적 비율에서 공배양하였다. 37 °C 및 5% CO₂ 하에 공배양의 16시간 후, 샘플 웰을 BD LSRFortessa(상표명) 세포 분석기에 의해 분석하여 세포 활성화(CD25, 도 9a 내지 도 9h), 탈과립화(CD107a, 도 10a 내지 도 10h) 및 생존가능 세포(도 11a 내지 도 11h)의 바이오마커를 평가하였다. 분석은 FlowJo(등록상표), Microsoft(등록상표) Excel(등록상표) 및 GraphPad Prism을 사용하여 수행되었다.

[0383] 도 9a 내지 도 9h에 도시된 바대로, 시험된 모든 NY-ESO-1 특이적 TCR(TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038 및 TCR0070, 및 기준 TCR)은 세포 표면 CD25 발현에 의해 나타난 것처럼 세포 활성화를 유도하였다. CD25 발현의 백분율은 펄스에 NY-ESO-1 펩타이드의 더 높은 수준이 사용될 때 증가하였다. 유사하게, 이 TCR은 모두 음성 대조군에 비해 세포 표면에서 CD107a 발현에 의해 도 10a 내지 도 10h에 도시된 바대로) 증가된 세포용해 가능성 및 세포 탈과립화를 나타냈다. 도 9a 내지 도 9h 및 도 10a 내지 도 10h에 도시된 실험에 대한 음성 대조군은 Mart-1 펩타이드 표적화 TCR, DMF4에 의해 형질주입되고, 1 μ M의 NY-ESO-1에 의해 펄스화된 T2 세포와 공배양된 인간 1차 T 세포이었다. 또한, 시험된 NY-ESO-1 특이적 TCR의 각각의 하나를 발현하는 1차 T 세포는 음성 대조군에 비해 증가된 세포독성을 나타냈다(생존가능 표적 T2 세포의 수의 감소에 의해 도 11a 내지 도 11h에 도시됨). 1 μ M의 Mart-1 펩타이드는 T2 세포를 펄스화하기 위한 음성 대조군으로서 사용되었다.

[0384] **6.3.6 펩타이드 발현 종양 세포주에서 공배양된 TCR18168 돌연변이체를 발현하는 1차 인간 T 세포의 규명**

[0385] 6.3.5 부문에 기재된 바와 같은 mRNA 분자를 제조하고, 6.3.5 부문에서와 동일한 방법을 이용하여 전기천공에 의해 1차 T 세포로 형질주입하였다. 이후, TCR 발현 T 세포는 내인성 NY-ESO-1을 발현하는 만성 골수성 백혈병 세포주 K562와 다양한 효과기-대-표적 비율에서 공배양되었다. 구체적으로, K562 세포는 CFSE에 의해 표지되고, (단백질을 과발현하도록) 인간 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1에 의해 형질도입되었다. 고정된 수의 표적 K562 세포를 96웰 환자 조직 배양 플레이트에서 플레이팅하고, 다양한 분량의 형질주입된 T 세포와 3중 공배양하였다. 공배양물은 16시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 항온처리되고, 6.3.5 부문에 기재된 바대로 활성화(CD25), 탈과립화(CD107a) 및 표적 세포 생존능력의 바이오마커에 대해 측정되었다.

[0386] 도 12a 내지 도 12h에 도시된 바대로, 시험된 모든 NY-ESO-1 특이적 TCR(TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038 및 TCR0070, 및 기준 TCR)은 다양한 효과기-대-표적 비율 하에 세포 표면 CD25 발현에 의해 표시된 바대로 세포 활성화를 유도하였다. 유사하게, 이 TCR은 모두 (세포 표면 상의 CD107a 발현에 의해 도 13a 내지 도 13h에 도시됨) 증가된 세포용해 가능성 및 세포 탈과립화를 나타냈다. CD25 및 CD107a 발현 둘 다를 검출하기 위해, DMF4에 의해 형질주입된 인간 1차 T 세포는 음성 대조군으로서 사용되었다. 또한, 시험된 NY-ESO-1 특이적 TCR 중 임의의 하나를 발현하는 1차 T 세포는 (감소한 수의 생존가능 표적 K562 세포에 의해 도 14a 내지 도 14h에 도시된 바대로) 5:1 및 10:1의 효과기:표적 비율에서 음성 대조군에 비해 증가된 세포독성을 나타냈다. 세포독성 검정을 위해, DMF4에 의해 형질주입된 T 세포는 표적 세포와 공배양되고, 음성 대조군으로서 시험되었다.

[0387] 또 다른 실험에서, 상기에 기재된 기준 TCR, TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038, TCR0070, 또는 음성 대조군 TCR DMF4를 암호화하는 mRNA에 의해 형질주입된 T 세포는 각각 K562 표적 세포의 2개의 그룹의 동일한 수의 혼합물과 5:1 효과기-표적 비율에서 공배양되었다. K562 세포의 제1 그룹(그룹 1)은

시험 TCR에 의해 인식된 동족 HLA-펩타이드 복합체를 디스플레이하도록 인간 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1 단백질에 의해 형질도입되고, 4 μM의 CFSE에 의해 표지되었다. K562 세포의 제2 그룹(그룹 2)은 인간 HLA-B*0702에 의해 형질도입되고, 0.20 μM의 CFSE에 의해 표지되었다. 동시에, K562 세포의 동일한 혼합물은 제조되었지만, T 세포와 공배양되지 않았다. 각각의 경우에, 남아 있는 생존가능 K562 표적 세포의 각각의 세트의 수는 유세포분석법에 의해 결정되고, "사멸 퍼센트" 값은 T 세포 공배양 혼합물에서 남아 있는 생존가능 그룹 1 세포 대 남아 있는 생존가능 그룹 2 세포의 비율을 결정하는 것; 비-T 세포 공배양된 혼합물에서 남아 있는 생존가능 그룹 1 세포 대 남아 있는 생존가능 그룹 2 세포의 비율을 결정하는 것; 이 2개의 비율의 비율을 계산하는 것; 1로부터 공제하는 것; 및 100%를 곱하는 것에 의해 시험된 각각의 TCR에 대해 결정되었다. 양수 값은 그룹 2 세포와 비교된 그룹 1 세포의 우선적 사멸을 나타낸다. 도 15에 도시된 바대로, 음성 대조군 이외에 시험된 모든 TCR은 인간 HLA-A*0201 및 NY-ESO-1 단백질에 의해 형질도입된 K562 세포의 실질적인 우선적 사멸을 발생시켰다. 음성 대조군 샘플은 검출 가능한 우선적 사멸을 나타내지 않았다.

[0388] 또 다른 실험에서, 표적 종양 세포는 NY-ESO-1 또는 HLA-A*0201의 과발현 없이 TCR 발현 1차 T 세포와 공배양되었다. 구체적으로, 내인성 NY-ESO-1 및 HLA-A*0201을 발현하는 SLM2-me1인 흑색종 세포는 표적 세포로서 사용되고, CTV에 의해 표지되었다. 고정된 수의 표적 세포를 96웰 환자 조직 배양 플레이트에서 TCR을 발현하는 다양한 수의 형질주입된 1차 T 세포와 3중 공배양하였다. 공배양 플레이트를 16시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 항온처리하고, 생존가능 세포의 수는 이 부문 및 이전의 부문에 기재된 바대로 동일한 유세포분석법을 이용하여 평가하였다. 시험된 모든 NY-ESO-1 특이적 TCR2는 음성 대조군에 비해 표면 CD25(도 16a 내지 도 16f) 및 CD107a(도 17a 내지 도 17f) 백분을 발현을 증가시켰다. 도 18a 내지 도 18f에 도시된 바대로, 시험된 모든 NY-ESO-1 특이적 TCR은 음성 대조군에 비해 증가된 세포독성을 나타냈다. 도 16a 내지 도 16f, 도 17a 내지 도 17f, 및 도 18a 내지 도 18f에 대한 음성 대조군으로서, PBS에 의해 형질주입된 T 세포는 상응하는 효과기-대-표적 비율에서 표적 세포와 공배양되었다.

[0389] **6.3.7 NY-ESO-1 TCR 특이성 프로파일의 규명**

[0390] 이 실시예는 본 명세서에 기재된 몇몇 NY-ESO-1 특이적 TCR의 표적 특이성을 평가하기 위한 스크리닝 방법의 사용을 예시한다.

[0391] 간단히, SLLMWITQC(서열 번호 1)의 NY-ESO-1 펩타이드 서열과 높은 유사성을 갖는 짧은 폴리펩타이드의 그룹을 제조하였다. C 말단에서 발린을 갖는 앵커 최적화된 변이체(SLLMWITQV, 서열 번호 2)는 돌연변이유발에 대한 모 서열로서 사용되었다. 서열 번호 2의 앵커 위치 P2(L) 및 P9(V)를 제외한 각각의 위치는 모든 19개의 다른 가능한 자연 발생 아미노산에 의해 개별적으로 치환되어서, 133개의 변경된 펩타이드의 전체 세트(표 10에 기재된 바와 같은 서열 번호 275 내지 407)를 발생시켰다. 각각의 TCR의 특이성 프로파일은 133개 중 1개의 펩타이드 또는 모 서열 번호 2가 로딩된 T2 표적 세포와 공배양 후 TCR 발현 효과기 세포의 활성화를 측정함으로써 평가되었다.

[0392] 효과기 세포(NY-ESO AK-D10R3 세포)는 6.1 부분에 기재된 바대로 마우스 TCR 음성 흉선종 세포로부터 생성되고, NY-ESO-1 펩타이드 SLLMWITQC(서열 번호 1)에 특이적인 키메라 TCR TCR0001, TCR0017, TCR0021, TCR0037, 또는 기준 TCR; 키메라 마우스/인간 CD8; 및 3개의 NFAT 결합 부위(3xNFAT)를 포함하는 최소 IL-2 촉진자에 연결된 EGFP- 리porter 작제물에 의해 안정하게 형질도입되었다. 세포를 37°C 및 10% CO₂에서 3% 태아 소 혈청(FCS; Amimed), 1% 페니실린/스트렙토마이신(SIGMA-ALDRICH(미주리주 세인트 루이스)) 및 50 μM의 β-머캅토에탄올(Gibco, Fisher Scientific(영국))이 보충된 SF-IMDM(Amimed(영국)) 중에 배양하였다. ATCC로부터 항원 제시 Tap 결핍 T2(174 x CEM.T2) 세포는 37°C 및 5% CO₂에서 10% FCS 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640(SIGMA-ALDRICH) 중에 유지되었다.

[0393] (Peptides and Elephants(독일)로부터 구입되거나 인하우스로 제조된) 펩타이드를 DMSO 중에 현탁시키고, 농도를 4mg/ml로 조정하였다. 간단히, T2 세포를 PBS(Gibco) 중에 세척하고, 37°C 및 5% CO₂에서 2시간 동안 1 x 10⁶ 개의 세포마다 80 μg의 펩타이드와 항온처리하였다. 항온처리 후, T2 세포를 PBS/2% FCS 중에 세척하고, 이후 SF-IMDM 배지 중에 재현탁시켰다. 관심 대상의 TCR을 발현하는 효과기 세포를 37°C 및 10% CO₂에서 SF-IMDM 배지 중에 16시간 동안 2:1 비율(96웰 플레이트의 웰마다 전체 150,000개의 세포)에서 펩타이드 펄스화된 T2 세포와 공배양하였다. 세포를 2% FBS/PBS 중에 2회 세척하고, 실온에서 30분 동안 항-마우스 TCR-β 사슬 클론 H57-597(BD Pharmingen(캘리포니아주 산 호세), 1:500)에 의해 염색하였다. 세포를 2회 세척한 후, BD FACS Canto

II를 사용하여 FACS 분석하였다.

