



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

(21) BR 112019014510-9 A2



(22) Data do Depósito: 12/01/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 18/02/2020

(54) **Título:** RECEPTORES DE CÉLULA T QUE SE LIGAM AO NY-ESO-1 E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS

(51) **Int. Cl.:** C07K 14/725; C07K 16/30; C12N 5/16; A61K 39/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 13/01/2017 US 62/446,084.

(71) **Depositante(es):** AGENUS INC..

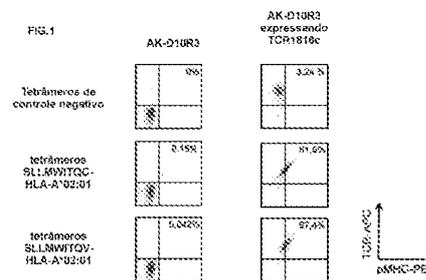
(72) **Inventor(es):** MARC VAN DIJK; VOLKER SEIBERT; CORNELIA ANNE MUNDT; ARTHUR ANDREW HURWITZ; MARK ADRIAN EXLEY; BENJAMIN JACOB WOLF; DANIEL LEVENTHAL; SÉBASTIEN LALEVÉE; REED MASAKAYAN.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018013624 de 12/01/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/132739 de 19/07/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 12/07/2019

(57) **Resumo:** São fornecidos TCRs (por exemplo, TCRs que se ligam ao NY-ESO-1), células e composições farmacêuticas que compreendem esses TCRs, ácidos nucleicos que codificam esses TCRs, vetores de expressão e células hospedeiras para produzir esses TCRs, e métodos de tratamento de um indivíduo usando esses TCRs.



## “RECEPTORES DE CÉLULA T QUE SE LIGAM AO NY-ESO-1 E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS”

### PEDIDOS RELACIONADOS

[01].Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório nº US 62/446. 084, depositado em 13 de janeiro de 2017, que está incorporado a título de referência neste documento em sua totalidade.

#### 1. CAMPO

[02].A presente revelação refere-se a receptores de células T (TCRs) que se ligam a um peptídeo NY-ESO-1 e métodos de uso dos mesmos.

#### 2. ANTECEDENTES

[03].NY-ESO-1 é um antígeno associado a tumor codificado pelo gene Antígeno de Câncer/Testículo 1A ou 1B (CTAG1A ou CTAG1B). É uma proteína citoplasmática que possui uma região N-terminal rica em glicina e uma região C-terminal hidrofóbica. O NY-ESO-1 é expresso em células germinativas, mas não em tecidos somáticos normais. A expressão aberrante de NY-ESO-1 foi identificada em muitos tipos de tumores, como melanoma, câncer da próstata, mieloma múltiplo, câncer da mama e câncer do pulmão. Em vista do seu perfil de expressão específico do tumor, o NY-ESO-1 é uma grande promessa como alvo para terapias contra o câncer.

[04].Por conseguinte, existe uma necessidade na técnica de novas composições que possam reconhecer células cancerígenas que expressam NY-ESO-1 e dirigir uma resposta imune contra essas células.

#### 3. SUMÁRIO

[05].A presente revelação fornece TCRs (por exemplo, TCRs que se ligam a NY-ESO-1), células e composições farmacêuticas compreendendo

esses TCRs, ácidos nucleicos que codificam esses TCRs, vetores de expressão e células hospedeiras para produzir esses TCRs, e métodos de tratar um indivíduo usando esses TCRs. Os TCRs aqui revelados são particularmente úteis para dirigir uma resposta imune contra células cancerígenas expressando NY-ESO-1 e, portanto, para o tratamento de um câncer que expressa NY-ESO-1 em um indivíduo.

[06].Por conseguinte, em um aspecto, a presente revelação fornece um receptor de células T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende uma região determinante de complementaridade CDR3 $\alpha$ , em que a CDR3  $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 ou 65. Em certas modalidades, a CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 64 ou 65. Em certas modalidades, a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7 e 39-60. Em certas modalidades, a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 e 54.

[07].Em certas modalidades, a  $V\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$  e CDR2 $\alpha$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5 e 6, respectivamente. Em certas modalidades, a  $V\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42; 5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58;

5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 87-91. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 3 e 66-86. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 e 80. Em certas modalidades, o TCR isolado compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415. Em certas modalidades, o TCR isolado compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412.

[08].Em certas modalidades, o TCR compreende uma região variável de cadeia  $\beta$  (V $\beta$ ) que compreende CDR3 $\beta$ , em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, a V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$ , que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente. Em certas modalidades, a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o TCR isolado compreende uma cadeia que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

[09].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um receptor de célula T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR compreende

uma região variável de cadeia ( $V\beta$ ) que compreende uma região determinante de complementaridade  $CDR3\beta$ , em que a  $CDR3\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende  $CDR1\beta$  e  $CDR2\beta$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o TCR isolado compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

[010].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um receptor de célula T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR compreende uma região variável da cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, a  $V\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, o TCR compreende uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada adiante na SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

[011].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um receptor de célula T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR compreende

uma região variável de cadeia ( $V\beta$ ) que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

[012].Em certas modalidades de qualquer aspecto do TCR aqui revelado, o TCR compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  e uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

[013].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um TCR isolado que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende regiões determinantes de complementaridade CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , e uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9

e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente. Em certas modalidades, as  $V\alpha$  e  $V\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 3 e 4, 66 e 4, 67 e 4, 68 e 4, 69 e 4, 70 e 4, 71 e 4, 72 e 4, 73 e 4, 74 e 4, 75 e 4, 76 e 4, 77 e 4, 78 e 4, 79 e 4, 80 e 4, 81 e 4, 82 e 4, 83 e 4, 84 e 4, 85 e 4, ou 86 e 4, respectivamente.

[014].Em certas modalidades, o TCR compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, 26 ou 92. Em certas modalidades, a região constante da cadeia  $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 26. Em certas modalidades, o TCR compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma região constante da cadeia  $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16 ou 17. Em certas modalidades, a região constante da cadeia  $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16.

[015].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um TCR isolado que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , em que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120, 123, 125-128 e 408-415 e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$

compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

[016].Em certas modalidades de qualquer aspecto do TCR aqui revelado, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 13 e 97; 13 e 98; 13 e 99; 13 e 100; 13 e 101; 13 e 102; 13 e 103; 13 e 104; 93 e 14; 93 e 25; 93 e 97; 93 e 98; 93 e 99; 93 e 100; 93 e 101; 93 e 102; 93 e 103; 93 e 104; 94 e 14; 94 e 25; 94 e 97; 94 e 98; 94 e 99; 94 e 100; 94 e 101; 94 e 102; 94 e 103; 94 e 104; 95 e 14; 95 e 25; 95 e 97; 95 e 98; 95 e 99; 95 e 100; 95 e 101; 95 e 102; 95 e 103; 95 e 104; 96 e 14; 96 e 25; 96 e 97; 96 e 98; 96 e 99; 96 e 100; 96 e 101; 96 e 102; 96 e 103; 96 e 104; 105 e 14; 105 e 25; 105 e 97; 105 e 98; 105 e 99; 105 e 100; 105 e 101; 105 e 102; 105 e 103; 105 e 104; 106 e 14; 106 e 25; 106 e 97; 106 e 98; 106 e 99; 106 e 100; 106 e 101; 106 e 102; 106 e 103; 106 e 104; 107 e 14; 107 e 25; 107 e 97; 107 e 98; 107 e 99; 107 e 100; 107 e 101; 107 e 102; 107 e 103; 107 e 104; 108 e 14; 108 e 25; 108 e 97; 108 e 98; 108 e 99; 108 e 100; 108 e 101; 108 e 102; 108 e 103; 108 e 104; 109 e 14; 109 e 25; 109 e 97; 109 e 98; 109 e 99; 109 e 100; 109 e 101; 109 e 102; 109 e 103; 109 e 104; 110 e 14; 110 e 25; 110 e 97; 110 e 98; 110 e 99; 110 e 100; 110 e 101; 110 e 102; 110 e 103; 110 e 104; 111 e 14; 111 e 25; 111 e 97; 111 e 98; 111 e 99; 111 e 100; 111 e 101; 111 e 102; 111 e 103; 111 e 104; 112 e 14; 112 e 25; 112 e 97; 112 e 98; 112 e 99; 112 e 100; 112 e 101; 112 e 102; 112 e 103; 112 e 104; 113 e 14; 113 e 25; 113 e 97; 113 e 98; 113 e 99; 113 e 100; 113 e 101; 113 e 102; 113 e 103; 113 e 104; 114 e 14; 114 e 25; 114 e 97; 114 e 98; 114 e 99; 114 e 100; 114 e 101; 114 e 102; 114 e 103; 114 e 104; 115 e 14; 115 e 25; 115 e 97; 115 e 98; 115 e 99; 115 e 100; 115 e 101; 115 e 102; 115 e 103; 115

e 104; 116 e 14; 116 e 25; 116 e 97; 116 e 98; 116 e 99; 116 e 100; 116 e 101; 116 e 102; 116 e 103; 116 e 104; 117 e 14; 117 e 25; 117 e 97; 117 e 98; 117 e 99; 117 e 100; 117 e 101; 117 e 102; 117 e 103; 117 e 104; 118 e 14; 118 e 25; 118 e 97; 118 e 98; 118 e 99; 118 e 100; 118 e 101; 118 e 102; 118 e 103; 118 e 104; 120 e 14; 120 e 25; 120 e 97; 120 e 98; 120 e 99; 120 e 100; 120 e 101; 120 e 102; 120 e 103; 120 e 104; 121 e 14; 121 e 25; 121 e 97; 121 e 98; 121 e 99; 121 e 100; 121 e 101; 121 e 102; 121 e 103; 121 e 104; 122 e 14; 122 e 25; 122 e 97; 122 e 98; 122 e 99; 122 e 100; 122 e 101; 122 e 102; 122 e 103; 122 e 104; 123 e 14; 123 e 25; 123 e 97; 123 e 98; 123 e 99; 123 e 100; 123 e 101; 123 e 102; 123 e 103; 123 e 104; 125 e 14; 125 e 25; 125 e 97; 125 e 98; 125 e 99; 125 e 100; 125 e 101; 125 e 102; 125 e 103; 125 e 104; 126 e 14; 126 e 25; 126 e 97; 126 e 98; 126 e 99; 126 e 100; 126 e 101; 126 e 102; 126 e 103; 126 e 104; 127 e 14; 127 e 25; 127 e 97; 127 e 98; 127 e 99; 127 e 100; 127 e 101; 127 e 102; 127 e 103; 127 e 104; 128 e 14; 128 e 25; 128 e 97; 128 e 98; 128 e 99; 128 e 100; 128 e 101; 128 e 102; 128 e 103; 128 e 104; 408 e 14; 408 e 25; 408 e 97; 408 e 98; 408 e 99; 408 e 100; 408 e 101; 408 e 102; 408 e 103; 408 e 104; 409 e 14; 409 e 25; 409 e 97; 409 e 98; 409 e 99; 409 e 100; 409 e 101; 409 e 102; 409 e 103; 409 e 104; 410 e 14; 410 e 25; 410 e 97; 410 e 98; 410 e 99; 410 e 100; 410 e 101; 410 e 102; 410 e 103; 410 e 104; 411 e 14; 411 e 25; 411 e 97; 411 e 98; 411 e 99; 411 e 100; 411 e 101; 411 e 102; 411 e 103; 411 e 104; 412 e 14; 412 e 25; 412 e 97; 412 e 98; 412 e 99; 412 e 100; 412 e 101; 412 e 102; 412 e 103; 412 e 104; 413 e 14; 413 e 25; 413 e 97; 413 e 98; 413 e 99; 413 e 100; 413 e 101; 413 e 102; 413 e 103; 413 e 104; 414 e 14; 414 e 25; 414 e 97; 414 e 98; 414 e 99; 414 e 100; 414 e 101; 414 e 102; 414 e 103; 414 e 104; 415 e 14; 415 e 25; 415 e 97; 415 e 98; 415 e 99; 415 e 100; 415 e 101;

415 e 102; 415 e 103; ou 415 e 104, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 105 e 14; 105 e 25; 110 e 14; 110 e 25; 115 e 14; 115 e 25; 120 e 14; 120 e 25; 125 e 14; 125 e 25; 408 e 14; 408 e 25; 412 e 14; ou 412 e 25, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 105 e 14; 110 e 14; 115 e 14; 120 e 14; 125 e 14; 408 e 14; ou 412 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, o TCR liga-se a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2.

[017].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende uma região variável da cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) e uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) de um receptor da célula T (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que a  $V\alpha$  compreende a região determinante de complementaridade CDR3 $\alpha$ , em que a CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 ou 65. Em certas modalidades, a CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 64 ou 65. Em certas modalidades, a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7 e 39-60. Em certas modalidades, a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 e 54.

[018].Em certas modalidades, a  $V\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$  e CDR2 $\alpha$ , que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5 e

6, respectivamente. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42; 5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58; 5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 87-91. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 3 e 66-86. Em certas modalidades, a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 e 80. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412.

[019].Em certas modalidades, a V $\beta$  compreende CDR3 $\beta$ , em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, a V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$ , que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente. Em certas modalidades, a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-

104.

[020].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende um  $V\alpha$  e um  $V\beta$  de um TCR que se liga a um peptídeo consistindo na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o  $V\beta$  compreende região determinante de complementaridade CDR3 $\beta$ , e em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$ , que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

[021].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende um  $V\alpha$  e um  $V\beta$  de um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que a  $V\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos em pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, a  $V\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

[022].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polipeptídeo

que compreende um V $\alpha$  e um V $\beta$  de um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o V $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos em pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19. Em certas modalidades, a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

[023].Em certas modalidades de qualquer aspecto do polipeptídeo aqui revelado, a V $\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , e o V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem o aminoácido sequências estabelecidas na SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

[024].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende um V $\alpha$  e um V $\beta$  de um TCR, em que a V $\alpha$  compreende regiões determinantes de complementaridade CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , e o V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que o CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6,

53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente. Em certas modalidades, as  $V\alpha$  e  $V\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 3 e 4, 66 e 4, 67 e 4, 68 e 4, 69 e 4, 70 e 4, 71 e 4, 72 e 4, 73 e 4, 74 e 4, 75 e 4, 76 e 4, 77 e 4, 78 e 4, 79 e 4, 80 e 4, 81 e 4, 82 e 4, 83 e 4, 84 e 4, 85 e 4, ou 86 e 4, respectivamente. Em certas modalidades, uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, 26 ou 92. Em certas modalidades, a região constante da cadeia  $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 26. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma região constante da cadeia  $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16 ou 17. Em certas modalidades, a região constante da cadeia  $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16.