[0394] FlowJo V10 소프트웨어를 이용하여 데이터 분석을 수행하였다. 활성화는 NY-ESO AK-D10R3 집단에서 EGFP 발현 세포의 비율로서 계산되었다(AK-D10R3 세포는 TCR 발현에 기초하여 확인되었다). (펩타이드가 로딩되지 않은) 배경 활성화는 모든 펩타이드 로딩된 샘플(변경된 및 네이티브 서열)로부터 공제되었다. 배경 공제된 값의 평균 및 표준 평균 오차(SEM)는 모든 반복실험(각각의 TCR에 대한 적어도 3회 반복실험)으로부터 계산되고, 값은 네이티브 서열 펩타이드의 것에 정규화되고, 정규화된 값은 디스플레이 목적을 위해 최소 0.0(오직 열 지도) 및 최대 1.0(열 지도 및 막대 차트 둘 다)으로 잘렸다. 정규화된 값은 도 19a(기준 TCR), 도 19b(TCR0001), 도 19c(TCR0017), 도 19d(TCR 0021) 및 도 19e(TCR0037)에서 열 지도 포맷으로 기재되고, 도 20a(기준 TCR), 도 20b(TCR0001), 도 20c(TCR0017), 도 20d(TCR 0021) 및 도 20e(TCR0037)에서 막대 차트 포맷으로 기재된다.

[0395] 열 지도 및 막대 차트는 시험된 각각의 TCR의 명확한 특이성 프로필을 밝혀냈다. 일반적으로, 백색(낮은 정규화된 값)의 더 높은 백분율은 NY-ESO-1 동족 펩타이드에서의 돌연변이에 대한 더 낮은 관용성을 나타내어서, 상기에 기재된 검정의 맥락에서 NY-ESO-1 동족 펩타이드에 대한 더 높은 정도의 특이성을 나타낸다. 도 19a 내지 도 19e에 도시된 바대로, TCR0001, TCR0017, TCR0021 및 TCR0037은 모두 평가된 돌연변이체 펩타이드에 대해 기준 TCR보다 NY-ESO-1 동족 펩타이드에 대해 실질적으로 더 높은 정도의 특이성을 나타냈다. 마찬가지로, 도 20a 내지 도 20e에서의 막대 차트는 기준 TCR과 비교하여 각각의 TCR0001, TCR0017, TCR0021 및 TCR0037에 대한 돌연변이체 펩타이드에 대한 낮은 정규화된 활성화 값의 더 높은 백분율을 밝혀냈다.

표 10

키메라 TCR의 특이성 프로필을 생성하기 위해 사용된 변경된 펩타이드.

| 서열 번호 | 표적 펩타이드 서열 | 서열 번호 | 표적 펩타이드 서열 | 서열 번호 | 표적 펩타이드 서열 |
|-------|------------|-------|------------|-------|--------------------|
| 275 | ALLMWITQV | 321 | SLLKWITQV | 367 | SLLMWVTQV |
| 276 | CLLMWITQV | 322 | SLLLWITQV | 368 | SLLMWWTQV |
| 277 | DLLMWITQV | 323 | SLLNWITQV | 369 | SLLMWYTQV |
| 278 | ELLMWITQV | 324 | SLLPWITQV | 370 | SLLMWIAQV |
| 279 | FLLMWITQV | 325 | SLLQWITQV | 371 | SLLMWICQV |
| 280 | GLLMWITQV | 326 | SLLRWITQV | 372 | SLLMWIDQV |
| 281 | HLLMWITQV | 327 | SLLSWITQV | 373 | SLLMWIEQV |
| 282 | ILLMWITQV | 328 | SLLTWITQV | 374 | SLLMWIFQV |
| 283 | KLLMWITQV | 329 | SLLVWITQV | 375 | SLLMWIGQV |
| 284 | LLLMWITQV | 330 | SLLWWITQV | 376 | SLLMWHQV |
| 285 | MLLMWITQV | 331 | SLLYWITQV | 377 | SLLMWIIQV |
| 286 | NLLMWITQV | 332 | SLLMAITQV | 378 | SLLMWIKQV |
| 287 | PLLMWITQV | 333 | SLLMCITQV | 379 | SLLMWILQV |
| 288 | QLLMWITQV | 334 | SLLMDITQV | 380 | SLLMWIMQV |
| 289 | RLLMWITQV | 335 | SLLMEITQV | 381 | SLLMWINQV |
| 290 | TLLMWITQV | 336 | SLLMFIQV | 382 | SLLMWIPQV |
| 291 | VLLMWITQV | 337 | SLLMGITQV | 383 | SLLMWIQQV |
| 292 | WLLMWITQV | 338 | SLLMHITQV | 384 | SLLMWIRQV |
| 293 | YLLMWITQV | 339 | SLLMIITQV | 385 | SLLMWISQV |
| 294 | SLAMWITQV | 340 | SLLMKITQV | 386 | SLLMWIVQV |
| 295 | SLCMWITQV | 341 | SLLMLITQV | 387 | SLLMWITWQV |
| 296 | SLDMWITQV | 342 | SLLMMITQV | 388 | SLLMWIYQV |
| 297 | SLEMWITQV | 343 | SLLMNITQV | 389 | SLLMWITAV |
| 298 | SLLMWITQV | 344 | SLLMPITQV | 390 | SLLMWITCV |
| 299 | SLGMWITQV | 345 | SLLMQITQV | 391 | SLLMWITDV |
| 300 | SLHMWITQV | 346 | SLLMRITQV | 392 | SLLMWITEV |
| 301 | SLIMWITQV | 347 | SLLMSITQV | 393 | SLLMWITFV |
| 302 | SLKMWITQV | 348 | SLLMTITQV | 394 | SLLMWITGV |
| 303 | SLMMWITQV | 349 | SLLMVITQV | 395 | SLLMWITHV |
| 304 | SLNMWITQV | 350 | SLLMYITQV | 396 | SLLMWITIV |
| 305 | SLPMWITQV | 351 | SLLMWATQV | 397 | SLLMWITKV |
| 306 | SLQMWITQV | 352 | SLLMWCTQV | 398 | SLLMWITLV |
| 307 | SLRMWITQV | 353 | SLLMWDTQV | 399 | SLLMWITMV |
| 308 | SLSMWITQV | 354 | SLLMWETQV | 400 | SLLMWITNV |
| 309 | SLTMWITQV | 355 | SLLMWFTQV | 401 | SLLMWITPV |
| 310 | SLVMWITQV | 356 | SLLMWGTQV | 402 | SLLMWITRV |
| 311 | SLWMWITQV | 357 | SLLMWHITQV | 403 | SLLMWITSV |
| 312 | SLYMWITQV | 358 | SLLMWKITQV | 404 | SLLMWITTV |
| 313 | SLLAWITQV | 359 | SLLMWLTQV | 405 | SLLMWITVV |
| 314 | SLLCWITQV | 360 | SLLMWMTQV | 406 | SLLMWITWV |
| 315 | SLLDWITQV | 361 | SLLMWNTQV | 407 | SLLMWITYV |
| 316 | SLLIEWITQV | 362 | SLLMWPTQV | | |
| 317 | SLLFWITQV | 363 | SLLMWQTQV | | |
| 318 | SLLGWITQV | 364 | SLLMWRTQV | | |
| 319 | SLLHWITQV | 365 | SLLMWSTQV | | |
| 320 | SLLIWITQV | 366 | SLLMWTTQV | 2 | SLLMWITQV (대조군) |

[0396]

[0397]

본 발명은 본 명세서에 기재된 구체적인 실시형태에 의해 범위에서 제한되지 않을 것이다. 실제로, 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형은 상기 설명 및 첨부된 도면으로부터 당업자에게 명확할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구항의 범위 내에 해당하도록 의도된다.

[0398]

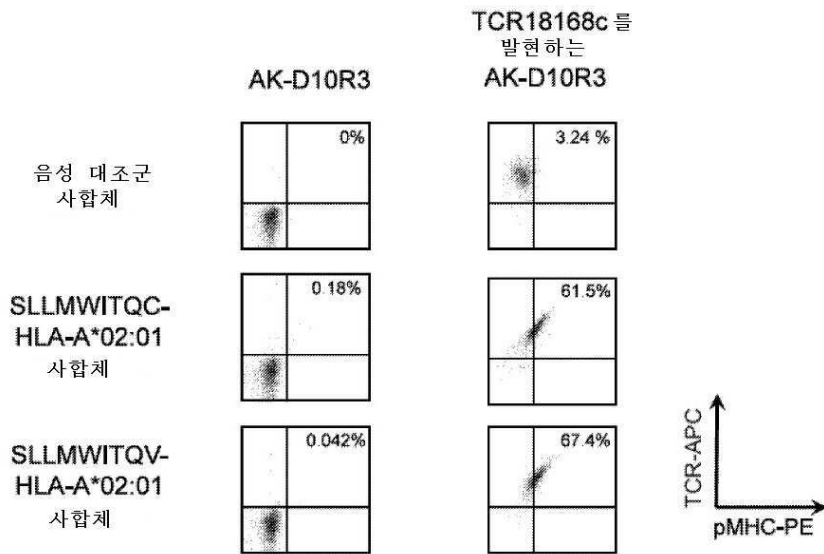
본 명세서에 인용된 모든 참고문헌(예를 들어, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)은, 각각의 개별 참고문헌(예를 들어, 공보 또는 특허 또는 특허 출원)이 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함되도록 구체적으로 및 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로, 모든 목적을 위해 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0399]

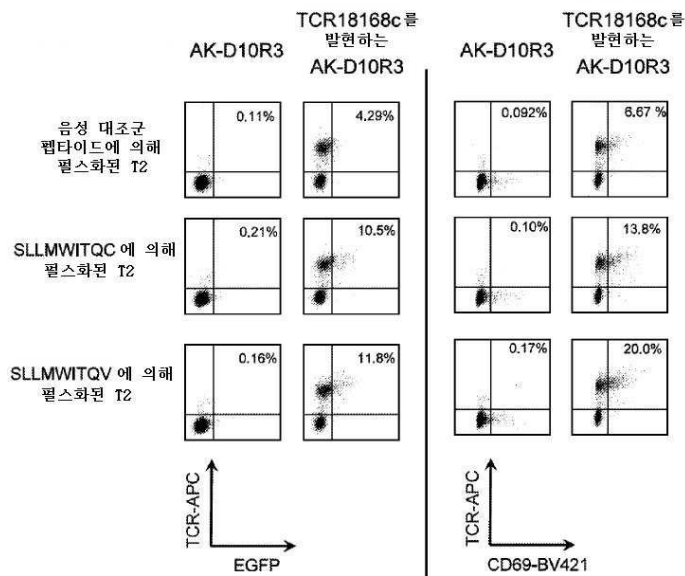
다른 실시형태는 하기 청구항 내에 있다.