[025].Em certas modalidades dos aspectos anteriores, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que

consiste em SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 97, 99, 101 e 103.

[026].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia de um TCR, em que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118., 120-123, 125-128 e 408-415 e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 97, 99, 101 e 103.

[027].Em certas modalidades de qualquer aspecto do polipeptídeo aqui revelado, em que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 13 e 97; 13 e 98; 13 e 99; 13 e 100; 13 e 101; 13 e 102; 13 e 103; 13 e 104; 93 e 14; 93 e 25; 93 e 97; 93 e 98; 93 e 99; 93 e 100; 93 e 101; 93 e 102; 93 e 103; 93 e 104; 94 e 14; 94 e 25; 94 e 97; 94 e 98; 94 e 99; 94 e 100; 94 e 101; 94 e 102; 94 e 103; 94 e 104; 95 e 14; 95 e 25; 95 e 97; 95 e 98; 95 e 99; 95 e 100; 95 e 101; 95 e 102; 95 e 103; 95 e 104; 96 e 14; 96 e 25; 96 e 97; 96 e 98; 96 e 99; 96 e 100;

96 e 101; 96 e 102; 96 e 103; 96 e 104; 105 e 14; 105 e 25; 105 e 97; 105 e 98; 105 e 99; 105 e 100; 105 e 101; 105 e 102; 105 e 103; 105 e 104; 106 e 14; 106 e 25; 106 e 97; 106 e 98; 106 e 99; 106 e 100; 106 e 101; 106 e 102; 106 e 103; 106 e 104; 107 e 14; 107 e 25; 107 e 97; 107 e 98; 107 e 99; 107 e 100; 107 e 101; 107 e 102; 107 e 103; 107 e 104; 108 e 14; 108 e 25; 108 e 97; 108 e 98; 108 e 99; 108 e 100; 108 e 101; 108 e 102; 108 e 103; 108 e 104; 109 e 14; 109 e 25; 109 e 97; 109 e 98; 109 e 99; 109 e 100; 109 e 101; 109 e 102; 109 e 103; 109 e 104; 110 e 14; 110 e 25; 110 e 97; 110 e 98; 110 e 99; 110 e 100; 110 e 101; 110 e 102; 110 e 103; 110 e 104; 111 e 14; 111 e 25; 111 e 97; 111 e 98; 111 e 99; 111 e 100; 111 e 101; 111 e 102; 111 e 103; 111 e 104; 112 e 14; 112 e 25; 112 e 97; 112 e 98; 112 e 99; 112 e 100; 112 e 101; 112 e 102; 112 e 103; 112 e 104; 113 e 14; 113 e 25; 113 e 97; 113 e 98; 113 e 99; 113 e 100; 113 e 101; 113 e 102; 113 e 103; 113 e 104; 114 e 14; 114 e 25; 114 e 97; 114 e 98; 114 e 99; 114 e 100; 114 e 101; 114 e 102; 114 e 103; 114 e 104; 115 e 14; 115 e 25; 115 e 97; 115 e 98; 115 e 99; 115 e 100; 115 e 101; 115 e 102; 115 e 103; 115 e 104; 116 e 14; 116 e 25; 116 e 97; 116 e 98; 116 e 99; 116 e 100; 116 e 101; 116 e 102; 116 e 103; 116 e 104; 117 e 14; 117 e 25; 117 e 97; 117 e 98; 117 e 99; 117 e 100; 117 e 101; 117 e 102; 117 e 103; 117 e 104; 118 e 14; 118 e 25; 118 e 97; 118 e 98; 118 e 99; 118 e 100; 118 e 101; 118 e 102; 118 e 103; 118 e 104; 120 e 14; 120 e 25; 120 e 97; 120 e 98; 120 e 99; 120 e 100; 120 e 101; 120 e 102; 120 e 103; 120 e 104; 121 e 14; 121 e 25; 121 e 97; 121 e 98; 121 e 99; 121 e 100; 121 e 101; 121 e 102; 121 e 103; 121 e 104; 122 e 14; 122 e 25; 122 e 97; 122 e 98; 122 e 99; 122 e 100; 122 e 101; 122 e 102; 122 e 103; 122 e 104; 123 e 14; 123 e 25; 123 e 97; 123 e 98; 123 e 99; 123 e 100; 123 e 101; 123 e 102; 123 e 103; 123 e 104; 125 e 14; 125 e 25;

125 e 97; 125 e 98; 125 e 99; 125 e 100; 125 e 101; 125 e 102; 125 e 103; 125 e 104; 126 e 14; 126 e 25; 126 e 97; 126 e 98; 126 e 99; 126 e 100; 126 e 101; 126 e 102; 126 e 103; 126 e 104; 127 e 14; 127 e 25; 127 e 97; 127 e 98; 127 e 99; 127 e 100; 127 e 101; 127 e 102; 127 e 103; 127 e 104; 128 e 14; 128 e 25; 128 e 97; 128 e 98; 128 e 99; 128 e 100; 128 e 101; 128 e 102; 128 e 103; 128 e 104; 408 e 14; 408 e 25; 408 e 97; 408 e 98; 408 e 99; 408 e 100; 408 e 101; 408 e 102; 408 e 103; 408 e 104; 409 e 14; 409 e 25; 409 e 97; 409 e 98; 409 e 99; 409 e 100; 409 e 101; 409 e 102; 409 e 103; 409 e 104; 410 e 14; 410 e 25; 410 e 97; 410 e 98; 410 e 99; 410 e 100; 410 e 101; 410 e 102; 410 e 103; 410 e 104; 411 e 14; 411 e 25; 411 e 97; 411 e 98; 411 e 99; 411 e 100; 411 e 101; 411 e 102; 411 e 103; 411 e 104; 412 e 14; 412 e 25; 412 e 97; 412 e 98; 412 e 99; 412 e 100; 412 e 101; 412 e 102; 412 e 103; 412 e 104; 413 e 14; 413 e 25; 413 e 97; 413 e 98; 413 e 99; 413 e 100; 413 e 101; 413 e 102; 413 e 103; 413 e 104; 414 e 14; 414 e 25; 414 e 97; 414 e 98; 414 e 99; 414 e 100; 414 e 101; 414 e 102; 414 e 103; 414 e 104; 415 e 14; 415 e 25; 415 e 97; 415 e 98; 415 e 99; 415 e 100; 415 e 101; 415 e 102; 415 e 103; ou 415 e 104, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 105 e 14; 105 e 25; 110 e 14; 110 e 25; 115 e 14; 115 e 25; 120 e 14; 120 e 25; 125 e 14; 125 e 25; 408 e 14; 408 e 25; 412 e 14; ou 412 e 25, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 13 e 14; 105 e 14; 110 e 14; 115 e 14; 120 e 14; 125 e 14; 408 e 14; ou 412 e 14, respectivamente.

[028].Em certas modalidades de qualquer polipeptídeo aqui revelado, o

TCR liga-se a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2.

[029].Em certas modalidades de qualquer polipeptídeo aqui revelado, o polipeptídeo compreende apenas uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  é N-terminal para a cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  é C-terminal para a cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende ainda um ligante peptídico entre a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, o ligante compreende um sítio de clivagem proteolítica. Em certas modalidades, o sítio de clivagem proteolítica compreende um sítio de clivagem da Furina e/ou um sítio de clivagem de 2A. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da Furina compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 29-31 e 131-133. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132. Em certas modalidades, o sítio de clivagem de 2A compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 32-38, 130 e 134-140. Em certas modalidades, o sítio de clivagem de 2A compreende um sítio de clivagem de teschovirus-1 2A (P2A) porcino. Em certas modalidades, o sítio de clivagem de P2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134. Em certas modalidades, o sítio de clivagem proteolítica compreende um sítio de clivagem da Furina e um sítio de clivagem de 2A. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132, e o sítio de clivagem 2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134.

[030].Em certas modalidades dos aspectos anteriores, o polipeptídeo compreende ainda Gly-Ser no terminal C do polipeptídeo. Sem a intenção de limitar o escopo da presente revelação, tal extensão de Gly-Ser ao TCR isolado ou ao polipeptídeo pode resultar de uma cicatriz de clonagem de uma etapa de clonagem anterior.

[031].Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 28, 141-143, 158-161, 176-179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250., 416 e 417. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- (i) SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 e 416;
- (ii) SEQ ID NO: 141, 159 e 177; ou
- (iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 e 417.

[032].Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188-191, 200, 202, 206., 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 e 418-421. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- (i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 e 418;
- (ii) SEQ ID NO: 147, 165 e 183;
- (iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 e 419;
- (iv) SEQ ID NO: 149, 167 e 185;
- (v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 e 420;
- (vi) SEQ ID NO: 153, 171 e 189;

(vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 e 421; ou

(viii) SEQ ID NO: 155, 173 e 191.

[033].Em certas modalidades de qualquer aspecto do TCR ou polipeptídeo aqui revelado, o TCR é um TCR humano (por exemplo, um TCR humano de comprimento total). Em certas modalidades, o TCR é um TCR de comprimento total, um TCR solúvel ou um TCR de cadeia única.

[034].Em certas modalidades, o peptídeo é apresentado no contexto de HLA-A\*0201. Em certas modalidades, quando o TCR é expresso na superfície de uma célula T, a célula T é ativada quando co-cultivada com uma segunda célula exibindo o peptídeo apresentado no contexto de HLA-A\*0201. Em certas modalidades, a célula T exibe (a) aumento da expressão de superfície de CD69, (b) aumento da expressão de superfície de CD25, (c) aumento da expressão de superfície de CD107a, (d) aumento da secreção de IFN $\gamma$  ou (e) aumento do fator nuclear de T ativado. ativação de células (NFAT) quando co-cultivadas com a segunda célula exibindo o peptídeo apresentado no contexto de HLA-A\*0201. Em certas modalidades, a célula T induz apoptose ou morte da segunda célula exibindo o peptídeo apresentado no contexto de HLA-A\*0201.

[035].Em certas modalidades, o TCR ou o polipeptídeo é conjugado com uma porção efetora. Em certas modalidades, a porção efetora é um agente citotóxico, agente citostático, toxina, radionuclídeo, marcador detectável ou porção de ligação. Em certas modalidades, a porção de ligação é um anticorpo. Em certas modalidades, a porção de ligação é uma região Fc de anticorpo.

[036].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um

polinucleotídeo isolado que compreende:

(a) uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica uma  $V\alpha$  e/ou uma segunda sequência de ácidos nucleicos que codifica uma  $V\beta$ ; ou

(b) uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica uma cadeia  $\alpha$  e/ou uma segunda sequência de ácidos nucleicos que codifica uma cadeia  $\beta$  de um TCR revelado aqui. Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências de ácidos nucleicos estão no quadro.

[037]. Em certas modalidades, a primeira sequência de ácidos nucleicos é 5' para a segunda sequência de ácido nucleico. Em certas modalidades, a primeira sequência de ácidos nucleicos é 3' para a segunda sequência de ácido nucleico. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende ainda uma terceira sequência de ácidos nucleicos que codifica um ligante peptídico entre a primeira e a segunda sequências de ácidos nucleicos, em que a primeira, segunda e terceira sequências de ácidos nucleicos estão enquadradas. Em certas modalidades, o ligante compreende um sítio de clivagem proteolítica. Em certas modalidades, o sítio de clivagem proteolítica compreende um sítio de clivagem da Furina e/ou um sítio de clivagem de 2A. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da Furina compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 29-31 e 131-133. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132. Em certas modalidades, o sítio de clivagem de 2A compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 32-38, 130 e 134-140. Em certas modalidades, o sítio de clivagem de 2A compreende um sítio de clivagem de teschovirus-1 2A (P2A) porcino. Em certas modalidades, o

sítio de clivagem de P2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134. Em certas modalidades, o sítio de clivagem proteolítica compreende um sítio de clivagem da Furina e um sítio de clivagem de 2A. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132, e o sítio de clivagem 2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende ainda uma sequência de ácidos nucleicos que codifica Gly-Ser 3' para a primeira e segunda sequência de ácido nucleico.

[038].Em certas modalidades, o polinucleotídeo codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 28, 141-143, 158-161, 176-179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250., 416 e 417. Em certas modalidades, o polinucleotídeo codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- (i) SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 e 416;
- (ii) SEQ ID NO: 141, 159 e 177; ou
- (iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 e 417.

[039].Em certas modalidades, o polinucleotídeo codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188-191, 200, 202, 206., 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 e 418-421. Em certas modalidades, o polinucleotídeo codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- (i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 e 418;
- (ii) SEQ ID NO: 147, 165 e 183;

- (iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 e 419;
- (iv) SEQ ID NO: 149, 167 e 185;
- (v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 e 420;
- (vi) SEQ ID NO: 153, 171 e 189;
- (vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 e 421; ou
- (viii) SEQ ID NO: 155, 173 e 191.

[040].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um polinucleotídeo isolado que codifica o polipeptídeo de um polipeptídeo aqui revelado.

[041].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um vetor isolado que compreende um polinucleotídeo aqui revelado. Em certas modalidades, o vetor é um vetor viral selecionado do grupo que consiste em um vetor lentiviral, um vetor retroviral, um vetor adenoviral, um vetor viral adeno-associado e um vetor baculoviral.

[042].Em outro aspecto, a presente revelação fornece uma célula manipulada que compreende o polinucleotídeo ou o vetor aqui revelado. Em outro aspecto, a presente revelação fornece uma célula manipulada apresentando um TCR revelado aqui na superfície celular. Em certas modalidades, a célula expressa o TCR. Em certas modalidades, a célula é um linfócito humano. Em certas modalidades, a célula é selecionada do grupo que consiste em uma célula T, uma célula T CD8+, uma célula T CD4+, uma célula assassina natural T (NKT), uma célula assassina natural invariante T (iNKT), uma mucosa células T invariantes associadas (MAiT) e uma célula natural killer (NK).