도면

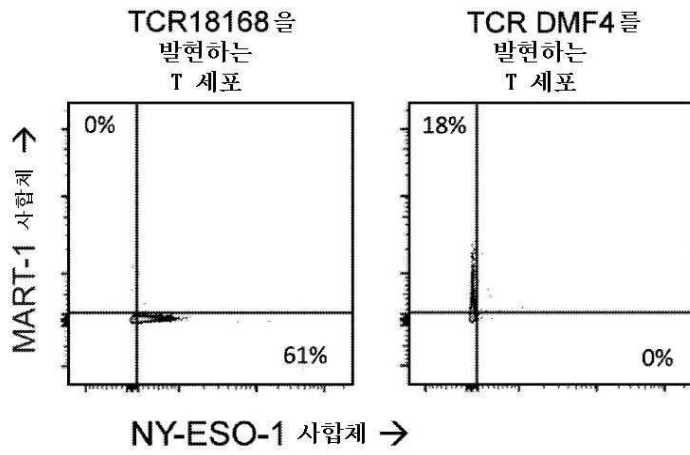
도면1



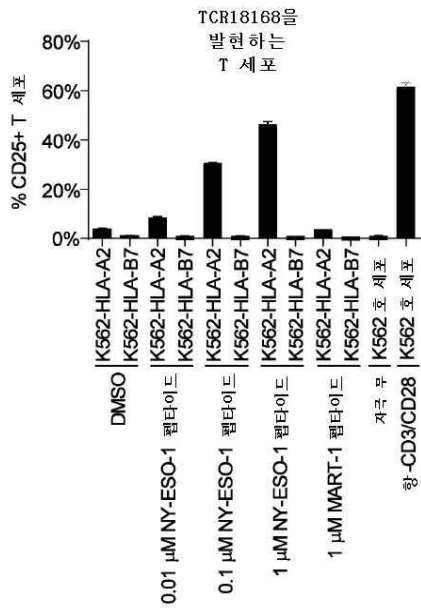
도면2



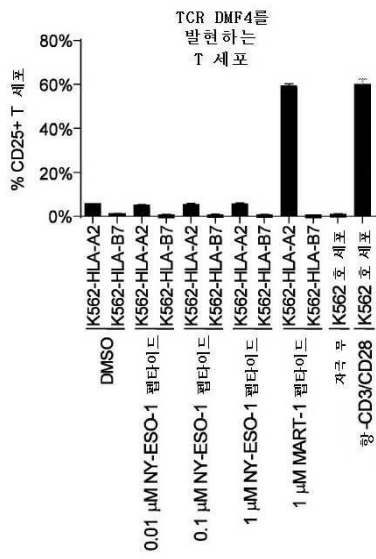
도면3a



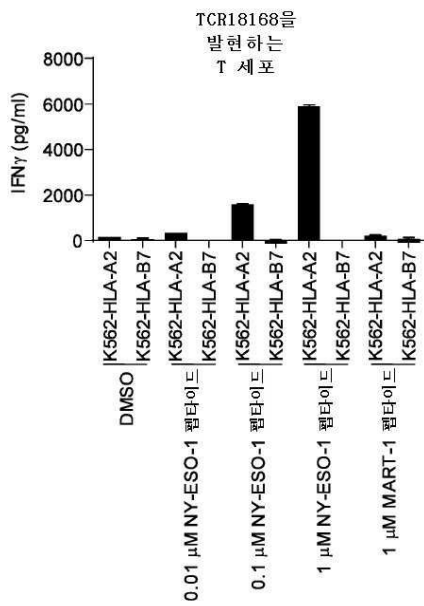
도면3b



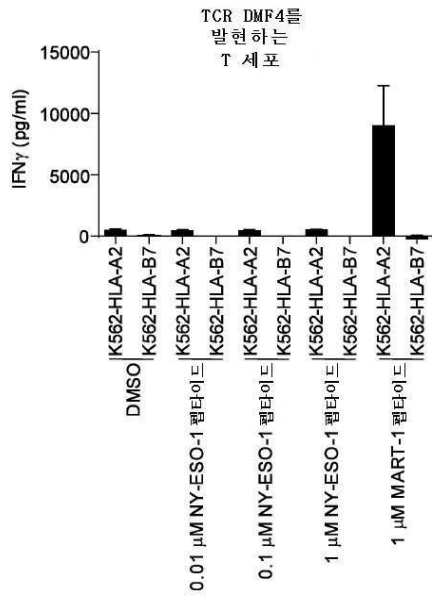
도면3c



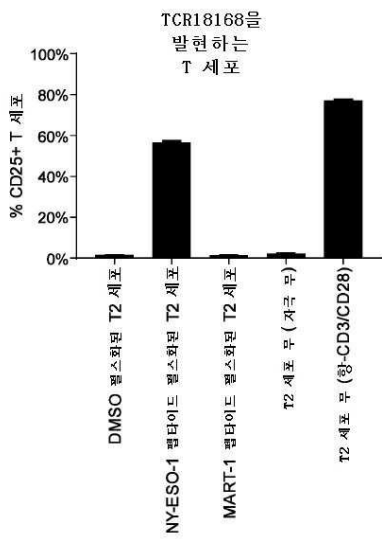
도면3d



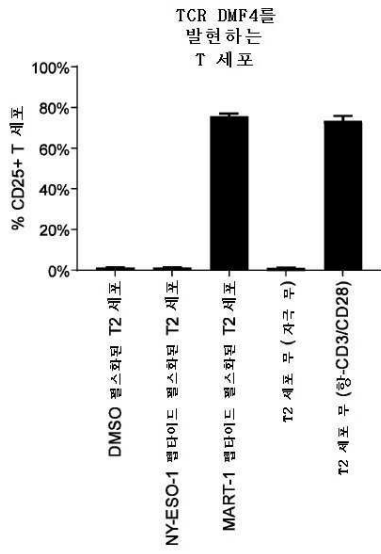
도면3e



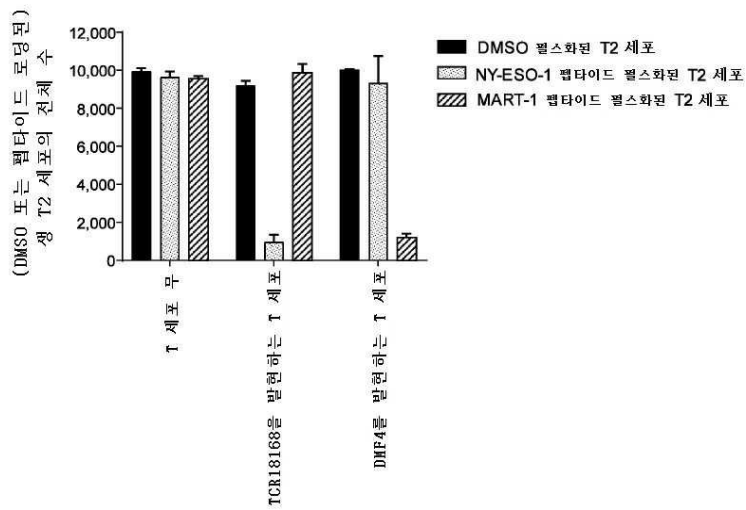
도면4a



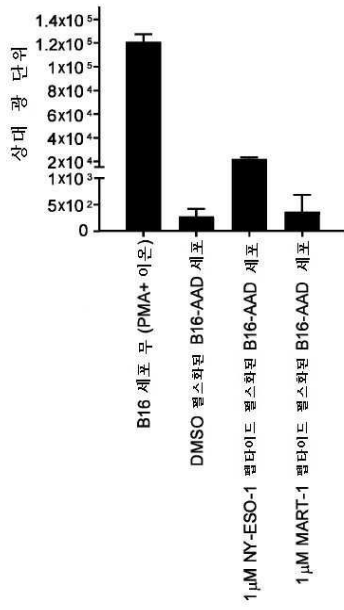
도면4b



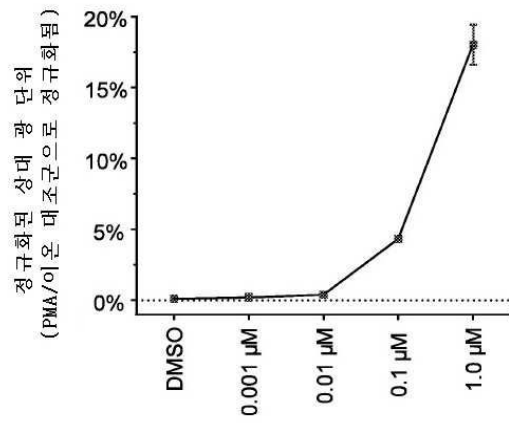
도면4c



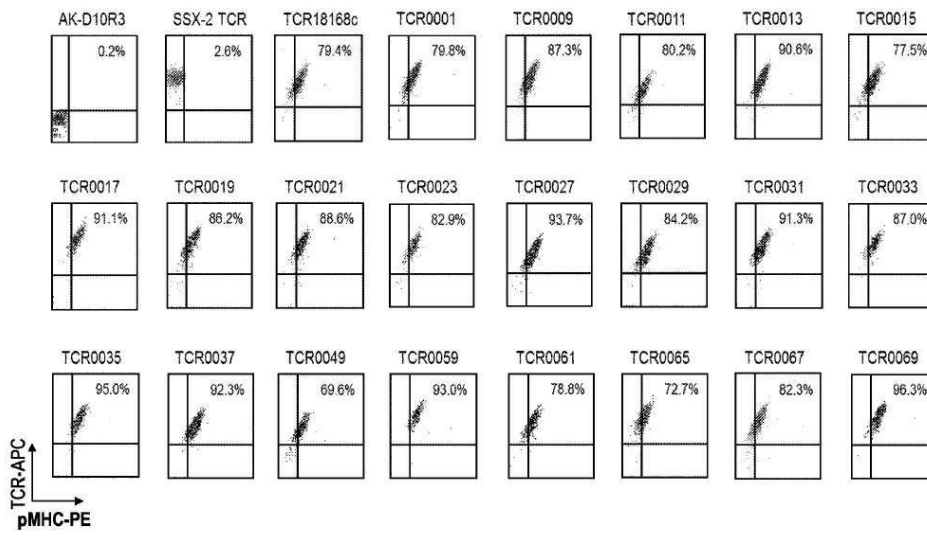
도면5a



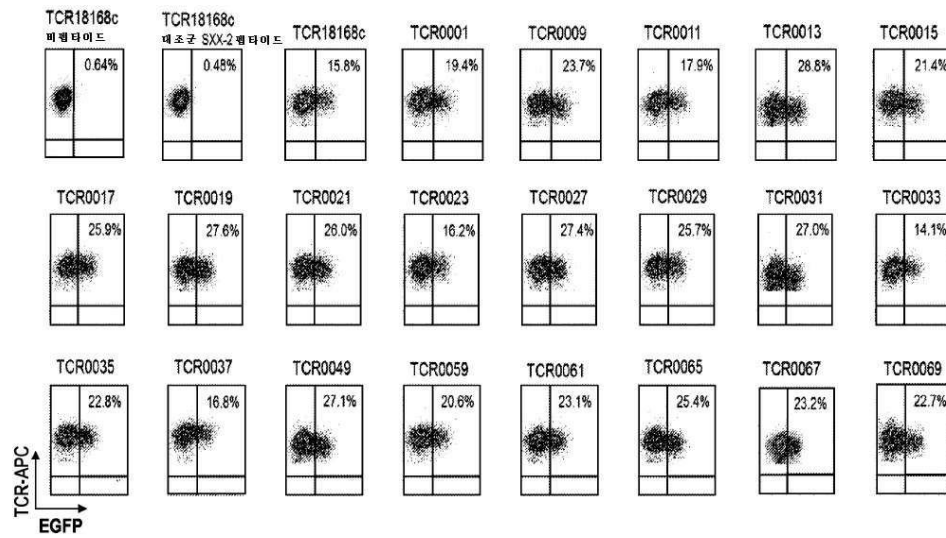
도면5b



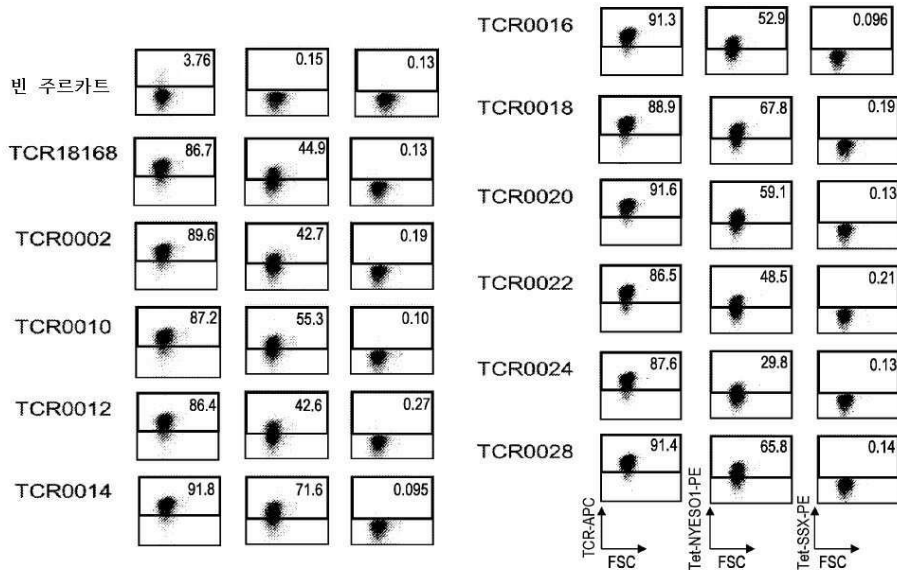
도면6



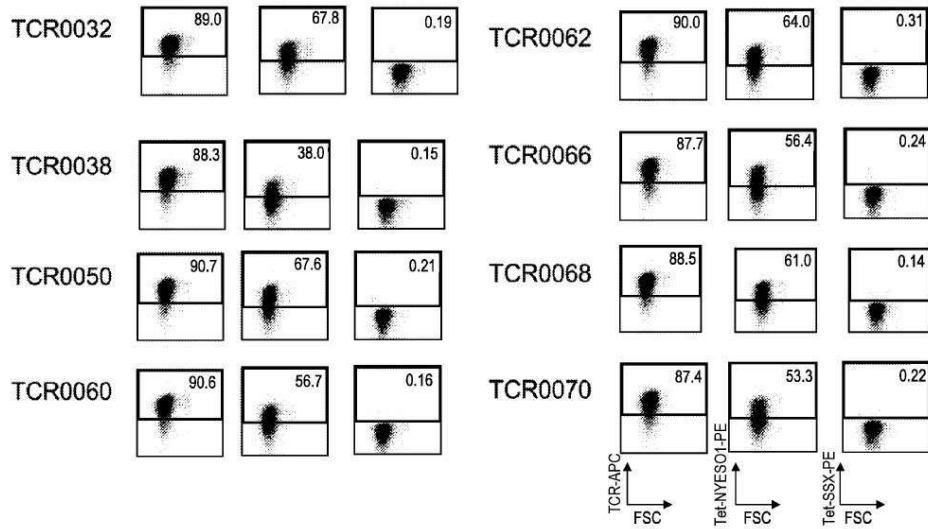
도면7



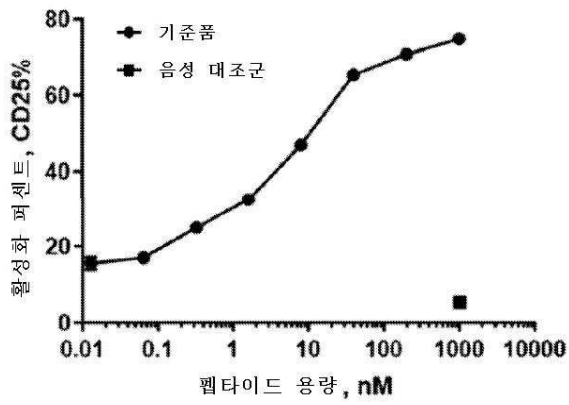
도면8a



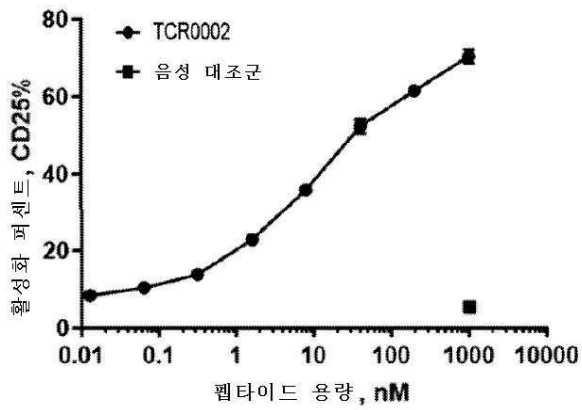
도면8b



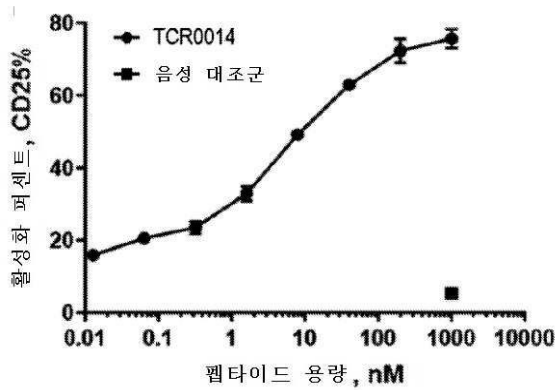
도면9a



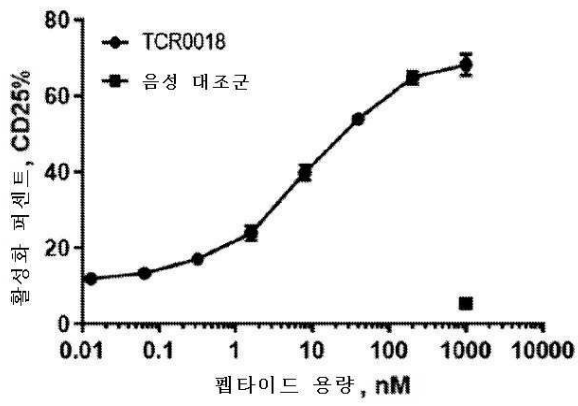
도면9b



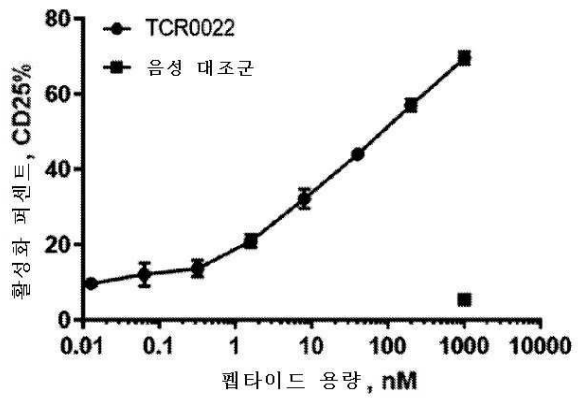
도면9c



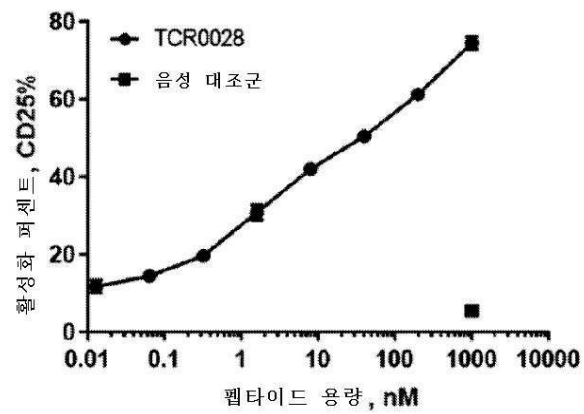
도면9d



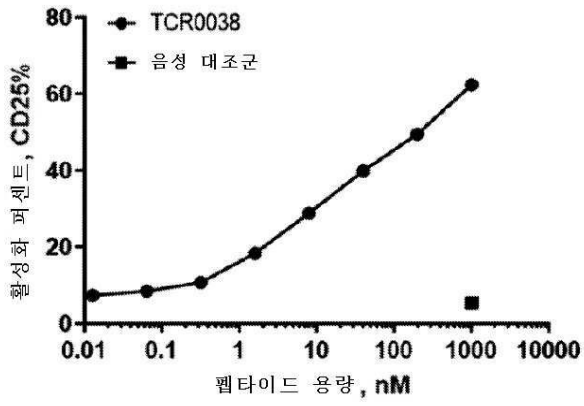
도면9e



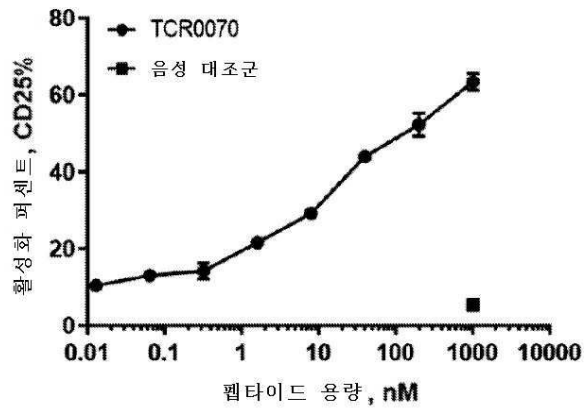
도면9f



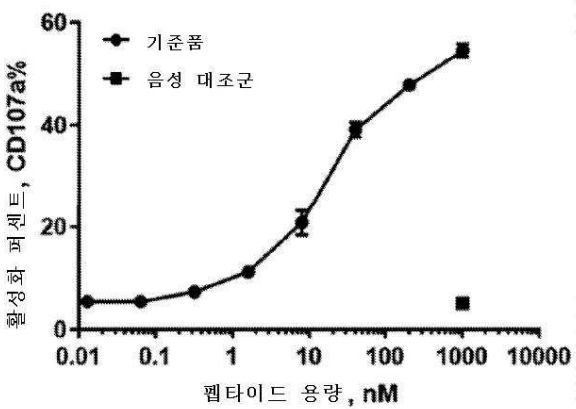
도면9g



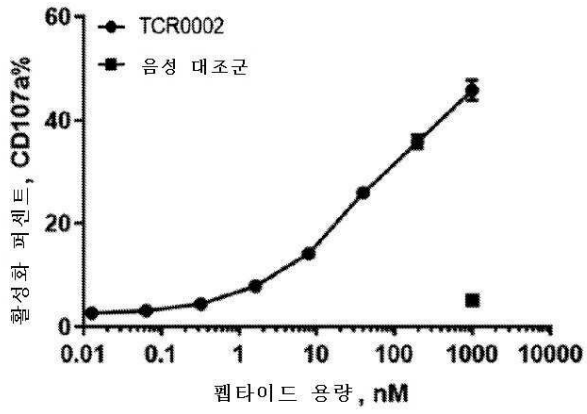
도면9h



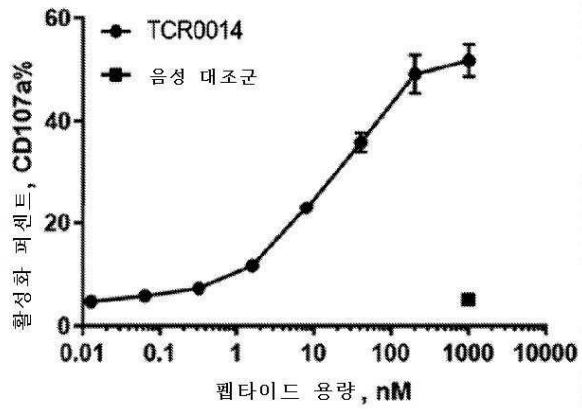
도면10a



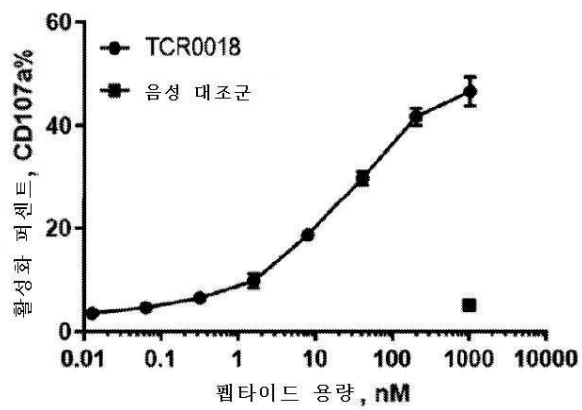
도면10b



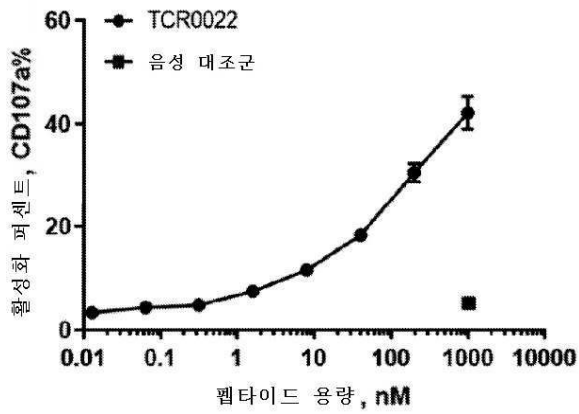
도면10c



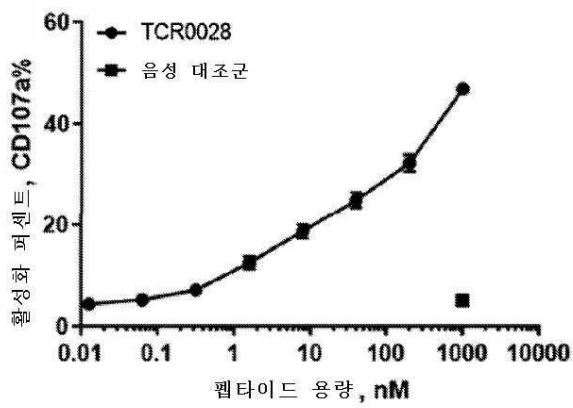
도면10d



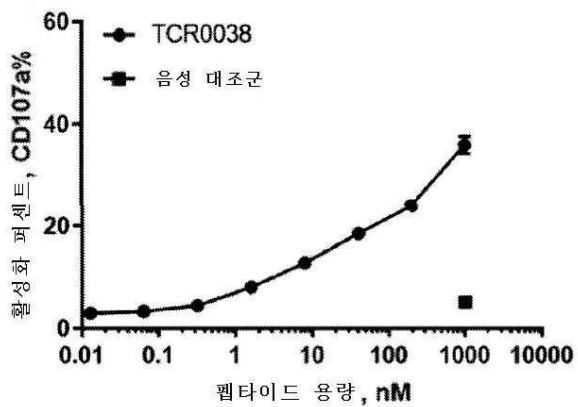
도면10e



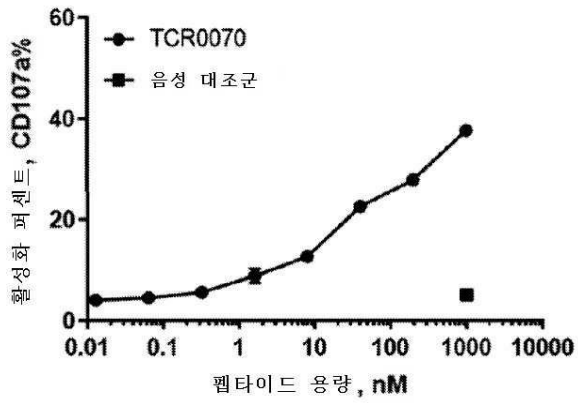
도면10f



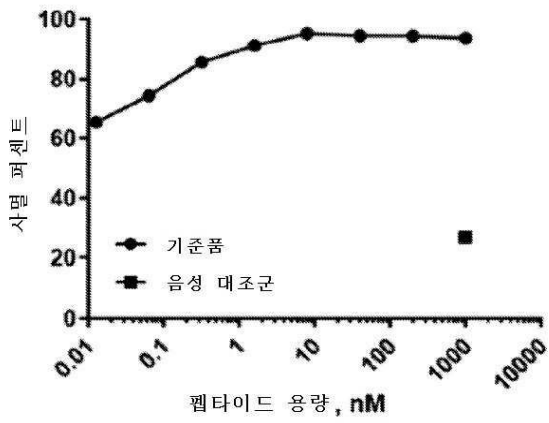