[043].Em outro aspecto, a presente revelação fornece uma composição

farmacêutica que compreende um TCR isolado, polipeptídeo, polinucleotídeo, vetor ou célula manipulada aqui revelada, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[044].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método para produzir um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o método compreende a cultura da célula manipulada aqui revelada de modo a que o polinucleotídeo seja expressa e o TCR é produzido. Em outro aspecto, a presente revelação fornece um TCR isolado produzido por tal método.

[045].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de produção de uma célula manipulada expressando um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o método compreende colocar uma célula em contato com um polinucleotídeo revelado. aqui (por exemplo, um polinucleotídeo codificando uma região variável da cadeia  $\alpha$  e/ou uma região variável da cadeia  $\beta$  aqui revelada, um polinucleotídeo codificando uma cadeia  $\alpha$  e/ou uma cadeia  $\beta$  de um TCR aqui revelado ou um vetor que compreende esse polinucleotídeo(s) sob condições que permitem a introdução do vetor na célula. Em certas modalidades, a célula é um linfócito humano. Em certas modalidades, a célula é selecionada do grupo que consiste em uma célula T, uma célula T CD8+, uma célula T CD4+, uma célula assassina natural T (NKT), uma célula assassina natural invariante T (iNKT), uma mucosa células T invariantes associadas (MAiT) e uma célula natural killer (NK).

[046].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método para induzir uma resposta imune a uma célula que apresenta um peptídeo que

consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 em um indivíduo, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um TCR, polipeptídeo, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica aqui descrita.

[047].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento do câncer em um indivíduo, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um TCR, polipeptídeo, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica isolada aqui revelada.

[048].Em certas modalidades dos métodos de indução de uma resposta imune ou dos métodos de tratamento do câncer aqui revelados, o TCR, o polinucleotídeo, o vetor, a célula manipulada ou a composição farmacêutica são administrados intravenosamente. Em certas modalidades, o método compreende ainda a administração de um agente terapêutico adicional ao indivíduo. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente quimioterápico, radioterapêutico ou de direcionamento de pontos de verificação. Em certas modalidades, o agente de direcionamento de ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em um anticorpo antagonista anti-PD-1, um anticorpo antagonista anti-PD-L1, um anticorpo antagonista anti-PD-L2, um anticorpo antagonista anti-CTLA-4, um anticorpo antagonista anti-TIM-3, um anticorpo antagonista anti-LAG-3, um anticorpo antagonista anti-CEACAM1, um anticorpo antagonista anti-TIGIT, um anticorpo agonista anti-CD137, um anticorpo agonista anti-GITR e um agonista anticorpo anti-OX40. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um anticorpo anti-PD-1, opcionalmente em que o anticorpo anti-PD-1 é pembrolizumab ou nivolumab.

Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um inibidor da indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO). Em certas modalidades, o inibidor é selecionado do grupo que consiste em epacadostat, F001287, indoximod e NLG919. Em certas modalidades, o inibidor é epacadostat. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é uma vacina. Em certas modalidades, a vacina compreende um complexo de peptídeo de proteína de choque térmico (HSPPC) que compreende uma proteína de choque térmico complexada com um peptídeo antigênico. Em certas modalidades, a proteína de choque térmico é hsc70 e é complexada com um peptídeo antigênico associado a tumor. Em certas modalidades, a proteína de choque térmico é gp96 e é complexada com um peptídeo antigênico associado a tumor, em que a HSPPC é derivada de um tumor obtido de um indivíduo.

[049].Em certas modalidades, o câncer é câncer linfócito agudo, leucemia mieloide aguda, rabdomióssarcoma alveolar, câncer dos ossos, câncer cerebral, câncer da mama, câncer do ânus, canal anal ou anorreto, câncer do olho, câncer da via biliar intra-hepática, câncer das articulações, câncer do pescoço, vesícula biliar ou pleura, câncer do nariz, cavidade nasal ou ouvido médio, câncer da cavidade oral, câncer da vulva, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, mieloma (por exemplo, câncer mieloide crônico), câncer do cólon, câncer do esôfago, câncer do colo do útero, tumor carcinoide gastrointestinal. Linfoma de Hodgkin, câncer de hipofaringe, câncer renal, câncer de laringe, câncer de pulmão, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de não pequenas células), mesotelioma maligno, melanoma, mieloma múltiplo, câncer de nasofaringe, linfoma não-Hodgkin, câncer de ovário, câncer de pâncreas, peritoneu, o omento, e câncer do mesentério,

câncer da faringe, câncer da próstata, câncer retal, câncer renal (por exemplo, carcinoma de células renais (RCC)), câncer gástrico, câncer do intestino delgado, câncer dos tecidos moles, câncer do estômago, carcinoma, sarcoma (por exemplo, sarcoma sinovial, rabdomióssarcoma), câncer testicular, câncer de tireoide, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ureter e câncer de bexiga urinária. Em certas modalidades, o câncer é melanoma, câncer da mama, câncer do pulmão, câncer da próstata, câncer da tireoide, câncer dos ovários ou sarcoma sinovial. Em uma modalidade, o câncer é sarcoma sinovial ou lipossarcoma (por exemplo, lipossarcoma de células redondas mixoides). Em uma modalidade, o câncer é mieloma múltiplo. Em uma modalidade, o câncer é carcinoma de células renais. Em uma modalidade, o câncer é câncer do colo do útero. Em uma modalidade, o câncer é câncer do ovário.

#### 4. BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[050].A Figura 1 é um conjunto de gráficos de citometria de fluxo mostrando a coloração de células AK-D10R3 ou células AK-D10R3 expressando TCR18168c usando um anticorpo de cadeia de TCR anti-camundongo marcado com APC e tetrâmeros de HLA-A\*0201 marcados com PE carregados com um selvagem tipo peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), um peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora de MHC SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), ou um peptídeo de controle negativo. A porcentagem de células tetrâmero+ TCR+ é indicada em cada plotagem.

[051].A Figura 2 é um conjunto de gráficos de citometria de fluxo mostrando resultados de um ensaio de ativação de células AK-D10R3 expressando TCR18168c após co-cultura com células T2 pulsadas com 50 µg/ml de um peptídeo NY-ESO-1 do tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO:

1), um peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), ou um peptídeo de controle negativo. Nos gráficos de citometria de fluxo, o eixo y mostra a coloração superficial de TCR e o eixo x mostra a expressão da proteína fluorescente verde aumentada (EGFP) resultante da ativação de um construto repórter IL-2 (NFAT) 3 -EGFP ou expressão marcadora de ativação CD69. As células AK-D10R3 sem expressão de TCR foram utilizadas como um controle negativo. As porcentagens de células TCR + EGFP + e de células TCR + CD69 + estão indicadas no painel superior direito de cada plotagem.

[052].As Figuras 3A, 3B, 3C, 3D e 3E são gráficos que mostram os resultados de um estudo que analisou células T humanas primárias de um doador saudável que foram transfectadas para expressar o TCR NY-ESO-1 totalmente humano, TCR18168 ou um MART-1. TCR DMF4. As células T transfectadas foram co-cultivadas com células K562 pulsadas com peptídeo que expressam HLA-A2 ou HLA-B7 durante 16 horas. A ativação de células efetoras (expressão de CD25 e secreção de IFN $\gamma$ ) e morte celular alvo (atividade de caspase-3/7) foram então medidas. A Figura 3A é um par de gráficos de citometria de fluxo mostrando a coloração de células T expressando TCR18168 ou expressando DMF4 usando tetrâmeros de HLA-A\*0201 carregados com um peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou um peptídeo MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22). As porcentagens de células negativas para o tetrâmero NY-ESO-1 positivas/MART-1 tetrâmero são indicadas no painel inferior direito de cada plotagem. As porcentagens de células positivas para tetrâmero negativo para NY-ESO-1/tetrâmero positivo para MART-1 estão indicadas no painel superior esquerdo de cada plotagem. As Figuras 3B e 3C são gráficos de barras mostrando as porcentagens de

células T CD25+, medidas por citometria de fluxo após co-cultura com células alvo K562. Como indicado nas Figuras, as células alvo K562 expressando HLA-A2 (“K562-HLA-A2”) ou expressando HLA-B7 (“K562-HLA-B7”) foram pulsadas com veículo DMSO, peptídeo NY-ESO-1 0,01, 0,1, ou 1  $\mu$ M, ou 1 do peptídeo MART-1. Também são apresentadas as porcentagens de células T CD25+ sem qualquer estimulação (níveis basais de ativação) ou estimuladas por anticorpos anti-CD3/anti-CD28 (níveis máximos de ativação) na ausência de células alvo K562. As Figuras 3D e 3E são gráficos de barras que mostram a concentração de IFN $\gamma$ , medida por ELISA, nos meios retirados das co-culturas no final do ensaio.

[053].As Figuras 4A, 4B e 4C são gráficos que mostram os resultados de um estudo de co-cultura semelhante ao estudo mostrado nas Figuras 3A-3E. As células T primárias de um doador saudável diferente foram transfectadas para expressar TCR18168 ou o TCR DMT4 MART-1. Células T transfectadas foram co-cultivadas com células T2 CellTrace™ marcadas com corante violeta, pulsadas com peptídeo, durante 16 horas. A ativação de células T, medida por expressão de CD25 na superfície e a morte celular alvo, medida pela perda de células alvo, foram examinadas. As Figuras 4A e 4B são gráficos de barras mostrando as porcentagens de células T CD25+, medidas por citometria de fluxo após co-cultura com células alvo T2 pulsadas com veículo DMSO, 1  $\mu$ M de um peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou 1  $\mu$ M de um peptídeo ELAGIGILTV MART-1 (SEQ ID NO: 22). Também são apresentadas as porcentagens de células T CD25+ sem qualquer estimulação (níveis basais de ativação) ou estimuladas por anticorpos anti-CD3/anti-CD28 (níveis máximos de ativação) na ausência das células alvo T2. A Figura 4C é

um gráfico de barras que mostra o número total de células T2 vivas na ausência de células T ou na presença de células T expressando TCR18168 ou DMF4. Como indicado na Figura, as células T2 foram pulsadas com DMSO, o peptídeo NY-ESO-1 ou o peptídeo MART-1 antes do estudo de co-cultura.

[054].As Figuras 5A e 5B são gráficos mostrando os resultados de um estudo em que uma linha de células repórter Jurkat-NFAT-luciferase TCRp-negativa transduzida para expressar TCR18168 foi co-cultivada com células B16 pulsadas com peptídeos expressando AAD por 16 horas antes da análise. AAD é uma molécula quimérica que compreende os domínios  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  de HLA-A\*0201, o domínio  $\alpha 3$  da molécula H-2D<sup>b</sup> de camundongo, e microglobulina  $\beta 2$  humana. A Figura 5A é um gráfico de barras mostrando unidades relativas de luz produzidas por células repórter Jurkat expressando TCR18168 estimuladas com 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) e Ionomiacina (representando a máxima expressão de NFAT-luciferase) ou células B16 que expressam AAD pulsadas com DMSO, um peptídeo MART-1 de controle negativo ou um peptídeo NY-ESO-1 (peptídeo alvo). A Figura 5B é um gráfico de linhas mostrando unidades de luz relativas produzidas por células repórter Jurkat expressando TCR18168 co-cultivadas com células B16 que expressam AAD pulsadas com concentrações variáveis do peptídeo alvo NY-ESO-1, normalizadas para as unidades de luz relativas médias produzidas por o grupo de controle PMA e Ionomiacina. O eixo x mostra a concentração do peptídeo usado para pulsar células B16 que expressam AAD.

[055].A Figura 6 é um conjunto de gráficos de citometria de fluxo mostrando a coloração de células AK-D10R3 expressando os TCRs quiméricos TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0013, TCR0013, TCR0015, TCR0017,

TCR0019, TCR0021, TCR0035, TCR0035 TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067, TCR0069, um TCR de referência que se liga a células AK-D10R3 SSX-2 ou TCR-negativas usando um anticorpo de cadeia de TCR anti-camundongo marcado com APC e HLA marcado com tetrâmeros HLA-A\*0201 marcados com PE carregados com um peptídeo NY-ESO-1 do tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1). A porcentagem de células tetrâmero + TCR + é indicada em cada plotagem.

[056].A Figura 7 é um conjunto de gráficos de citometria de fluxo que mostram resultados de um ensaio que testa a ativação de células AK-D10R3 que expressam os TCRs quiméricos TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0031, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 ou TCR0069 após co-cultura com células T2 pulsadas com 50/ml de um peptídeo NY-ESO-1 do tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1). As células AK-D10R3 expressando TCR18168c co-cultivadas com células T2 pulsadas com um peptídeo SXX-2 de controle ou nenhum peptídeo foram utilizadas como controles. Nos gráficos de citometria de fluxo, o eixo dos y mostra a coloração à superfície de TCR e o eixo dos x mostra a expressão de EGFP resultante da ativação de um construto repórter de IL-2 (NFAT) 3 -EGFP em células AK-D10R3. As porcentagens de células TCR + EGFP + estão indicadas no painel superior direito de cada plotagem.

[057].As Figuras 8A e 8B são um conjunto de gráficos de citometria de fluxo mostrando a coloração de células Jurkat expressando os TCRs TCR18168, TCR0002, TCR0010, TCR0012, TCR0014, TCR0016, TCR0018, TCR0020, TCR0022, TCR0024, TCR0028, TCR0032, TCR0038, TCR0050,

TCR0060, TCR0062, TCR0066, TCR0068, ou TCR0070, ou células Jurkat negativas para TCR utilizando um anticorpo TCR anti-humano marcado com APC, tetrâmeros HLA-A\*0201 marcados com PE carregados com um peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), ou tetrâmeros HLA-A\*0201 marcados com PE carregados com um peptídeo de controle SSX-2 KASEKIFYV (SEQ ID NO: 274). A porcentagem de células TCR + ou tetrâmero + é indicada em cada plotagem.

[058].As Figuras 9A-9H são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de expressão de CD25, um marcador de ativação, após co-cultura de células T transfectadas com TCR com células T2 pulsadas com concentrações variáveis do peptídeo alvo NY-ESO-1. O experimento foi montado na razão de 1:1 de efetor:alvo com leitura às 16 horas após o plaqueamento. Valores percentuais de ativação para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 9A: TCR referência; Figura 9B: TCR0002; Figura 9C: TCR0014; Figura 9D: TCR0018; Figura 9E: TCR0022; Figura 9F: TCR0028; Figura 9G: TCR0038; Figura 9H: TCR0070) foram plotados em doses peptídicas variáveis.

[059].As Figuras 10A-10H são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de expressão de CD107a, um marcador de potencial citolítico e desgranulação, após co-cultura de células T transfectadas com TCR com células T2 pulsadas com concentrações variáveis do peptídeo alvo NY-ESO-1. O experimento foi montado na razão de 1:1 de efetor:alvo, com leitura às 16 horas após o plaqueamento. Valores percentuais de ativação para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 10A: TCR referência; Figura 10B: TCR0002; Figura 10C: TCR0014; Figura 10D: TCR0018; Figura 10E:

TCR0022; Figura 10F: TCR0028; Figura 10G: TCR0038; Figura 10H: TCR0070) foram plotados em doses peptídicas variáveis.

[060].As Figuras 11A-11H são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de morte de células T2 pulsadas com peptídeo por células T transfectadas com TCR. O experimento foi montado na razão de 1:1 de efetor:alvo, com leitura às 16 horas após o plaqueamento. Os valores foram calculados como a diferença entre o número de células alvo de controle e o número de células alvo específicas no poço da amostra, dividido pelo número de células alvo de controle (multiplicado por 100). Valores percentuais de mortalidade para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 11A: TCR referência; Figura 11B: TCR0002; Figura 11C: TCR0014; Figura 11D: TCR0018; Figura 11E: TCR0022; Figura 11F: TCR0028; Figura 11G: TCR0038; Figura 11H: TCR0070) foram plotados em doses peptídicas variáveis.

[061].As Figuras 12A-12H são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de expressão de CD25, um marcador de ativação, por células T transfectadas após 16 horas de estimulação por um número fixo de K562 transduzido por HLA-A\*0201- e NY-ESO-1 células alvo, cultivadas nas razões indicadas. Valores percentuais de ativação para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 12A: TCR referência; Figura 12B: TCR0002; Figura 12C: TCR0014; Figura 12D: TCR0018; Figura 12E: TCR0022; Figura 12F: TCR0028; Figura 12G: TCR0038; Figura 12H: TCR0070) foram plotados em diferentes relações efetoras-alvo, variando o número de células T transfectadas, mantendo um número constante de células-alvo.

[062].As Figuras 13A-13H são um conjunto de gráficos que mostram a

porcentagem de expressão de CD107a, um marcador de potencial citolítico e desgranulação, após co-cultura de células T transfectadas com TCR com um número fixo de HLA-A\*0201- e NY-ESO- Células alvo K562 com 1 transdução nas razões indicadas. Valores percentuais de ativação para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 13A: TCR referência; Figura 13B: TCR0002; Figura 13C: TCR0014; Figura 13D: TCR0018; Figura 13E: TCR0022; Figura 13F: TCR0028; Figura 13G: TCR0038; Figura 13H: TCR0070) foram plotados em diferentes relações efetoras-alvo, variando o número de células T transfectadas, mantendo um número constante de células-alvo.

[063].As Figuras 14A-14H são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de morte de células K562 transduzidas para expressar HLA-A\*0201 e NY-ESO-1 nas razões indicadas. A porcentagem de morte foi calculada como a diferença entre o número de células alvo de controle e o número de células alvo específicas no poço da amostra, dividido pelo número de células alvo de controle (multiplicado por 100). Valores percentuais de mortalidade para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 14A: TCR referência; Figura 14B: TCR0002; Figura 14C: TCR0014; Figura 14D: TCR0018; Figura 14E: TCR0022; Figura 14F: TCR0028; Figura 14G: TCR0038; e Figura 14H: TCR0070) foram plotados em diferentes relações efetoras-alvo, variando o número de células T transfectadas, mantendo um número constante de células-alvo.

[064].A Figura 15 é um gráfico mostrando a morte preferencial percentual de células K562 transduzidas por HLA-A\*0201 e NY-ESO-1 versus células K562 transduzidas por HLA-B\*0702 após co-cultura com células T transfectadas com TCR a uma razão de 5:1 de efetor:alvo.

[065].As Figuras 16A-16F são um conjunto de gráficos mostrando a porcentagem de expressão de CD25, um marcador de ativação, após cocultura de células T transfectadas com TCR com células de melanoma SLM2-mel, que expressam níveis endógenos de HLA-A\*0201 e NY-ESO-1, em razões variáveis. Valores percentuais de ativação para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 16A: TCR referência; Figura 16B: TCR0002; Figura 16C: TCR0014; Figura 16D: TCR0018; Figura 16E: TCR0022; e Figura 16F: TCR0028) foram plotados em razões de efetor:alvo variáveis, variando o número de células T transfectadas, mantendo um número constante de células alvo.

[066].As Figuras 17A-17F são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de expressão de CD107a, um marcador do potencial citolítico e desgranulação, quando as células T transfectadas foram co-cultivadas com células SLM2-mel em razões variáveis. Os valores percentuais de ativação para cada um dos candidatos TCR indicados (Figura 17A: TCR referência; Figura 17B: TCR0002; Figura 17C: TCR0014; Figura 17D: TCR0018; Figura 17E: TCR0022; e Figura 17F: TCR0028) foram plotados em razões de efetor:alvo variáveis, variando o número de células T transfectadas, mantendo um número constante de células alvo.

[067].As Figuras 18A-18F são um conjunto de gráficos que mostram a porcentagem de morte de células de melanoma SLM2-mel que expressam níveis endógenos de peptídeo HLA-A\*0201 e NY-ESO-1. Os valores de citotoxicidade para cada um dos candidatos de TCR indicados (Figura 18A: TCR de referência; Figura 18B: TCR0002; Figura 18C: TCR0014; Figura 18D: TCR0018; Figura 18E: TCR0022; e Figura 18F: TCR0028) foram traçados em

vários razões de efetor:alvo variáveis, variando o número de células T transfectadas, mantendo um número constante de células alvo.

[068].As Figuras 19A-19E são um conjunto de mapas de calor que comparam especificidades dos TCRs indicados (Figura 19A: TCR referência; Figura 19B: TCR0001; Figura 19C: TCR0017; Figura 19D: TCR0021; Figura 19E: TCR0037) para um grupo de peptídeos 9-mer que são mutações pontuais individuais do peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). Cada posição (com exceção de P2 e P9) do peptídeo 9-mero foi substituída por um de 19 resíduos de aminoácidos diferentes. Cada peptídeo resultante foi usado para pulsar células alvo T2, que foram co-cultivadas com células efetoras que expressam TCR (células NY-ESO AK-D10R3). Após ligação do TCR a um peptídeo mutante resultante, as células efetoras foram ativadas para expressar um repórter de EGFP, que foi detectado por FACS. Os resultados são apresentados como mapas de calor em que cada bloco, representando a substituição do resíduo de aminoácido do resíduo nativo no peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) no eixo horizontal em vez do resíduo indicado no eixo vertical, é sombreado em escala para a ativação média normalizada (com valores normalizados cortados para um mínimo de 0.0 e para um máximo de 1.0). "X" denota mutantes não testados. A ativação de fundo (sem peptídeo carregado) foi subtraída de todas as amostras carregadas com peptídeo (sequências alteradas e nativas).

[069].As Figuras 20A-20E são um conjunto de gráficos de barras que comparam os perfis de especificidade dos TCRs indicados (Figura 20A: TCR referência; Figura 20B: TCR0001; Figura 20C: TCR0017; Figura 20D: TCR0021; Figura 20E: TCR0037) mostrando valores médios de ativação

normalizados para cada peptídeo NY-ESO-1 mutante (losango preto, “alterado”), como descrito para as Figuras 19A-19E, bem como o peptídeo NY-ESO-1 cognato otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) (quadrado aberto, “epítipo”). Os valores médios de ativação normalizados (cortados a um máximo de 1.0) correspondendo aos peptídeos de SEQ ID NO: 275-407 são apresentados, da esquerda para a direita, na ordem crescente sequencial das SEQ ID NO, exceto para o valor de peptídeo “epítipo” correspondente ao peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), que é mostrado na extrema direita de cada Figura. Barras de erro (preto) representam o erro padrão da média (SEM).

#### 5. DESCRIÇÃO DETALHADA

[070].São fornecidos TCRs (por exemplo, TCRs que se ligam ao NY-ESO-1), células e composições farmacêuticas que compreende esses TCRs, ácidos nucleicos que codificam esses TCRs, vetores de expressão e células hospedeiras para produzir esses TCRs, e métodos de tratamento de um indivíduo usando esses TCRs. Os TCRs aqui revelados são particularmente úteis para dirigir uma resposta imune contra células cancerígenas expressando NY-ESO-1 e, portanto, para o tratamento de um câncer que expressa NY-ESO-1 em um indivíduo.

#### 5.1 DEFINIÇÕES

[071].Como usado aqui, os termos “cerca de” e “aproximadamente”, quando usados para modificar um valor numérico ou intervalo numérico, indicam que desvios de 5% a 10% acima (por exemplo, até 5% a 10% acima) e 5% para 10% abaixo (por exemplo, até 5% a 10% abaixo), o valor ou intervalo permanece dentro do significado pretendido do valor ou intervalo recitado.

[072].Como aqui usado, o termo “o NY-ESO-1” se refere a um antígeno de câncer/testículos humano codificado por um gene ou *CTAG1A* ou *CTAG1B*.

[073].Como aqui usado, os termos “receptor de células T” e “TCR” são usados de forma intercambiável e se referem a moléculas que compreendem CDRs ou regiões variáveis de receptores de células T  $\alpha\beta$  ou  $\gamma\delta$ . Exemplos de TCRs incluem, sem limitação, TCRs completos, fragmentos de TCRs de ligação ao antígeno, TCRs solúveis sem regiões transmembranar e citoplasmática, TCRs de cadeia única contendo regiões variáveis de TCRs ligados por um ligante flexível, cadeias de TCR ligadas por uma ligação dissulfureto modificada, domínios variáveis individuais de TCR, TCR específicos para o peptídeo único de MHC, TCRs multi-específicos (incluindo TCRs biespecíficos), fusões de TCR, TCRs que compreendem regiões co-estimuladoras, TCRs humanos, TCRs humanizados, TCRs quiméricos, TCRs produzidos de forma recombinante e TCRs sintéticos. Em certas modalidades, o TCR é um TCR de comprimento total que compreende uma cadeia  $\alpha$  de comprimento total e uma cadeia  $\beta$  de comprimento total. Em certas modalidades, o TCR é um TCR solúvel sem região (ou regiões) transmembranar e/ou citoplasmática. Em certas modalidades, o TCR é um TCR de cadeia única (scTCR) que compreende  $V\alpha$  e  $V\beta$  ligados por um ligante peptídico, como um scTCR com uma estrutura como descrito nas Publicações nº PCT WO 2003/020763, WO 2004/033685, ou WO 2011/044186, cada uma das quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Em certas modalidades, o TCR compreende uma região transmembranar. Em certas modalidades, o TCR compreende uma região de sinalização co-estimuladora.

[074].Como aqui usado, o termo “TCR de comprimento total” se refere a um TCR que compreende um dímero de uma primeira e uma segunda cadeia polipeptídica, cada uma das quais compreende uma região variável de TCR e uma região constante de TCR que compreende uma região transmembranar de TCR e uma citoplasmática de TCR. região. Em certas modalidades, o TCR de comprimento total compreende uma ou duas cadeias de TCR não modificadas, por exemplo, cadeias de TCR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  não modificadas. Em certas modalidades, o TCR de comprimento total compreende uma ou duas cadeias de TCR alteradas, como cadeias de TCR quiméricas e/ou cadeias de TCR que compreende uma ou mais substituições, inserções ou deleções de aminoácidos relativamente a uma cadeia de TCR não modificada. Em certas modalidades, o TCR de comprimento total compreende uma cadeia  $\alpha$  TCR madura de comprimento total e uma cadeia  $\beta$  TCR madura de comprimento total. Em certas modalidades, o TCR de comprimento total compreende uma cadeia TCR  $\gamma$  madura, de comprimento total e uma cadeia  $\delta$  de TCR de comprimento total madura.

[075].Como aqui usado, o termo “região variável de TCR” se refere à porção de uma cadeia de polipeptídeo de TCR madura (por exemplo, uma cadeia de TCR ou cadeia) que não é codificada pelo gene TRAC para cadeias  $\alpha$  de TCR, quer o TRBC1 ou TRBC2 genes para cadeias  $\gamma$  de TCR, o gene de TRDC para cadeias de TCR, ou o gene de TRGC1 ou TRGC2 para cadeias de TCR. Em algumas modalidades, a região variável de TCR de uma cadeia  $\alpha$  de TCR engloba todos os aminoácidos de um polipeptídeo de cadeia  $\alpha$  de TCR maduro que são codificados por um gene TRAV e/ou TRAJ, e a região variável de TCR de uma cadeia  $\beta$  de TCR abrange todos os aminoácidos de um

polipeptídeo da cadeia  $\beta$  de TCR madura que são codificados por um gene TRBV, TRBD e/ou TRBJ (consulte, por exemplo, *T cell receptor Factsbook*, (2001) LeFranc e LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade). As regiões variáveis de TCR geralmente compreendem regiões estruturais (FR) 1, 2, 3 e 4 e regiões determinantes de complementaridade (CDR) 1, 2 e 3.

[076].Como usado aqui, os termos “região variável da cadeia  $\alpha$ ” e “V $\alpha$ ” são usados de forma intercambiável e se referem à região variável de uma cadeia  $\alpha$  do TCR.

[077].Como aqui usado, os termos “região variável da cadeia  $\beta$ ” e “V $\beta$ ” são usados de forma intercambiável e se referem à região variável de uma cadeia de TCR  $\beta$ .

[078].Como aqui usado no contexto de um TCR, o termo “CDR” ou “região determinante de complementaridade” significa os sítios de combinação de antígeno não contíguos encontrados dentro das regiões variáveis de uma cadeia de TCR (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  ou uma cadeia  $\beta$ ). Essas regiões foram descritas em Lefranc, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136, Lefranc et al., (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212, LeFranc (2001) *T cells receptor Factsbook*, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, Lefranc et al., (2003) *Dev Comp Immunol.* 27 (1): 55-77, e em Kabat et al., (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*, cada uma das quais aqui incorporada a título de referência na sua totalidade. Em certas modalidades, as CDRs são determinadas de acordo com o sistema de numeração IMGT descrito em Lefranc (1999) *supra*. Em certas modalidades, as CDRs são definidas de acordo com o sistema de numeração de Kabat descrito em Kabat *supra*. Em

certas modalidades, as CDRs são definidas empiricamente, por exemplo, baseadas em uma análise estrutural da interação de um TCR com um antígeno cognato (por exemplo, um peptídeo ou um complexo peptídeo-MHC). Em certas modalidades, as CDRs da cadeia  $\alpha$  e da cadeia  $\beta$  de um TCR são definidas de acordo com diferentes convenções (por exemplo, de acordo com os sistemas de numeração Kabat ou IMGT, ou baseadas empiricamente na análise estrutural).