도면10g



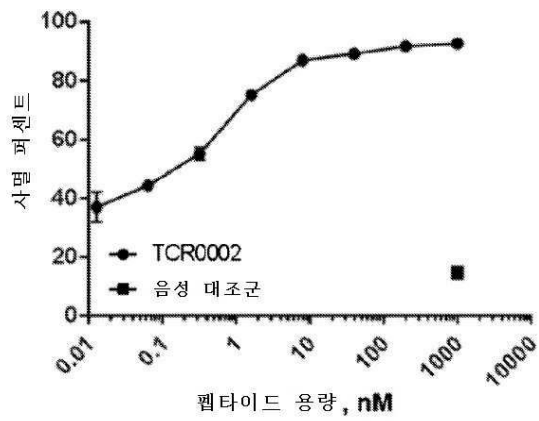
도면10h



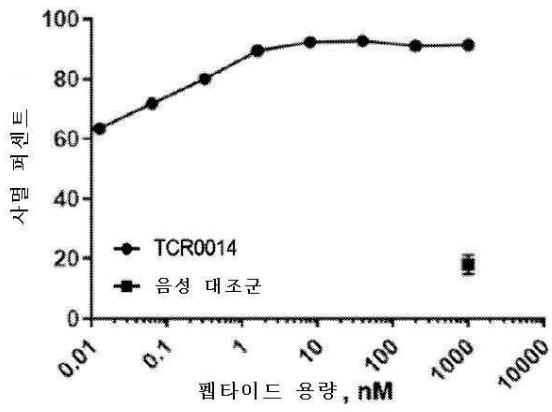
도면11a



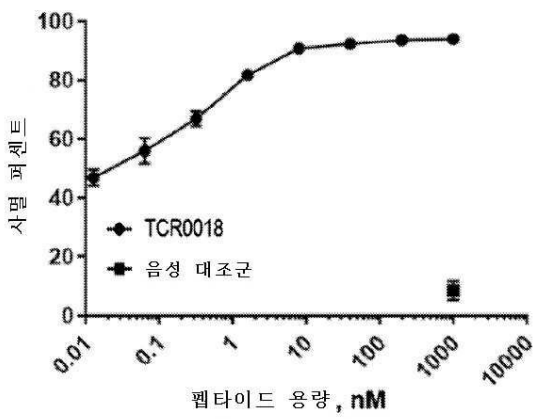
도면11b



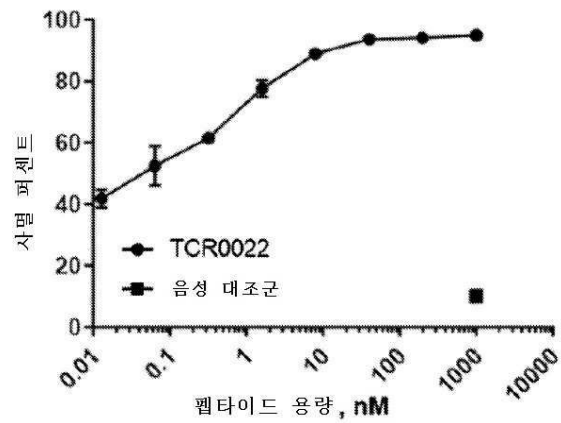
도면11c



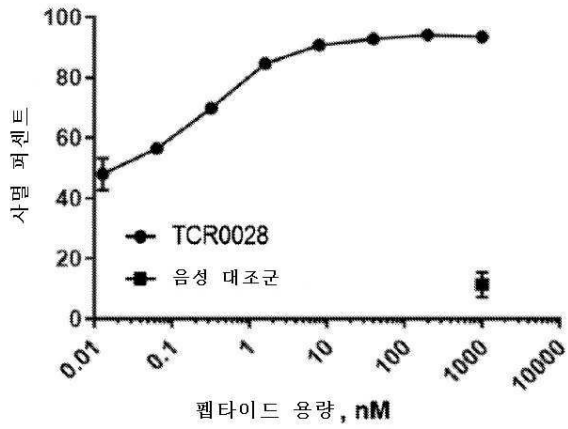
도면11d



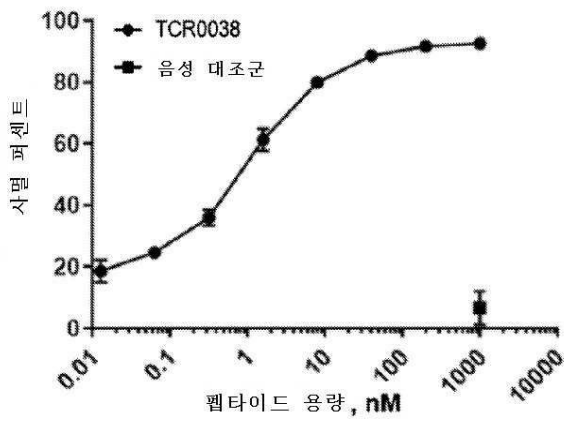
도면11e



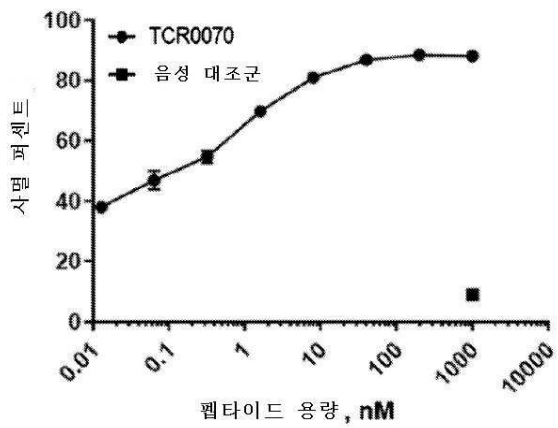
도면11f



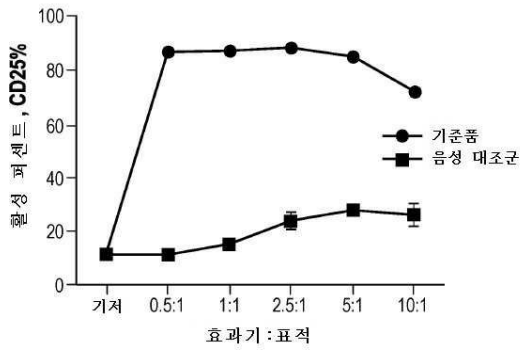
도면11g



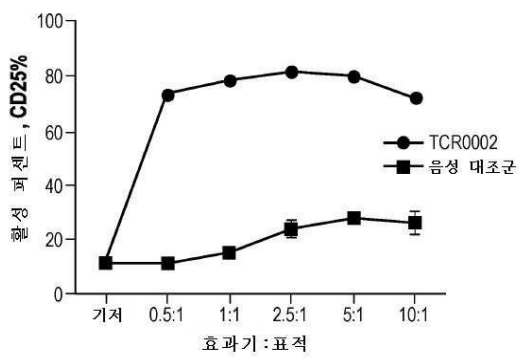
도면11h



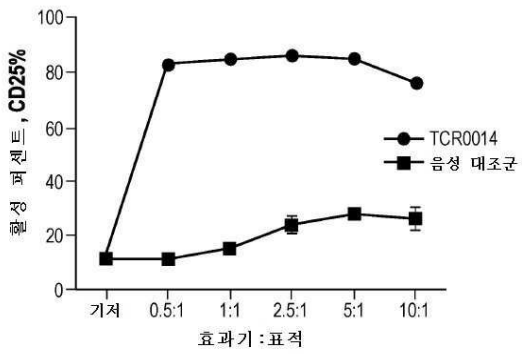
도면12a



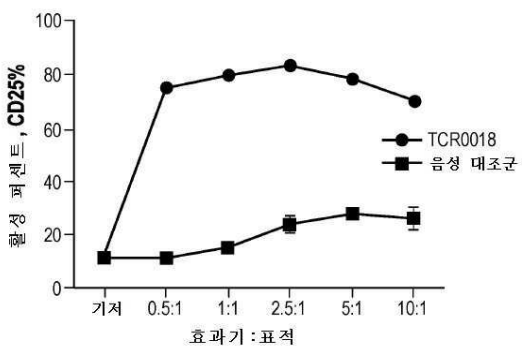
도면12b



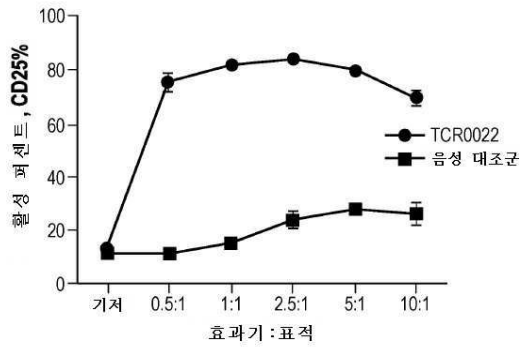
도면12c



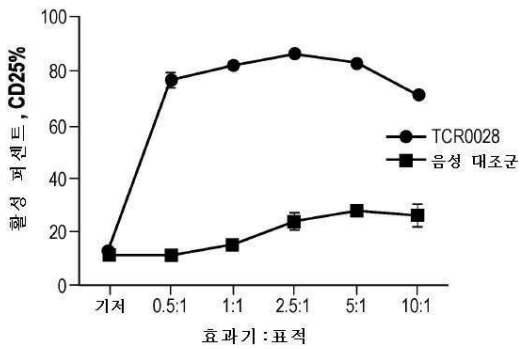
도면12d



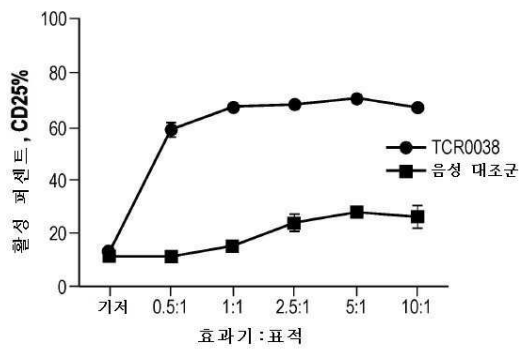
도면12e



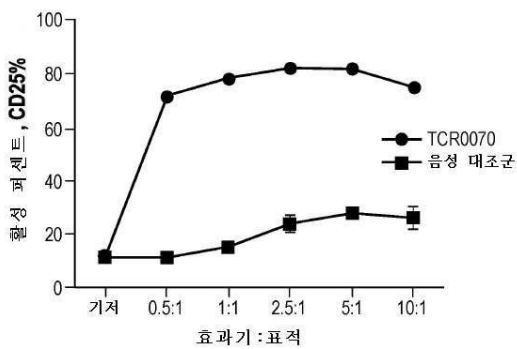
도면12f



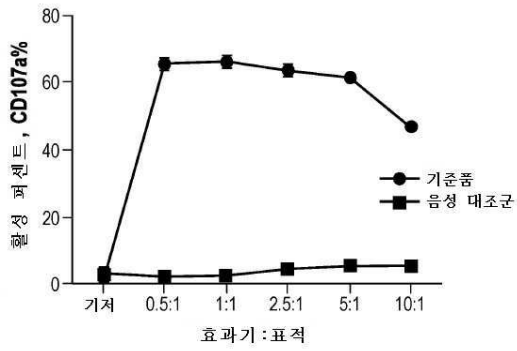
도면12g



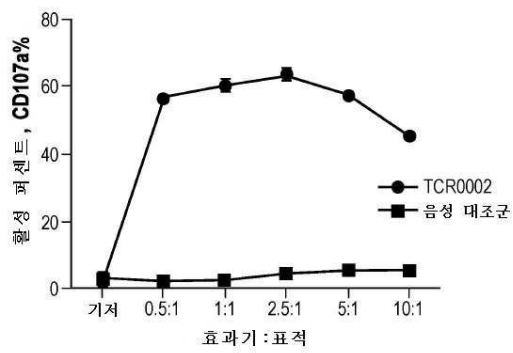
도면12h



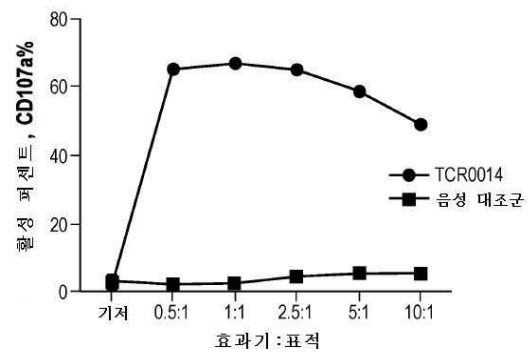
도면13a



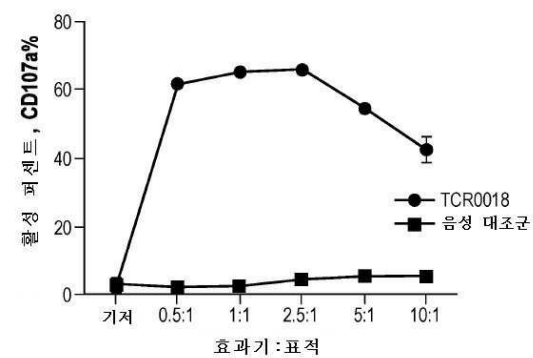
도면13b



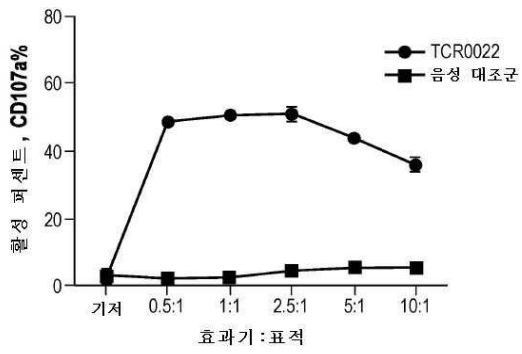
도면13c



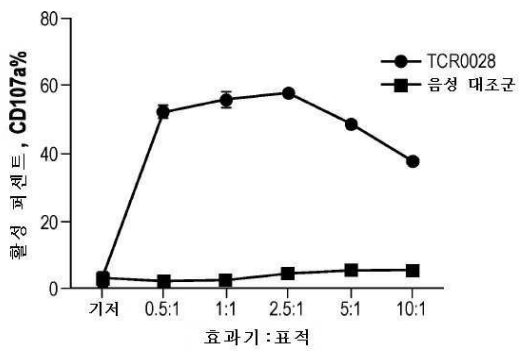
도면13d



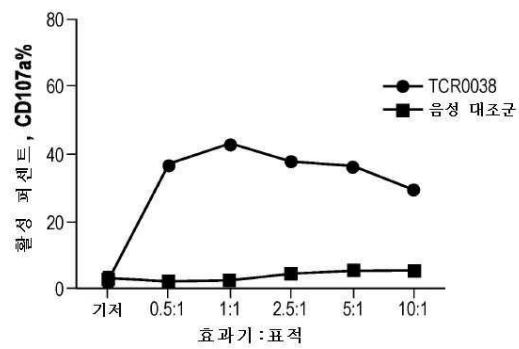
도면13e



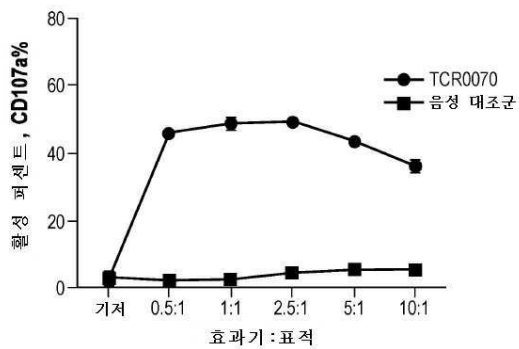
도면13f



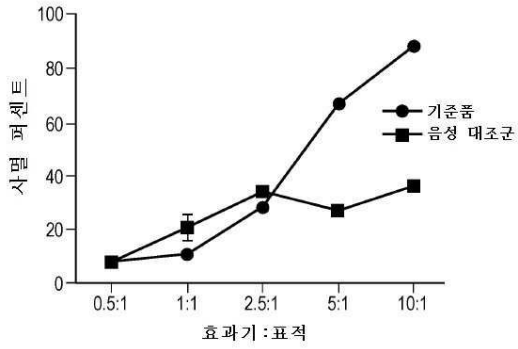
도면13g



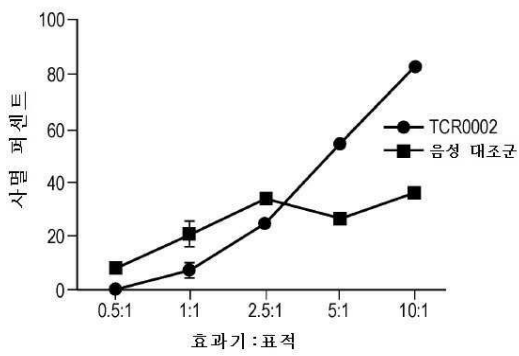
도면13h



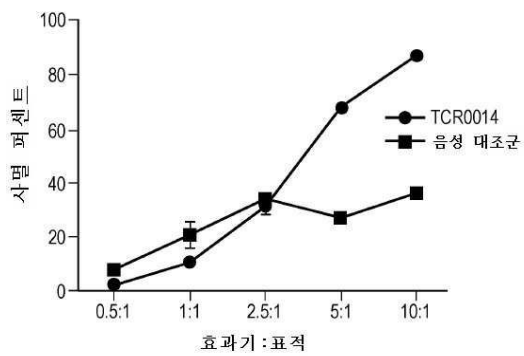
도면14a



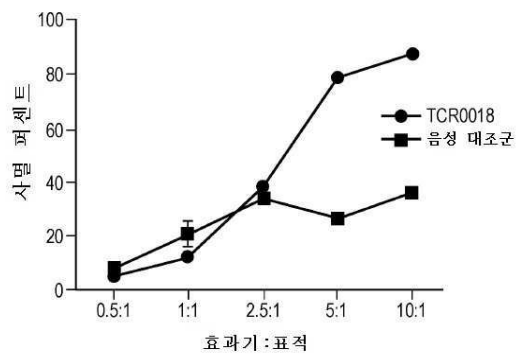
도면14b



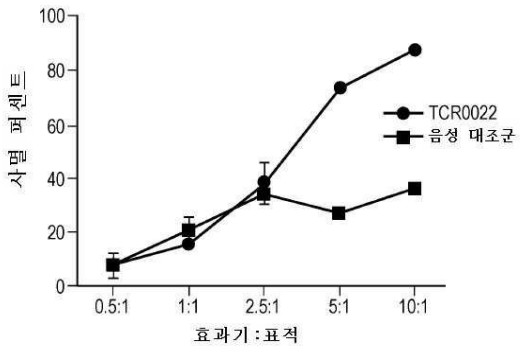
도면14c



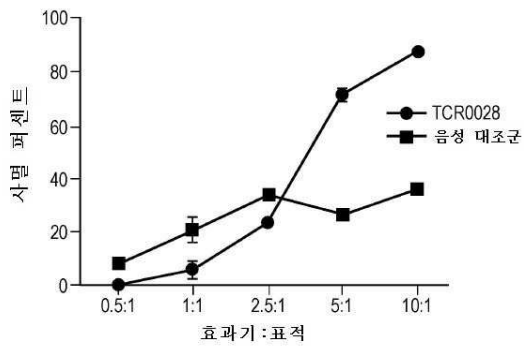
도면14d



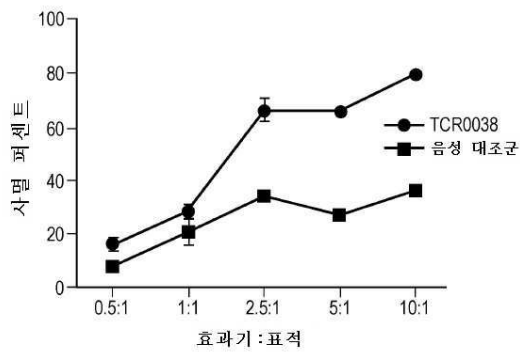