[079].Como aqui usado, o termo “resíduos de aminoácidos estruturais” se refere àqueles aminoácidos na região estrutural de uma cadeia de TCR (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  ou uma cadeia  $\beta$ ). O termo “região de arcabouço” ou “FR”, como usado aqui, inclui os resíduos de aminoácidos que fazem parte da região variável do TCR, mas não fazem parte dos CDRs.

[080].Como aqui usado, o termo “região constante” relativamente a um TCR se refere à porção de um TCR que é codificado pelo gene TRAC (para cadeias  $\alpha$  de TCR), seja o gene TRBC1 ou TRBC2 (para cadeias  $\beta$  de TCR), o Gene TRDC (para cadeias  $\delta$  de TCR), ou o gene TRGC1 ou TRGC2 (para cadeias  $\gamma$  de TCR), opcionalmente sem a totalidade ou uma porção de uma região transmembranar e/ou a totalidade ou uma porção de uma região citoplasmática. Em certas modalidades, uma região constante de TCR não possui uma região transmembranar e uma região citoplasmática. Uma região constante de TCR não inclui aminoácidos codificados por um gene TRAV, TRAJ, TRBV, TRBD, TRBJ, TRDV, TRDD, TRDJ, TRGV ou TRGJ (consulte, por exemplo, *T cells receptor Factsbook*, (2001) LeFranc e LeFranc, Academic Press, ISBN 0-12-441352-8, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade).

[081].Como aqui usado, os termos “complexo de histocompatibilidade principal” e “MHC” são usados indistintamente e se referem a uma molécula de MHC de classe I e/ou a uma molécula de MHC de classe II.

[082].Como aqui usado, o termo “MHC de classe I” se refere a um dímero de uma cadeia  $\alpha$  de MHC de classe I e uma cadeia de microglobulina  $\beta_2$  e o termo “MHC de classe II” se refere a um dímero de uma cadeia  $\alpha$  de classe II de MHC e uma cadeia  $\beta$  de classe II de MHC.

[083].Como aqui usado, o termo “complexo peptídeo-MHC” se refere a uma molécula de MHC (MHC de classe I ou MHC de classe II) com um peptídeo ligado na bolsa de ligação ao peptídeo do MHC, reconhecido na técnica. Em algumas modalidades, a molécula de MHC é uma proteína ligada à membrana expressa na superfície da célula. Em algumas modalidades, a molécula de MHC é uma proteína solúvel sem regiões transmembranares ou citoplasmáticas.

[084].Como aqui usado, o termo “extracelular” em relação a TCR se refere à porção ou porções de uma proteína transmembranar recombinante que estão localizadas fora de uma célula.

[085].Como aqui usado, o termo “transmembrana” em relação a uma cadeia de TCR se refere à porção ou porções de uma cadeia de TCR que estão embebidas na membrana plasmática de uma célula.

[086].Como aqui usado, o termo “citoplasmático” em relação a uma cadeia de TCR se refere à porção ou porções de uma cadeia de TCR que estão localizadas no citoplasma de uma célula.

[087].Como aqui usado, o termo “região sinalizadora co-estimulatória” se refere à porção intracelular de uma molécula coestimuladora que é

responsável por mediar eventos de sinalização intracelular.

[088].“Afinidade de ligação” geralmente se refere à força da soma total de interações não covalentes entre um único sítio de ligação de uma molécula (por exemplo, um TCR) e seu parceiro de ligação (por exemplo, um complexo peptídeo-MHC). Salvo indicação em contrário, como aqui usado, “afinidade de ligação” se refere a afinidade de ligação intrínseca que reflete uma interação de 1:1 entre membros de um par de ligação (por exemplo, um complexo TCR e um peptídeo-MHC). A afinidade de uma molécula X por seu parceiro Y geralmente pode ser representada pela constante de dissociação ( $K_D$ ). A afinidade pode ser medida e/ou expresso em um número de maneiras conhecidas na técnica, incluindo, mas não se limitando a, constante de dissociação de equilíbrio ( $K_D$ ) e equilíbrio constante de associação ( $K_A$ ). O  $K_D$  é calculado a partir do quociente de  $k_{off}/k_{on}$ , enquanto  $K_A$  é calculado a partir do quociente de  $k_{on}/k_{off}$ .  $k_{on}$  se refere à constante de velocidade de associação de, por exemplo, um TCR de um complexo peptídeo-MHC, e  $k_{off}$  se refere à constante de velocidade de dissociação de, por exemplo, um TCR de um complexo peptídeo-MHC.  $k_{on}$  e  $k_{off}$  podem ser determinados por técnicas conhecidas por um versado na técnica, como a utilização de BIAcore® ou KinExA. Como usado aqui, uma “afinidade menor” se refere a um  $K_D$  maior.

[089].Como aqui usado, o termo “liga-se especificamente a” se refere à capacidade de um TCR se ligar preferencialmente a um antígeno particular (por exemplo, um peptídeo específico ou uma combinação específica de peptídeo-complexo de MHC) como essa ligação é entendida por um versado na especialidade. arte. Por exemplo, um TCR que se liga especificamente a um antígeno pode ligar-se a outros antígenos, em geral com menor afinidade,

como determinado por, por exemplo, BIAcore ®, ou outros imunoenaios conhecidos na técnica (consulte, por exemplo, Savage et al., *Immunity*. 1999, 10 (4): 485-92, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade). Em uma modalidade específica, um TCR que se liga especificamente a um antígeno se liga ao antígeno, com uma constante de associação ( $K_a$ ) que é, pelo menos, 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 500 vezes, 1.000 vezes, 5.000 vezes, ou 10.000 vezes maior que a  $K_a$  quando o TCR se liga a outro antígeno. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados ligam-se especificamente a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2.

[090]. Como aqui usado, um “epítopo” é um termo na técnica e se refere a uma região localizada de um antígeno (por exemplo, um peptídeo ou um complexo peptídeo-MHC) ao qual um TCR pode se ligar. Em certas modalidades, o epítopo ao qual se liga um TCR pode ser determinado por, por exemplo, espectroscopia de RMN, estudos de cristalografia de difração de raios X, ensaios de ELISA, troca de hidrogênio/deutério acoplada a espectrometria de massa (por exemplo, espectrometria de massa com eletroaspersão por cromatografia líquida), análise de citometria de fluxo, mapeamento de mutagênese (por exemplo, mapeamento de mutagênese sítio-dirigida) e/ou modelagem estrutural. Para cristalografia de raios X, a cristalização pode ser conseguida utilizando qualquer um dos métodos conhecidos na técnica (por exemplo, Gieg e 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, cada um dos quais está aqui incorporado a título de

referência na sua totalidade). Cristais de TCR:antígeno podem ser estudados utilizando técnicas de difração de raios X bem conhecidas e podem ser refinados utilizando software de computador como X-PLOR (Yale University, 1992, distribuído por Molecular Simulations, Inc ; consulte, por exemplo, Meth Enzymol (1985)) volumes 114 e 115, eds Wyckoff HW et al; US 2004/0014194) e 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), cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Os estudos de mapeamento de mutagênese podem ser realizados utilizando qualquer método conhecido por um versado na técnica. Consulte, por exemplo, Champe M et al., (1995) J Biol Chem 270: 1388-1394 e Cunningham BC e Wells JA (1989) Science 244: 1081-1085, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade, para uma descrição de técnicas de mutagênese, incluindo técnicas de mutagênese por varredura de alanina. Em uma modalidade específica, o epítipo de um antígeno é determinado utilizando estudos de mutagênese por varredura de alanina. Em uma modalidade específica, o epítipo de um antígeno é determinado utilizando troca de hidrogênio/deutério acoplada a espectrometria de massa. Em certas modalidades, o antígeno é um complexo peptídeo-MHC. Em certas modalidades, o antígeno é um peptídeo apresentado por uma molécula de MHC.

[091].Como usado aqui, os termos “tratar”, “que trata” e “tratamento” se referem a medidas terapêuticas ou preventivas descritas aqui. Em algumas modalidades, os métodos de “tratamento” empregam a administração de um

TCR ou uma célula expressando um TCR a um indivíduo com uma doença ou distúrbio, ou predisposto a ter tal doença ou distúrbio, para prevenir, curar, retardar, reduzir a gravidade de, ou melhorar um ou mais sintomas da doença ou distúrbio ou doença ou distúrbio recorrentes, ou de modo a prolongar a sobrevivência de um indivíduo além do esperado na ausência de tal tratamento.

[092].Como aqui usado, o termo “quantidade eficaz” no contexto da administração de uma terapia a um indivíduo se refere à quantidade de uma terapia que atinge um efeito profilático ou terapêutico desejado.

[093].Como usado aqui, o termo “indivíduo” inclui qualquer animal humano ou não humano. Em uma modalidade, o indivíduo é um mamífero humano ou não humano. Em uma modalidade, o indivíduo é um humano.

[094].A determinação da “porcentagem de identidade” entre duas sequências (por exemplo, sequências de aminoácidos ou sequências de ácido nucléico) pode ser realizada usando um algoritmo matemático. Um exemplo específico e não limitativo de um algoritmo matemático usado para a comparação de duas sequências é o algoritmo de Karlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264-2268, modificado como em Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90 : 5873-5877, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Tal algoritmo é incorporado nos programas NBLAST e XBLAST de Altschul SF et al., (1990) J Mol Biol 215: 403, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Pesquisas de nucleotídeos BLAST podem ser realizadas com o conjunto de parâmetros do programa de nucleotídeos NBLAST, por exemplo, na pontuação = 100, comprimento de palavra = 12 para obter sequências de nucleotídeos

homólogas a uma molécula de ácido nucleico aqui descrita. As pesquisas de proteínas BLAST podem ser realizadas com o conjunto de parâmetros do programa XBLAST, por exemplo, na pontuação = 50, comprimento da palavra = 3 para obter sequências de aminoácidos homólogas a uma molécula de proteína aqui descrita. Para obter alinhamentos com intervalos para fins de comparação, pode ser usado o Gapped BLAST como descrito em Altschul SF et al., (1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402, que aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Alternativamente, o PSI BLAST pode ser usado para executar uma pesquisa iterada que detecta relações distantes entre moléculas. Identidade. Quando utilizando BLAST, Gapped BLAST e programas BLAST PSI, os parâmetros padrão dos respectivos programas (por exemplo, de XBLAST e NBLAST) pode ser usado (consulte, por exemplo, National Center for Biotechnology Information (NCBI) na rede mundial, NCBI.nlm.nih.gov). Outro exemplo específico, não limitativo, de um algoritmo matemático usado para a comparação de sequências é o algoritmo de Myers e Miller, 1988, CABIOS 4: 11-17, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Esse algoritmo é incorporado no programa ALIGN (versão 2.0), que faz parte do pacote de software de alinhamento de sequências GCG. Ao utilizar o programa ALIGN para comparar sequências de aminoácidos, uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de gap de 12, e uma penalidade de gap de 4 podem ser usados.

[095].A porcentagem de identidade entre duas sequências pode ser determinada utilizando técnicas semelhantes às descritas acima, com ou sem permissão de lacunas. No cálculo da porcentagem de identidade, geralmente apenas as correspondências exatas são contadas.

[096].Como aqui usado, o termo “porção efetora” se refere a um componente ou grupo funcional de uma molécula que aumenta ou diminui uma atividade natural da molécula, ou confere uma nova atividade à molécula. Em certas modalidades, a porção efetora é uma porção de ligação. Em uma modalidade, a porção de ligação liga-se a uma proteína da superfície celular. Em certas modalidades, a porção de ligação é um anticorpo.

[097].Como aqui usado, os termos “anticorpo” e “anticorpos” incluem anticorpos de tamanho total, fragmentos de ligação ao antígeno de anticorpos de comprimento total e moléculas que compreende CDR de anticorpo, regiões VH ou regiões VL. Exemplos de anticorpos incluem anticorpos monoclonais, anticorpos produzidos de forma recombinante, anticorpos monoespecíficos, anticorpos multi-específicos (incluindo anticorpos biespecíficos), anticorpos humanos, anticorpos humanizados, anticorpos quiméricos, imunoglobulinas, anticorpos sintéticos, anticorpos tetraméricos que compreendem duas moléculas de cadeia pesada e duas cadeias leves, um monômero de cadeia leve de anticorpo, um monômero de cadeia pesada de anticorpo, um dímero de cadeia leve de anticorpo, um dímero de cadeia pesada de anticorpo, um par de cadeia pesada de anticorpo-cadeia leve de anticorpo, intracorpos, anticorpos heteroconjugados, conjugados anticorpo-fármaco, anticorpos monovalentes, anticorpos de cadeia única ou Fvs de cadeia simples (scFv), anticorpos camelizados, corpos de anticorpos, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, anticorpos Fvs ligados por dissulfureto (sdFv), anticorpos anti-idiotípicos (anti-Id) (incluindo, por exemplo, anticorpos anti-anti-Id) e fragmentos de ligação ao antígeno de qualquer um dos anteriores. Em certas modalidades, os anticorpos aqui descritos se referem a populações de anticorpos policlonais. Os anticorpos

podem ser de qualquer tipo (por exemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA ou IgY), qualquer classe (por exemplo, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> ou IgA<sub>2</sub>), ou qualquer subclasse (por exemplo, IgG<sub>2a</sub> ou IgG<sub>2b</sub>) da molécula de imunoglobulina. Em certas modalidades, os anticorpos aqui descritos são anticorpos IgG, ou uma classe (por exemplo, um IgG<sub>1</sub> ou IgG<sub>4</sub> humano) ou subclasse dos mesmos. Em uma modalidade específica, o anticorpo é um anticorpo monoclonal humanizado. Em outra modalidade específica, o anticorpo é um anticorpo monoclonal humano.

## 5.2 RECEPTORES DE CÉLULAS T

[098]. Em um aspecto, a presente revelação fornece TCRs que se ligam a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos de SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou na sua variante otimizada por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). Em certas modalidades, o TCR liga-se especificamente a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos de SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou na sua variante otimizada por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). Em certas modalidades, o TCR liga-se a um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos de SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou a sua variante otimizada por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2). Em certas modalidades, o TCR liga-se especificamente ao complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2. Em um aspecto, a presente revelação fornece TCRs que se ligam a SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) apresentados por uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Em um aspecto, a presente revelação fornece TCRs que se ligam a um complexo SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) -

HLA-A\*0201 ou a um complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201. As sequências de aminoácidos de TCR exemplificativos são apresentadas na Tabela 1, aqui.

Tabela 1. Aminoácido e sequências de ácidos nucleicos de TCRs exemplificativos \*

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
3	região variável de cadeia $\alpha$ TCR18168	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
4	região variável de cadeia $\beta$ TCR18168	QKPSRDICQRGTSLTIQCVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVL
5	TCR18168 CDR1 $\alpha$	VSGNPY
6	TCR18168 CDR2 $\alpha$	YITGDNLV
7	TCR18168 CDR3 $\alpha$	RELYSGAGSYQLT
8	TCR18168 CDR1 $\beta$	SQVTM
9	TCR18168 CDR2 $\beta$	ANQGSEA
10	TCR18168 CDR3 $\beta$	SVGGAGVTDQY
11	sequência de comprimento total quimérica de cadeia $\alpha$ TCR18168	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPYIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQI NVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSDSKSNGAIAWSNQ TSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNL NFQNLSVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
12	sequência de comprimento total quimérica de cadeia $\beta$ TCR18168	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLVLE DLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSS RLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFHGLSEEDKWPEGS PKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEI LLGKATLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS
13	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR18168	QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLKYYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
14	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKKRDF
25	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKKRDSRG
15	região constante de cadeia $\alpha$ TCR (TRAC*01)	XIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS, em que X é N, Y, H, ou D
26	região constante de cadeia $\alpha$ TCR	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS KSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAC ANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLN FQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
16	região constante de cadeia $\beta$ TCR (TRBC1*01)	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP DHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF
17	região constante de cadeia $\beta$ TCR (TRBC2*01)	EDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP DHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSR YCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDE WTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG
18	sequência de linha germinativa de cadeia $\alpha$ de TCR TRAV3*01	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAV
19	Sequência de linha germinativa de cadeia $\beta$ de TCR TRBV29-1*01	QKPSRDICQRGTSLTIQCCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLC
28	Sítio de clivagem de cadeia $\alpha$ -furina TCR18168-sítio de clivagem de P2A-TCR18168 sequência de cadeia $\beta$	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIY LCSVGGAGVTDTQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVL SATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
20	sequência de comprimento total de cadeia $\alpha$ DMF4	GQQLNQSPQSMFIQEGEDVSMNCTSSSIFNTWLWYK QDPGEGPVLLIALYKAGELTSNGRLTAQFGITRKDSFL NISASIPSDVGIYFCAGGTGNQFYFGTGTSLTVIPNIQN PDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANA FNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQN LSVIGFRILLKLVAGFNLLMTRLRWSS
21	sequência de comprimento total de cadeia $\beta$ DMF4	DAGITQSPRHKVTETGTPVTLRCHQTENHRYMYWYR QDPGHGLRLIHYSYGVKDTDKGEVSDGYSVSRKTE DFLLTLESATSSQTSVYFCAISEVGVGQPQHFGDGTR LSILEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG FFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALN DSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQVQFYGLSEN DEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQG VLSATILYEILLGKATLYAVLVLSALVLMAMVKRKDF
39	TCR18168 CDR3 $\alpha$	AVRELYSGAGSYQLT
40	TCR0002 CDR3 $\alpha$	AVRDIKSGAGSYQLT
41	TCR0010 CDR3 $\alpha$	AVRDSFEGAGSYQLT
42	TCR0012 CDR3 $\alpha$	AVRGLLNGAGSYQLT
43	TCR0014 CDR3 $\alpha$	AVRDLFTGAGSYQLT
44	TCR0016 CDR3 $\alpha$	AVRDGRTGAGSYQLT
45	TCR0018 CDR3 $\alpha$	AVRDLSDGAGSYQLT
46	TCR0020 CDR3 $\alpha$	AVRSSYEGAGRYQLT
47	TCR0022 CDR3 $\alpha$	AVRDDLVGAGSYQLT
48	TCR0024 CDR3 $\alpha$	AVRDQALGAGSYQLT
49	TCR0028 CDR3 $\alpha$	AVRDMANGAGSYQLT
50	TCR0030 CDR3 $\alpha$	AVRDSKAGAGSYQLT
51	TCR0032 CDR3 $\alpha$	AVRDLFCGAGSYQLT
52	TCR0034 CDR3 $\alpha$	AVRDLRGGAGSYQLT
53	TCR0036 CDR3 $\alpha$	AVRDLTTGAGSYQLT
54	TCR0038 CDR3 $\alpha$	AVRDVASGAGSYQLT
55	TCR0050 CDR3 $\alpha$	AVRELYSVAVRYQLT
56	TCR0060 CDR3 $\alpha$	AVRELYSRGVKWQLT
57	TCR0062 CDR3 $\alpha$	AVRELYSTTFGWQLT
58	TCR0066 CDR3 $\alpha$	AVRELYSALVTYQLT
59	TCR0068 CDR3 $\alpha$	AVRELYSPRLMWQLT

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
60	TCR0070 CDR3α	AVRELYSATVDYQLT
61	CDR3α consenso 1	AVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> X <sub>9</sub> QLT, em que: X <sub>1</sub> é E, D, G, ou S, X <sub>2</sub> é L, I, S, G, D, Q, M, ou V, X <sub>3</sub> é Y, K, F, L, R, S, A, ou T, X <sub>4</sub> é S, E, N, T, D, V, L, A, C ou G, X <sub>5</sub> é G, V, R, T, A, ou P, X <sub>6</sub> é A, G, T, L, ou R, X <sub>7</sub> é G, V, F, ou L, X <sub>8</sub> é S, R, K, G, T, M, ou D, e X <sub>9</sub> é Y ou W.
62	CDR3α consenso 2	AVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GAGSYQLT, em que: X <sub>1</sub> é E, D, G, ou S, X <sub>2</sub> é L, I, S, G, D, Q, M, ou V, X <sub>3</sub> é Y, K, F, L, R, S, A, ou T, e X <sub>4</sub> é S, E, N, T, D, V, L, A, C ou G.
63	CDR3α consenso 3	AVRELYSX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> QLT, em que: X <sub>1</sub> é G, V, R, T, A, ou P, X <sub>2</sub> é A, G, T, L, ou R, X <sub>3</sub> é G, V, F, ou L, X <sub>4</sub> é S, R, K, G, T, M, ou D, e X <sub>5</sub> é Y ou W.
64	CDR3α consenso 4	AVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GAGSYQLT, em que: X <sub>1</sub> é D ou E, X <sub>2</sub> é D, L, M, I, ou V, X <sub>3</sub> é L, A, K, S, F, ou Y, e X <sub>4</sub> é V, N, S, D, ou T.
65	CDR3α consenso 5	AVRDX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> GAGSYQLT, em que: X <sub>1</sub> é D, L, M, I, ou V, X <sub>2</sub> é L, A, K, S, ou F, e X <sub>3</sub> é V, N, S, D, ou T.
66	região variável de cadeia α TCR0002	QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
67	região variável de cadeia α TCR0010	QSVAPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDSFEGAGSYQLTFGKGT KLSVIP

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
68	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0012	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRGLLNGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
69	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0014	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
70	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0016	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDGRTGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
71	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0018	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
72	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0020	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRSSYEGAGRYQLTFGKGT KLSVIP
73	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0022	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
74	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0024	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDQALGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
75	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0028	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKG TKLSVIP
76	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0030	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDSKAGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
77	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0032	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFCGAGSYQLTFGKGT KLSVIP

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
78	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0034	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLRGGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
79	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0036	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLTTGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
80	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0038	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGT KLSVIP
81	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0050	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSVAVRYQLTFGKGTK LSVIP
82	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0060	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSRGVKWQLTFGKGT KLSVIP
83	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0062	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSTTFGWQLTFGKGT KLSVIP
84	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0066	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSALVTYQLTFGKGTK LSVIP
85	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0068	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSPRLMWQLTFGKGT KLSVIP
86	região variável de cadeia $\alpha$ TCR0070	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIP

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
87	Va consenso 1	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> X <sub>9</sub> QLTF GKGTKLSVIP, em que: X <sub>1</sub> é E, D, G, ou S, X <sub>2</sub> é L, I, S, G, D, Q, M, ou V, X <sub>3</sub> é Y, K, F, L, R, S, A, ou T, X <sub>4</sub> é S, E, N, T, D, V, L, A, C ou G, X <sub>5</sub> é G, V, R, T, A, ou P, X <sub>6</sub> é A, G, T, L, ou R, X <sub>7</sub> é G, V, F, ou L, X <sub>8</sub> é S, R, K, G, T, M, ou D, e X <sub>9</sub> é Y ou W.
88	Va consenso 2	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GAGSYQLTFGK GTKLSVIP, em que: X <sub>1</sub> é E, D, G, ou S, X <sub>2</sub> é L, I, S, G, D, Q, M, ou V, X <sub>3</sub> é Y, K, F, L, R, S, A, ou T, e X <sub>4</sub> é S, E, N, T, D, V, L, A, C ou G.
89	Va consenso 3	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> QLTFGK GTKLSVIP, em que: X <sub>1</sub> é G, V, R, T, A, ou P, X <sub>2</sub> é A, G, T, L, ou R, X <sub>3</sub> é G, V, F, ou L, X <sub>4</sub> é S, R, K, G, T, M, ou D, e X <sub>5</sub> é Y ou W.
90	Va consenso 4	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> GAGSYQLTFGK GTKLSVIP, em que: X <sub>1</sub> é D ou E, X <sub>2</sub> é D, L, M, I, ou V, X <sub>3</sub> é L, A, K, S, F, ou Y, e X <sub>4</sub> é V, N, S, D, ou T.

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
91	Vα consenso 5	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> GAGSYQLTFGK GTKLSVIP, em que: X <sub>1</sub> é D, L, M, I, ou V, X <sub>2</sub> é L, A, K, S, ou F, e X <sub>3</sub> é V, N, S, D, ou T.
92	região constante de cadeia α de TCR (murino)	YIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKT MESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNNGAIAWSNQTSTFC QDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LSVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
93	sequência de comprimento total humana de cadeia α TCR18168 com GS C-terminal adicional	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
94	sequência de comprimento total humana de cadeia α TCR18168 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAK R
95	sequência de comprimento total humana de cadeia α TCR18168 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
96	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR18168 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPG
97	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com GS C-terminal adicional	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFGS
98	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com GS C-terminal adicional	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRGG
99	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDFRAKR

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
100	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKRDSRGRAKR
101	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKRDFRA
102	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKRDSRGRA
103	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QKPSRDICQRGTSLSLIQCQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRTLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKRDFGSGATNF SLLKQAGDVEENPG

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
104	sequência de comprimento total humana de cadeia $\beta$ TCR18168 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QKPSRDICQRGTSQVDSQVTMMFWYRQQPG QSLTLIATANQGSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIIYLCVGGAGVTDQYFGPGTRLTVLE DLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD HVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRY CLSSRLRVSATFWQNPVHFRFCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA TILYEILLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKRKDSRGGSGAT NFSLLKQAGDVEENPG
105	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0002	QVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
106	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0002 com GS C-terminal adicional	QVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
107	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0002 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAK R
108	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0002 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCVAVRDIKSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
109	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0002 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPG
110	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0014	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
111	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0014 com GS C-terminal adicional	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
112	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0014 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAK R
113	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0014 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
114	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0014 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGF EA EFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPG
115	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0018	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGF EA EFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
116	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0018 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGF EA EFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRAK R
117	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0018 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGF EA EFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
118	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0018 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDLSDGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPG
120	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0022	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
121	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0022 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAK R
122	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0022 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDDL VGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVALWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
123	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0022 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDDLVGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPG
125	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0028	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKG TKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
126	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0028 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKG TKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA KR
127	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0028 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKG TKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDTNLNFQNLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
128	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0028 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKG TKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQ TNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSN KDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFE TDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS GATNFSLLKQAGDVEENPG
408	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0038	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
409	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0038 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAK R
410	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0038 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
411	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0038 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGT KLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQT NVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSSAVAWSNK SDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFET DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSG ATNFSLLKQAGDVEENPG
412	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0070	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
413	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0070 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRAKR
414	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0070 com resíduos de Furina C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSRA
415	sequência de comprimento total humana de cadeia $\alpha$ TCR0070 com resíduos de PA2 C-terminal adicionais após clivagem	QSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV QYPNRGLQFLLKYITGDNLVKGSYGFEEAFNKSQTSF HLKKPSALVSDSALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTK LSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN VSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSSAVAWSNKS DFACANAFNNSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGSGA TNFSLLKQAGDVEENPG

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
130	Peptídeo P2A-T2A duplo	ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRGSLTTCGDVEENPGP
131	Sítio de clivagem de furina	$RX_1X_2RS$ , em que $X_1$ can be any amino acid, e $X_2$ é K ou R
132	Sítio de clivagem de furina	RAKRS
133	sítio de clivagem de furina	$RX_1X_2RS$ , em que $X_1$ é K ou R, e $X_2$ é K ou R
134	porcine teschovirus-1 2A (P2A)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
135	peptídeo 2A de vírus <i>Thosea asigna</i> (T2A)	GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP
136	peptídeo 2A de vírus da rinita A equina (E2A)	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
137	peptídeo 2A de vírus da doança do pé e boca (F2A)	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
138	peptídeo 2A de vírus da poliedrose citoplasmática (BmCPV 2A)	GSGDVFRSNYDLLKCGDIESNPGP
139	Vírus flacherie de peptídeo 2A <i>B. mori</i> (BmIFV 2A)	GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP
140	Peptídeo P2A-T2A duplo	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSGEGRGSLTTCGDVEENPGP

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
141	cadeia $\alpha$ TCR18168-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR18168 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLKQAGD VEENPGPMLLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIY LCSVGGAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKRKDFGS
142	cadeia $\alpha$ TCR18168-sítio de clivagem de P2A-TCR18168 sequência de cadeia $\beta$ (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLKQAGDVEENP GPMLLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIY LCSVG GAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
143	cadeia $\alpha$ TCR18168 -sítio de clivagem de P2A-TCR18168 sequência de cadeia $\beta$ com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVG GAGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGS
146	cadeia $\beta$ TCR18168 -sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ C QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLC SVGG AGVTD TQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV A EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP AV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
147	cadeia $\beta$ TCR18168 -sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC</b>  <b>QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES</b>  <b>GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG</b>  <b>AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA</b>  <b>EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSG</b>  <b>VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR</b>  <b>NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAW</b>  <b>GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA</b>  <b>LVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN</b>  <b>PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVA</b>  <b>EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYI</b>  <b>TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL</b>  <b>YFCAVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV</b>  <b>YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD</b>  <b>KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP</b>  <b>EDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGF</b>  <b>RILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS</b> </p>
148	cadeia $\beta$ TCR18168 -sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168 (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC</b>  <b>QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES</b>  <b>GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG</b>  <b>AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA</b>  <b>EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSG</b>  <b>VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR</b>  <b>NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAW</b>  <b>GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA</b>  <b>LVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMA</b>  <b>SAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT</b>  <b>VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV</b>  <b>KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVR</b>  <b>ELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS</b>  <b>KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM</b>  <b>RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP</b>  <b>SPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLV</b>  <b>AGFNLLMTLRLWSS</b> </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
149	cadeia $\beta$ TCR18168 -sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>ML</b>SLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS<b>SL</b>TIQC  <b>QV</b>DSQVTMMFWYRQQPGQSL<b>TL</b>IATANQ<b>Q</b>SEAT<b>Y</b>ES  <b>GF</b>VIDK<b>F</b>PISRP<b>N</b>LT<b>F</b>ST<b>L</b>TVSNMSPEDSS<b>I</b>Y<b>L</b>CS<b>V</b>GG  <b>AG</b>VTD<b>T</b>Q<b>Y</b>FG<b>P</b>G<b>T</b>RL<b>T</b>V<b>L</b>ED<b>L</b>N<b>K</b>V<b>F</b>PE<b>V</b>AV<b>F</b>EP<b>S</b>EA  <b>E</b>IS<b>H</b>T<b>Q</b>K<b>A</b>T<b>L</b>V<b>C</b>L<b>A</b>T<b>G</b>FF<b>P</b>D<b>H</b>VE<b>L</b>S<b>W</b>W<b>V</b>NG<b>K</b>E<b>V</b>H<b>S</b>G  <b>V</b>ST<b>D</b>P<b>Q</b>PL<b>K</b>EQ<b>P</b>AL<b>N</b>DS<b>R</b>Y<b>C</b>LS<b>S</b>R<b>L</b>RV<b>S</b>AT<b>F</b>W<b>Q</b>N<b>P</b>R  <b>N</b>H<b>F</b>RC<b>Q</b>V<b>Q</b>F<b>Y</b>GL<b>S</b>EN<b>D</b>E<b>W</b>T<b>Q</b>D<b>R</b>A<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>I<b>V</b>S<b>A</b>E<b>A</b>W  <b>G</b>R<b>A</b>D<b>C</b>G<b>F</b>T<b>S</b>V<b>S</b>Y<b>Q</b>Q<b>G</b>V<b>L</b>S<b>A</b>T<b>I</b>L<b>Y</b>E<b>I</b>LL<b>G</b>K<b>A</b>T<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V<b>S</b>A  <b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>G</b>S<b>G</b>A<b>T</b>N<b>F</b>S<b>L</b>L<b>K</b>Q<b>A</b>G<b>D</b>V<b>E</b>E<b>N</b>P<b>G</b>P<b>M</b>A  <b>S</b>A<b>P</b>I<b>S</b>M<b>L</b>A<b>M</b>L<b>F</b>T<b>L</b>S<b>G</b>L<b>R</b>A<b>Q</b>S<b>V</b>A<b>Q</b>P<b>E</b>D<b>Q</b>V<b>N</b>V<b>A</b>E<b>G</b>N<b>P</b>L<b>T</b>  <b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L<b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>  <b>K</b>G<b>S</b>Y<b>G</b>F<b>E</b>A<b>E</b>F<b>N</b>K<b>S</b>Q<b>T</b>S<b>F</b>H<b>L</b>K<b>K</b>P<b>S</b>A<b>L</b>V<b>S</b>D<b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>  <b>E</b>L<b>Y</b>S<b>G</b>A<b>G</b>S<b>Y</b>Q<b>L</b>T<b>F</b>G<b>K</b>G<b>T</b>K<b>L</b>S<b>V</b>I<b>P</b>N<b>I</b>Q<b>N</b>P<b>D</b>P<b>A</b>V<b>Y</b>Q<b>L</b>R<b>D</b>S  <b>K</b>S<b>S</b>D<b>K</b>S<b>V</b>C<b>L</b>F<b>T</b>D<b>F</b>D<b>S</b>Q<b>T</b>N<b>V</b>S<b>Q</b>S<b>K</b>D<b>S</b>D<b>V</b>Y<b>I</b>T<b>D</b>K<b>T</b>V<b>L</b>D<b>M</b>  <b>R</b>S<b>M</b>D<b>F</b>K<b>S</b>N<b>S</b>A<b>V</b>A<b>W</b>S<b>N</b>K<b>S</b>D<b>F</b>A<b>C</b>A<b>N</b>A<b>F</b>N<b>N</b>S<b>I</b>P<b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>P  <b>S</b>P<b>E</b>S<b>S</b>C<b>D</b>V<b>K</b>L<b>V</b>E<b>K</b>S<b>F</b>E<b>T</b>D<b>T</b>N<b>L</b>N<b>F</b>Q<b>N</b>L<b>S</b>V<b>I</b>G<b>F</b>R<b>I</b>L<b>L</b>L<b>K</b>V  <b>A</b>G<b>F</b>N<b>L</b>L<b>M</b>T<b>L</b>R<b>L</b>W<b>S</b>S<b>G</b>S </p>
152	cadeia $\beta$ TCR18168 -sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>M</b>K<b>S</b>V<b>L</b>L<b>L</b>T<b>L</b>L<b>V</b>P<b>A</b>H<b>L</b>V<b>A</b>A<b>V</b>I<b>S</b>Q<b>K</b>P<b>S</b>R<b>D</b>I<b>C</b>Q<b>R</b>G<b>T</b>S<b>L</b>T<b>I</b>Q  <b>C</b>Q<b>V</b>D<b>S</b>Q<b>V</b>T<b>M</b>M<b>F</b>W<b>Y</b>R<b>Q</b>Q<b>P</b>G<b>Q</b>S<b>L</b>T<b>L</b>I<b>A</b>T<b>A</b>N<b>Q</b>G<b>S</b>E<b>A</b>T<b>Y</b>E  <b>S</b>G<b>F</b>V<b>I</b>D<b>K</b>F<b>P</b>I<b>S</b>R<b>P</b>N<b>L</b>T<b>F</b>ST<b>L</b>TVSNMSPEDSS<b>I</b>Y<b>L</b>CS<b>V</b>G  <b>G</b>A<b>G</b>V<b>T</b>D<b>T</b>Q<b>Y</b>FG<b>P</b>G<b>T</b>RL<b>T</b>V<b>L</b>ED<b>L</b>N<b>K</b>V<b>F</b>PE<b>V</b>AV<b>F</b>EP<b>S</b>E  <b>A</b>E<b>I</b>S<b>H</b>T<b>Q</b>K<b>A</b>T<b>L</b>V<b>C</b>L<b>A</b>T<b>G</b>FF<b>P</b>D<b>H</b>VE<b>L</b>S<b>W</b>W<b>V</b>NG<b>K</b>E<b>V</b>H<b>S</b>  <b>G</b>V<b>S</b>T<b>D</b>P<b>Q</b>PL<b>K</b>EQ<b>P</b>AL<b>N</b>DS<b>R</b>Y<b>C</b>LS<b>S</b>R<b>L</b>RV<b>S</b>AT<b>F</b>W<b>Q</b>N<b>P</b>  <b>R</b>N<b>H</b>F<b>R</b>C<b>Q</b>V<b>Q</b>F<b>Y</b>GL<b>S</b>EN<b>D</b>E<b>W</b>T<b>Q</b>D<b>R</b>A<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>I<b>V</b>S<b>A</b>E<b>A</b>  <b>W</b>G<b>R</b>A<b>D</b>C<b>G</b>F<b>T</b>S<b>V</b>S<b>Y</b>Q<b>Q</b>G<b>V</b>L<b>S</b>A<b>T</b>I<b>L</b>Y<b>E</b>I<b>L</b>L<b>G</b>K<b>A</b>T<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V  <b>S</b>A<b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>R</b>A<b>K</b>R<b>S</b>G<b>S</b>G<b>A</b>T<b>N</b>F<b>S</b>L<b>L</b>K<b>Q</b>A<b>G</b>D<b>V</b>E  <b>E</b>N<b>P</b>G<b>P</b>M<b>A</b>S<b>A</b>P<b>I</b>S<b>M</b>L<b>A</b>M<b>L</b>F<b>T</b>L<b>S</b>G<b>L</b>R<b>A</b>Q<b>S</b>V<b>A</b>Q<b>P</b>E<b>D</b>Q<b>V</b>N  <b>V</b>A<b>E</b>G<b>N</b>P<b>L</b>T<b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L  <b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>K<b>G</b>S<b>Y</b>G<b>F</b>E<b>A</b>E<b>F</b>N<b>K</b>S<b>Q</b>T<b>S</b>F<b>H</b>L<b>K</b>K<b>P</b>S<b>A</b>L<b>V</b>S<b>D</b>  <b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>E<b>L</b>Y<b>S</b>G<b>A</b>G<b>S</b>Y<b>Q</b>L<b>T</b>F<b>G</b>K<b>G</b>T<b>K</b>L<b>S</b>V<b>I</b>P<b>N</b>I<b>Q</b>N<b>P</b>D  <b>P</b>A<b>V</b>Y<b>Q</b>L<b>R</b>D<b>S</b>K<b>S</b>S<b>D</b>K<b>S</b>V<b>C</b>L<b>F</b>T<b>D</b>F<b>D</b>S<b>Q</b>T<b>N</b>V<b>S</b>Q<b>S</b>K<b>D</b>S<b>D</b>V  <b>Y</b>I<b>T</b>D<b>K</b>T<b>V</b>L<b>D</b>M<b>R</b>S<b>M</b>D<b>F</b>K<b>S</b>N<b>S</b>A<b>V</b>A<b>W</b>S<b>N</b>K<b>S</b>D<b>F</b>A<b>C</b>A<b>N</b>A<b>F</b>N  <b>N</b>S<b>I</b>P<b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>P<b>S</b>P<b>E</b>S<b>S</b>C<b>D</b>V<b>K</b>L<b>V</b>E<b>K</b>S<b>F</b>E<b>T</b>D<b>T</b>N<b>L</b>N<b>F</b>Q<b>N</b>L<b>S</b>  <b>V</b>I<b>G</b>F<b>R</b>I<b>L</b>L<b>L</b>K<b>V</b>A<b>G</b>F<b>N</b>L<b>L</b>M<b>T</b>L<b>R</b>L<b>W</b>S<b>S</b> </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
153	cadeia $\beta$ TCR18168 -sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168, com sequência líder N-terminal otimizada e GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFCVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
154	cadeia $\beta$ TCR18168-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDP PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
155	cadeia $\beta$ TCR18168-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR18168, com sequência líder N-terminal otimizada e GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSG GAGVTDTOYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGS
158	cadeia $\alpha$ TCR0002-Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0002 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIY LCSVGGAGVTDTOYFGPGTRLTVLEDLNKVFPPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVLSALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
159	cadeia $\alpha$ TCR0002-Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0002 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRS GSGATNF SLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIY LCSVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKRKDFGS
160	cadeia $\alpha$ TCR0002-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0002 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNF SLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIY LCSVG GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
161	cadeia $\alpha$ TCR0002-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0002 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSG GAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGS
164	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSGG AGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP NHFRFCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVA EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