도면14e



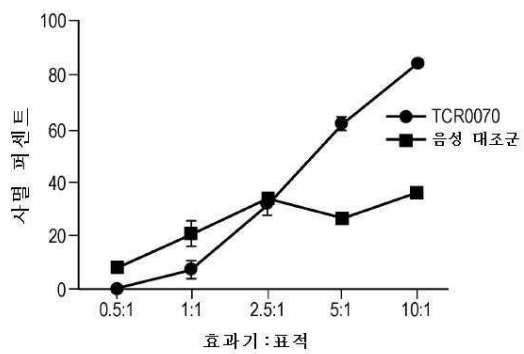
도면14f



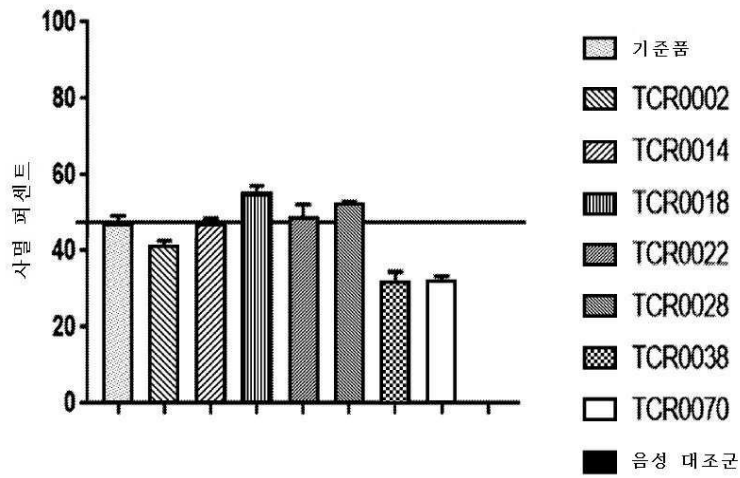
도면14g



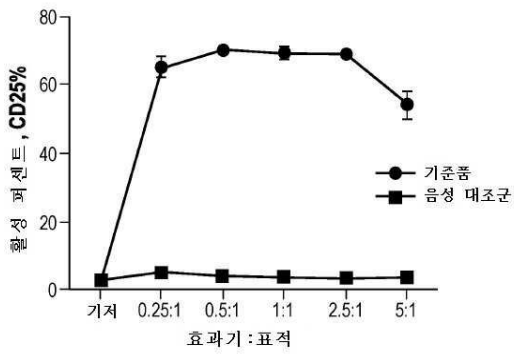
도면14h



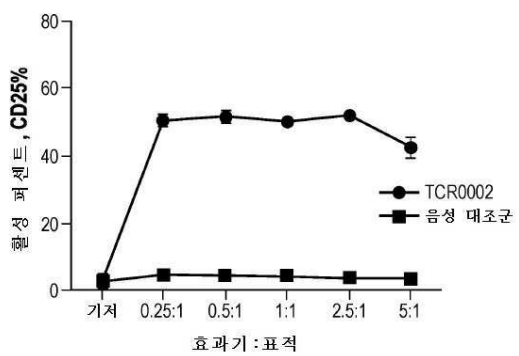
도면15



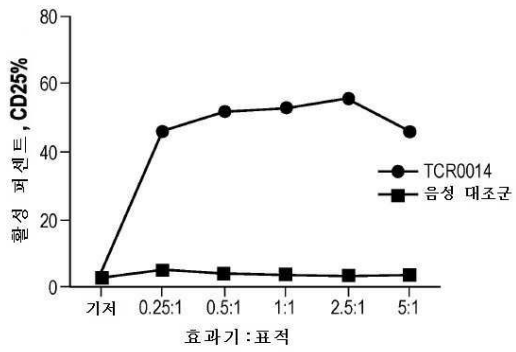
도면16a



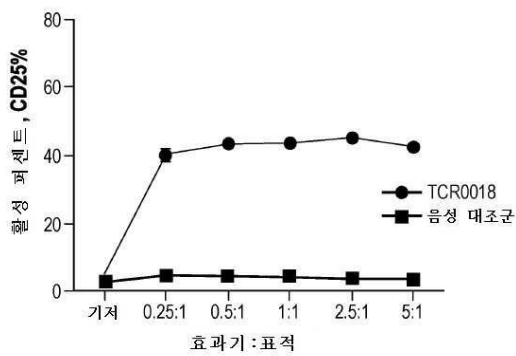
도면16b



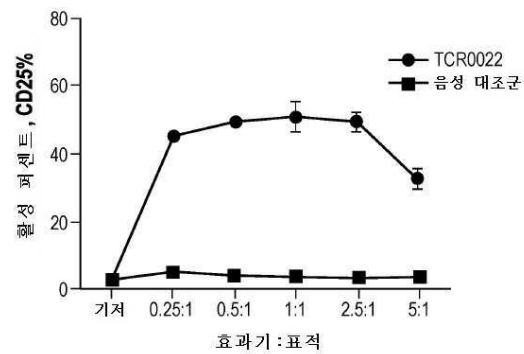
도면16c



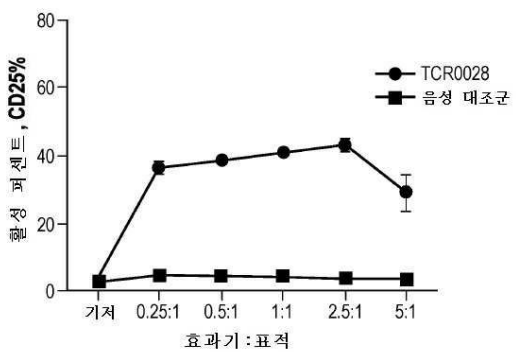
도면16d



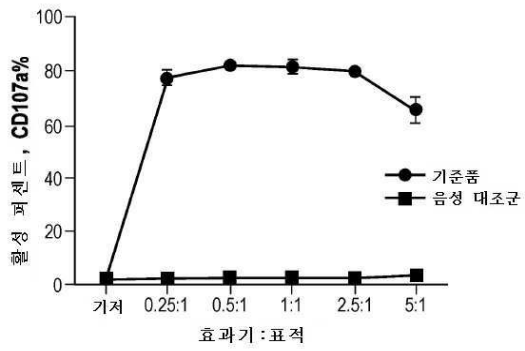
도면16e



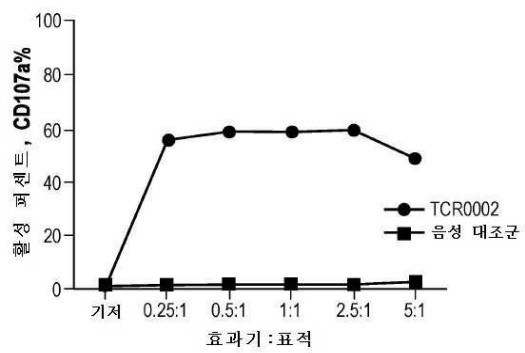
도면16f



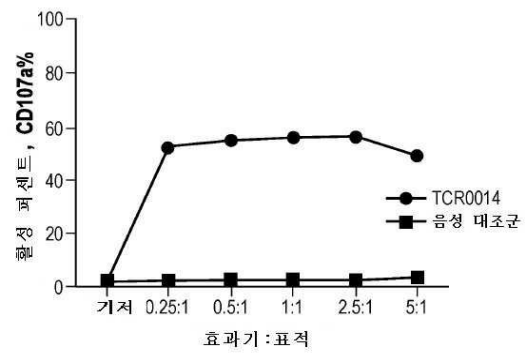
도면17a



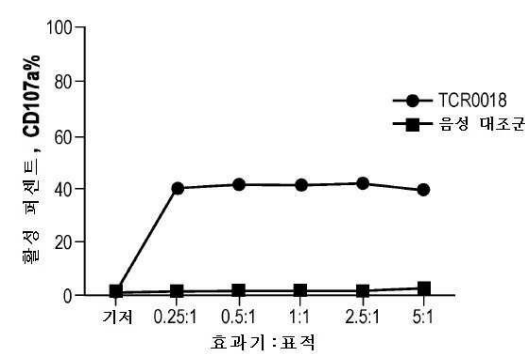
도면17b



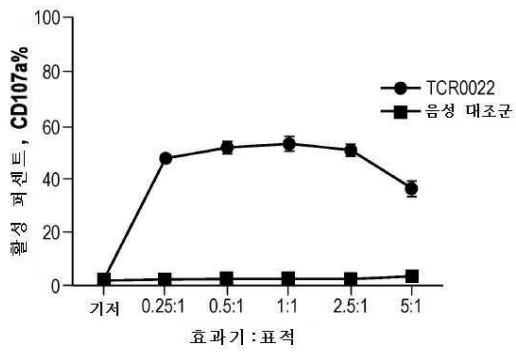
도면17c



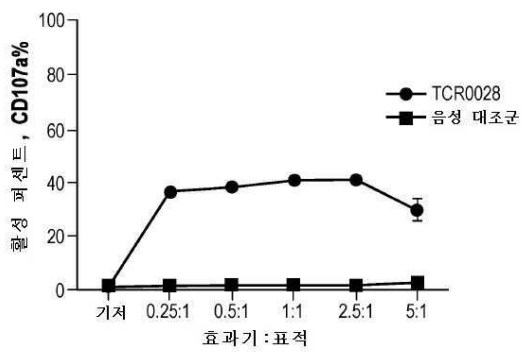
도면17d



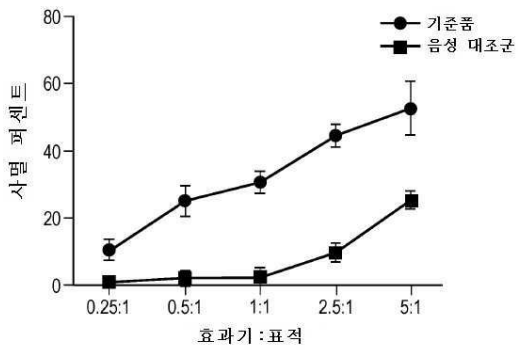