165	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>ML</b>SLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS<b>SL</b>TIQC  <b>QV</b>DSQVTMMFWYRQQPGQSL<b>TL</b>IATANQ<b>Q</b>SEAT<b>Y</b>ES  <b>GF</b>VIDK<b>FP</b>ISRP<b>NLT</b>FSTLT<b>VS</b>NMSPEDSS<b>IY</b>LCS<b>V</b>GG  <b>AG</b>VTD<b>TQ</b>YFG<b>PG</b>TR<b>LT</b>VLEDLN<b>KV</b>FPPE<b>VAV</b>FEPSEA  <b>EI</b>SHT<b>Q</b>KAT<b>LV</b>CLAT<b>G</b>FFPD<b>HVEL</b>SW<b>WV</b>NGKE<b>VH</b>SG  <b>V</b>STDP<b>Q</b>PL<b>KE</b>Q<b>PAL</b>ND<b>SR</b>Y<b>CL</b>SS<b>R</b>LR<b>V</b>SAT<b>FW</b>Q<b>N</b>PR  <b>NH</b>FRC<b>Q</b>V<b>Q</b>FY<b>GL</b>SENDE<b>WT</b>Q<b>D</b>RA<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>IV<b>S</b>AE<b>A</b>W  <b>GR</b>AD<b>CG</b>F<b>T</b>SV<b>S</b>Y<b>Q</b>Q<b>G</b>V<b>L</b>SAT<b>I</b>L<b>Y</b>E<b>I</b>LL<b>G</b>KAT<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V<b>S</b>A  <b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>R</b>A<b>K</b>R<b>S</b>G<b>S</b>G<b>A</b>T<b>N</b>F<b>S</b>L<b>L</b>K<b>Q</b>A<b>G</b>D<b>V</b>E<b>E</b>N  <b>P</b>G<b>P</b>M<b>A</b>S<b>A</b>P<b>I</b>S<b>M</b>L<b>A</b>M<b>L</b>F<b>T</b>L<b>S</b>G<b>L</b>R<b>A</b>Q<b>S</b>V<b>A</b>Q<b>P</b>E<b>D</b>Q<b>V</b>N<b>V</b>A  <b>E</b>G<b>N</b>P<b>L</b>T<b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L<b>K</b>Y<b>I</b>  <b>T</b>G<b>D</b>N<b>L</b>V<b>K</b>G<b>S</b>Y<b>G</b>F<b>E</b>A<b>E</b>F<b>N</b>K<b>S</b>Q<b>T</b>S<b>F</b>H<b>L</b>K<b>K</b>P<b>S</b>A<b>L</b>V<b>S</b>D<b>S</b>A<b>L</b>  <b>Y</b>F<b>C</b>A<b>V</b>R<b>D</b>I<b>K</b>S<b>G</b>A<b>S</b>Y<b>Q</b>L<b>T</b>F<b>G</b>K<b>G</b>T<b>K</b>L<b>S</b>V<b>I</b>P<b>N</b>I<b>Q</b>N<b>P</b>D<b>P</b>A<b>V</b>  <b>Y</b>Q<b>L</b>R<b>D</b>S<b>K</b>S<b>S</b>D<b>K</b>S<b>V</b>C<b>L</b>F<b>T</b>D<b>F</b>D<b>S</b>Q<b>T</b>N<b>V</b>S<b>Q</b>S<b>K</b>D<b>S</b>D<b>V</b>Y<b>I</b>T<b>D</b>  <b>K</b>T<b>V</b>L<b>D</b>M<b>R</b>S<b>M</b>D<b>F</b>K<b>S</b>N<b>S</b>A<b>V</b>A<b>W</b>S<b>N</b>K<b>S</b>D<b>F</b>A<b>C</b>A<b>N</b>A<b>F</b>N<b>S</b>I<b>I</b>P  <b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>P<b>S</b>P<b>E</b>S<b>S</b>C<b>D</b>V<b>K</b>L<b>V</b>E<b>K</b>S<b>F</b>E<b>T</b>D<b>T</b>N<b>L</b>N<b>F</b>Q<b>N</b>L<b>S</b>V<b>I</b>G<b>F</b>  <b>R</b>I<b>L</b>L<b>L</b>K<b>V</b>A<b>G</b>F<b>N</b>L<b>L</b>M<b>T</b>L<b>R</b>L<b>W</b>S<b>S</b>G<b>S</b> </p>
166	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002 (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>ML</b>SLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS<b>SL</b>TIQC  <b>QV</b>DSQVTMMFWYRQQPGQSL<b>TL</b>IATANQ<b>Q</b>SEAT<b>Y</b>ES  <b>GF</b>VIDK<b>FP</b>ISRP<b>NLT</b>FSTLT<b>VS</b>NMSPEDSS<b>IY</b>LCS<b>V</b>GG  <b>AG</b>VTD<b>TQ</b>YFG<b>PG</b>TR<b>LT</b>VLEDLN<b>KV</b>FPPE<b>VAV</b>FEPSEA  <b>EI</b>SHT<b>Q</b>KAT<b>LV</b>CLAT<b>G</b>FFPD<b>HVEL</b>SW<b>WV</b>NGKE<b>VH</b>SG  <b>V</b>STDP<b>Q</b>PL<b>KE</b>Q<b>PAL</b>ND<b>SR</b>Y<b>CL</b>SS<b>R</b>LR<b>V</b>SAT<b>FW</b>Q<b>N</b>PR  <b>NH</b>FRC<b>Q</b>V<b>Q</b>FY<b>GL</b>SENDE<b>WT</b>Q<b>D</b>RA<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>IV<b>S</b>AE<b>A</b>W  <b>GR</b>AD<b>CG</b>F<b>T</b>SV<b>S</b>Y<b>Q</b>Q<b>G</b>V<b>L</b>SAT<b>I</b>L<b>Y</b>E<b>I</b>LL<b>G</b>KAT<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V<b>S</b>A  <b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>G</b>S<b>G</b>A<b>T</b>N<b>F</b>S<b>L</b>L<b>K</b>Q<b>A</b>G<b>D</b>V<b>E</b>E<b>N</b>P<b>G</b>P<b>M</b>A  <b>S</b>A<b>P</b>I<b>S</b>M<b>L</b>A<b>M</b>L<b>F</b>T<b>L</b>S<b>G</b>L<b>R</b>A<b>Q</b>S<b>V</b>A<b>Q</b>P<b>E</b>D<b>Q</b>V<b>N</b>V<b>A</b>E<b>G</b>N<b>P</b>L<b>T</b>  <b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L<b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>  <b>K</b>G<b>S</b>Y<b>G</b>F<b>E</b>A<b>E</b>F<b>N</b>K<b>S</b>Q<b>T</b>S<b>F</b>H<b>L</b>K<b>K</b>P<b>S</b>A<b>L</b>V<b>S</b>D<b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>  <b>D</b>I<b>K</b>S<b>G</b>A<b>S</b>Y<b>Q</b>L<b>T</b>F<b>G</b>K<b>G</b>T<b>K</b>L<b>S</b>V<b>I</b>P<b>N</b>I<b>Q</b>N<b>P</b>D<b>P</b>A<b>V</b>Y<b>Q</b>L<b>R</b>D<b>S</b>  <b>K</b>S<b>S</b>D<b>K</b>S<b>V</b>C<b>L</b>F<b>T</b>D<b>F</b>D<b>S</b>Q<b>T</b>N<b>V</b>S<b>Q</b>S<b>K</b>D<b>S</b>D<b>V</b>Y<b>I</b>T<b>D</b>K<b>T</b>V<b>L</b>D<b>M</b>  <b>R</b>S<b>M</b>D<b>F</b>K<b>S</b>N<b>S</b>A<b>V</b>A<b>W</b>S<b>N</b>K<b>S</b>D<b>F</b>A<b>C</b>A<b>N</b>A<b>F</b>N<b>S</b>I<b>I</b>P<b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>  <b>S</b>P<b>E</b>S<b>S</b>C<b>D</b>V<b>K</b>L<b>V</b>E<b>K</b>S<b>F</b>E<b>T</b>D<b>T</b>N<b>L</b>N<b>F</b>Q<b>N</b>L<b>S</b>V<b>I</b>G<b>F</b>R<b>I</b>L<b>L</b>L<b>K</b>V  <b>A</b>G<b>F</b>N<b>L</b>L<b>M</b>T<b>L</b>R<b>L</b>W<b>S</b>S </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
167	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMA SAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSSGS
170	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRS GSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLV VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
171	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002, com sequência líder N-terminal otimizada e GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFCAVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNP PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
172	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
173	cadeia $\beta$ TCR0002-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0002, com sequência líder N-terminal otimizada e GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSG GAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDIKSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGS
176	cadeia $\alpha$ TCR0014-Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0014 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIY LCSVGGAGVTDQYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVLSALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
177	cadeia $\alpha$ TCR0014-Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0014 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRS GSGATNF SLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIY LCSVGGAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKRKDFGS
178	cadeia $\alpha$ TCR0014-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0014 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNF SLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIY LCSVG GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
179	cadeia $\alpha$ TCR0014-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0014 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGS
182	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ C QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG AGVTDQYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA L LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV A EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
183	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC</b>  <b>QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES</b>  <b>GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG</b>  <b>AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA</b>  <b>EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWVNGKEVHSG</b>  <b>VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR</b>  <b>NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW</b>  <b>GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA</b>  <b>LVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN</b>  <b>PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVA</b>  <b>EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLLKYI</b>  <b>TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL</b>  <b>YFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV</b>  <b>YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD</b>  <b>KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP</b>  <b>EDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGF</b>  <b>RILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS</b> </p>
184	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014 (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC</b>  <b>QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES</b>  <b>GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG</b>  <b>AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA</b>  <b>EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWVNGKEVHSG</b>  <b>VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR</b>  <b>NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW</b>  <b>GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA</b>  <b>LVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMA</b>  <b>SAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT</b>  <b>VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQFLLKYITGDNLV</b>  <b>KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVR</b>  <b>DLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRD</b>  <b>SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD</b>  <b>MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF</b>  <b>PSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLK</b>  <b>VAGFNLLMTLRLWSS</b> </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
185	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014 com GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>ML</b>SLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS<b>SL</b>TIQC  <b>QV</b>DSQVTMMFWYRQQPGQSL<b>TL</b>IATANQ<b>Q</b>SEAT<b>Y</b>ES  <b>GF</b>VIDK<b>F</b>PISRP<b>N</b>LT<b>F</b>ST<b>L</b>TVSNMSPED<b>S</b>SI<b>Y</b>LCS<b>V</b>GG  <b>AG</b>VTD<b>T</b>Q<b>Y</b>FG<b>P</b>G<b>T</b>RL<b>T</b>V<b>L</b>ED<b>L</b>N<b>K</b>V<b>F</b>PE<b>V</b>AV<b>F</b>EP<b>S</b>EA  <b>E</b>IS<b>H</b>T<b>Q</b>K<b>A</b>T<b>L</b>V<b>C</b>L<b>A</b>T<b>G</b>FF<b>P</b>D<b>H</b>VEL<b>S</b>W<b>W</b>V<b>N</b>G<b>K</b>E<b>V</b>H<b>S</b>G  <b>V</b>ST<b>D</b>P<b>Q</b>PL<b>K</b>EQ<b>P</b>AL<b>N</b>DS<b>R</b>Y<b>C</b>LS<b>S</b>R<b>L</b>RV<b>S</b>AT<b>F</b>W<b>Q</b>N<b>P</b>R  <b>N</b>H<b>F</b>RC<b>Q</b>V<b>Q</b>F<b>Y</b>GL<b>S</b>EN<b>D</b>E<b>W</b>T<b>Q</b>D<b>R</b>A<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>I<b>V</b>S<b>A</b>E<b>A</b>W  <b>G</b>R<b>A</b>D<b>C</b>G<b>F</b>T<b>S</b>V<b>S</b>Y<b>Q</b>Q<b>G</b>V<b>L</b>S<b>A</b>T<b>I</b>L<b>Y</b>E<b>I</b>LL<b>G</b>K<b>A</b>T<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V<b>S</b>A  <b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>G</b>S<b>G</b>A<b>T</b>N<b>F</b>S<b>L</b>L<b>K</b>Q<b>A</b>G<b>D</b>V<b>E</b>E<b>N</b>P<b>G</b>P<b>M</b>A  <b>S</b>A<b>P</b>I<b>S</b>M<b>L</b>A<b>M</b>L<b>F</b>T<b>L</b>S<b>G</b>L<b>R</b>A<b>Q</b>S<b>V</b>A<b>Q</b>P<b>E</b>D<b>Q</b>V<b>N</b>V<b>A</b>E<b>G</b>N<b>P</b>L<b>T</b>  <b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L<b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>  <b>K</b>G<b>S</b>Y<b>G</b>F<b>E</b>A<b>E</b>F<b>N</b>K<b>S</b>Q<b>T</b>S<b>F</b>H<b>L</b>K<b>K</b>P<b>S</b>A<b>L</b>V<b>S</b>D<b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>  <b>D</b>L<b>F</b>T<b>G</b>A<b>G</b>S<b>Y</b>Q<b>L</b>T<b>F</b>G<b>K</b>G<b>T</b>K<b>L</b>S<b>V</b>I<b>P</b>N<b>I</b>Q<b>N</b>P<b>D</b>P<b>A</b>V<b>Y</b>Q<b>L</b>R<b>D</b>  <b>S</b>K<b>S</b>S<b>D</b>K<b>S</b>V<b>C</b>L<b>F</b>T<b>D</b>F<b>D</b>S<b>Q</b>T<b>N</b>V<b>S</b>Q<b>S</b>K<b>D</b>S<b>D</b>V<b>Y</b>I<b>T</b>D<b>K</b>T<b>V</b>L<b>D</b>  <b>M</b>R<b>S</b>M<b>D</b>F<b>K</b>S<b>N</b>S<b>A</b>V<b>A</b>W<b>S</b>N<b>K</b>S<b>D</b>F<b>A</b>C<b>A</b>N<b>A</b>F<b>N</b>S<b>I</b>P<b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>  <b>P</b>S<b>P</b>E<b>S</b>S<b>C</b>D<b>V</b>K<b>L</b>V<b>E</b>K<b>S</b>F<b>E</b>T<b>D</b>T<b>N</b>L<b>N</b>F<b>Q</b>N<b>L</b>S<b>V</b>I<b>G</b>F<b>R</b>I<b>L</b>L<b>L</b>K  <b>V</b>A<b>G</b>F<b>N</b>L<b>L</b>M<b>T</b>L<b>R</b>L<b>W</b>S<b>S</b>G<b>S</b> </p>
188	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>M</b>K<b>S</b>V<b>L</b>L<b>L</b>T<b>L</b>L<b>V</b>P<b>A</b>H<b>L</b>V<b>A</b>A<b>V</b>I<b>S</b>Q<b>K</b>P<b>S</b>R<b>D</b>I<b>C</b>Q<b>R</b>G<b>T</b>S<b>L</b>T<b>I</b>Q  <b>C</b>Q<b>V</b>D<b>S</b>Q<b>V</b>T<b>M</b>M<b>F</b>W<b>Y</b>R<b>Q</b>Q<b>P</b>G<b>Q</b>S<b>L</b>T<b>L</b>I<b>A</b>T<b>A</b>N<b>Q</b>G<b>S</b>E<b>A</b>T<b>Y</b>E  <b>S</b>G<b>F</b>V<b>I</b>D<b>K</b>F<b>P</b>I<b>S</b>R<b>P</b>N<b>L</b>T<b>F</b>ST<b>L</b>TVSNMSPED<b>S</b>SI<b>Y</b>LCS<b>V</b>G  <b>G</b>A<b>G</b>V<b>T</b>D<b>T</b>Q<b>Y</b>FG<b>P</b>G<b>T</b>RL<b>T</b>V<b>L</b>ED<b>L</b>N<b>K</b>V<b>F</b>PE<b>V</b>AV<b>F</b>EP<b>S</b>E  <b>A</b>E<b>I</b>S<b>H</b>T<b>Q</b>K<b>A</b>T<b>L</b>V<b>C</b>L<b>A</b>T<b>G</b>FF<b>P</b>D<b>H</b>VEL<b>S</b>W<b>W</b>V<b>N</b>G<b>K</b>E<b>V</b>H<b>S</b>  <b>G</b>V<b>S</b>T<b>D</b>P<b>Q</b>PL<b>K</b>EQ<b>P</b>AL<b>N</b>DS<b>R</b>Y<b>C</b>LS<b>S</b>R<b>L</b>RV<b>S</b>AT<b>F</b>W<b>Q</b>N<b>P</b>  <b>R</b>N<b>H</b>F<b>R</b>C<b>Q</b>V<b>Q</b>F<b>