도면17e



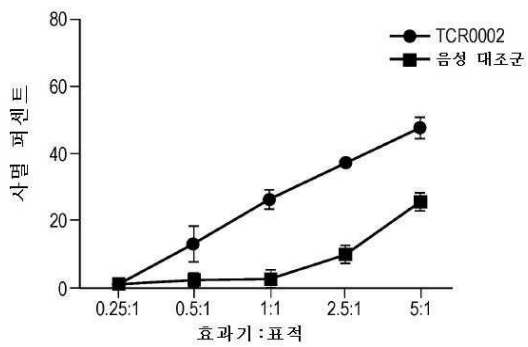
도면17f



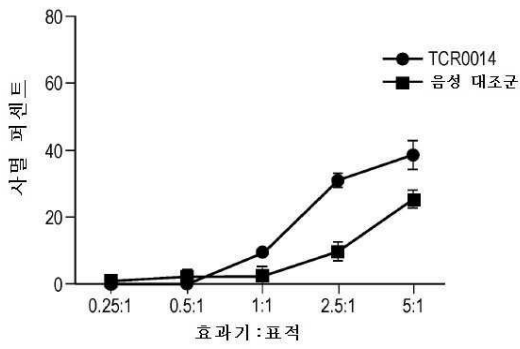
도면18a



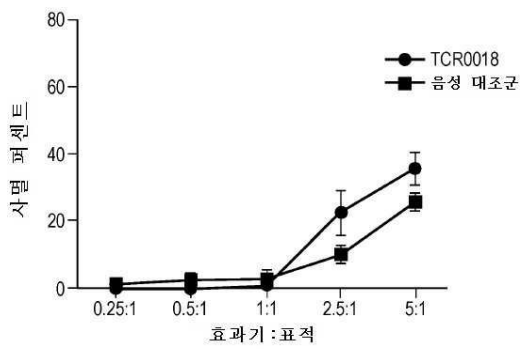
도면18b



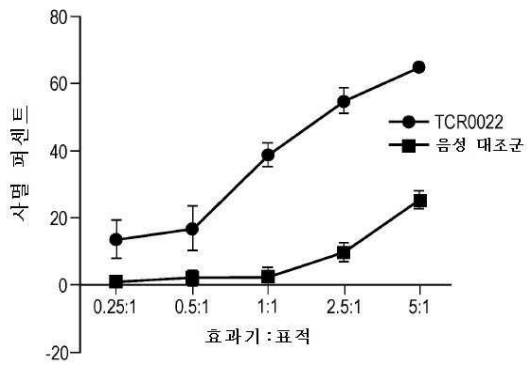
도면18c



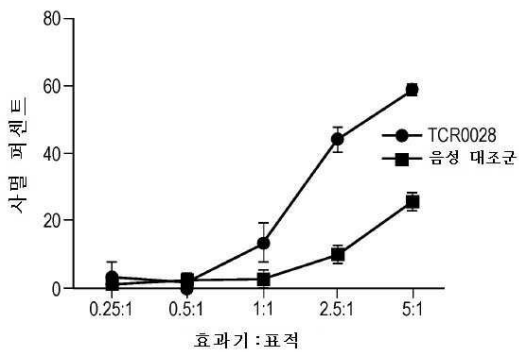
도면18d



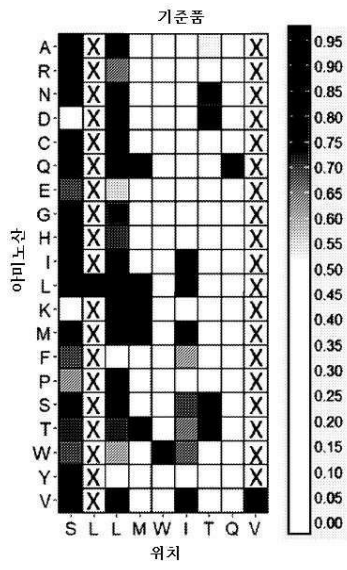
도면18e



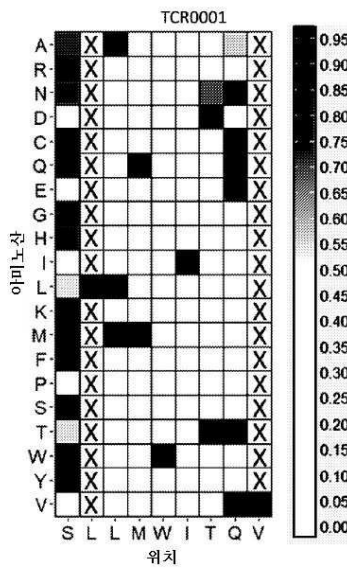
도면18f



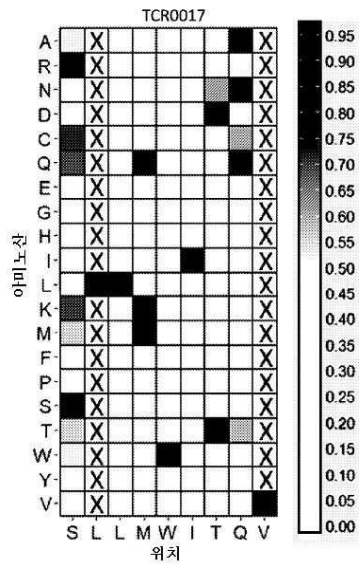
도면19a



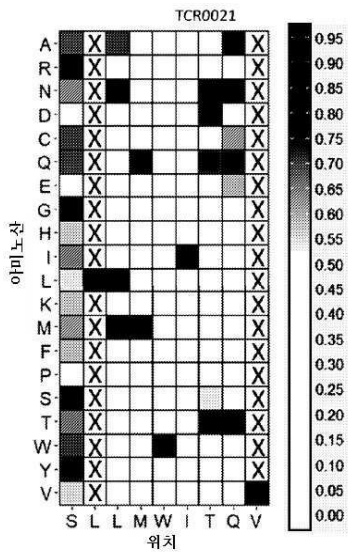
도면19b



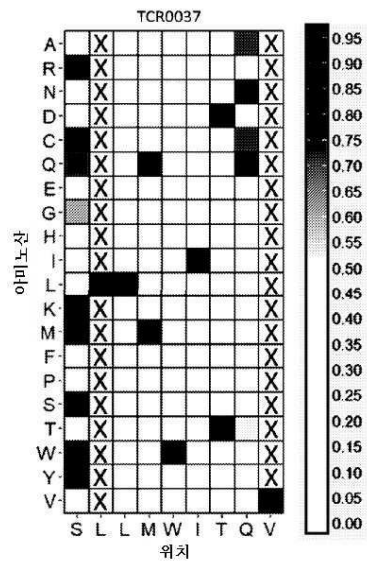
도면19c



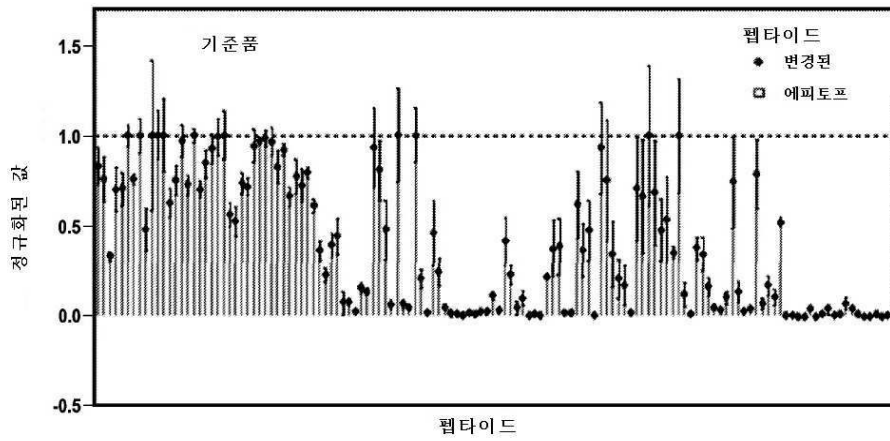
도면19d



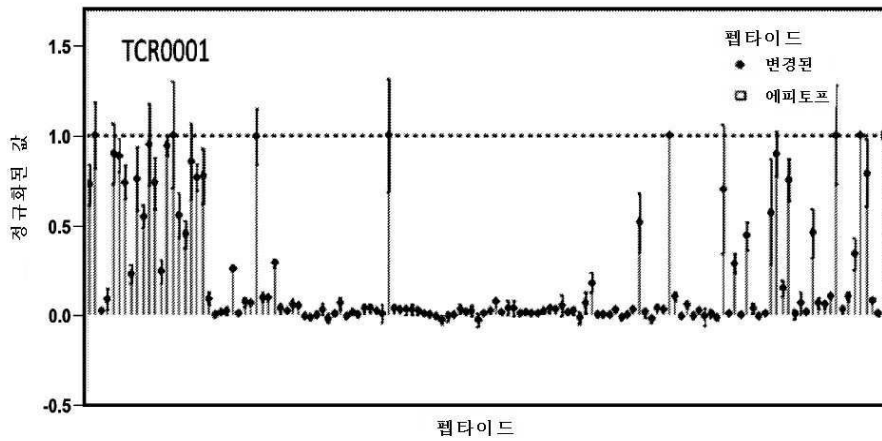
도면19e



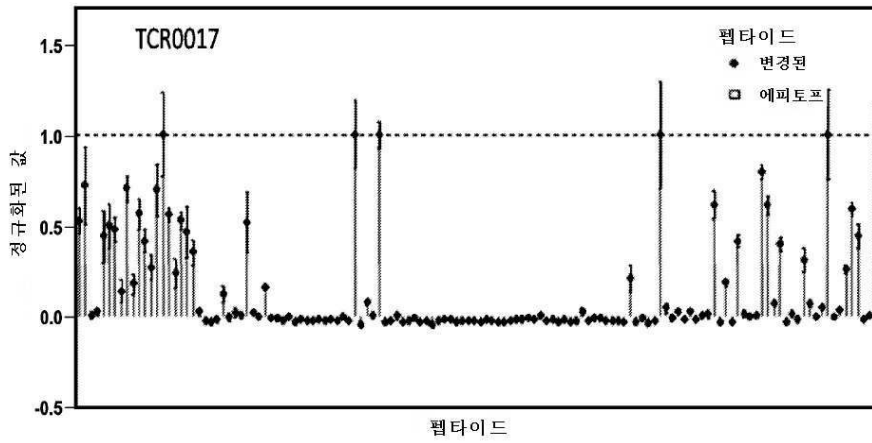
도면20a



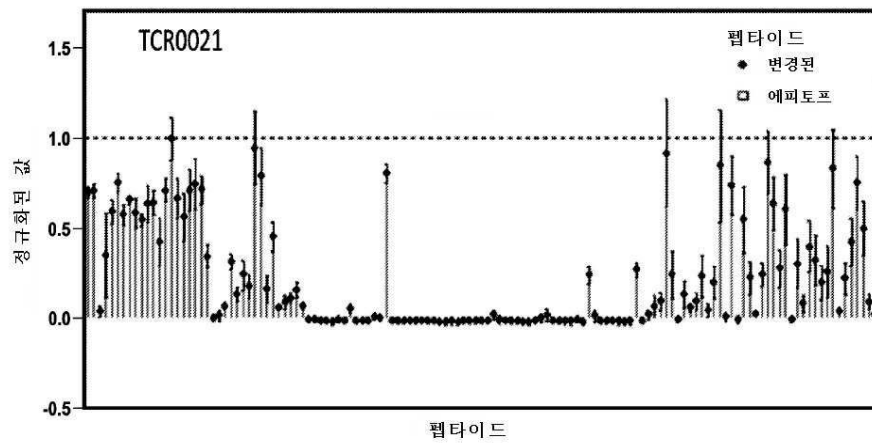
도면20b



도면20c



도면20d



도면20e

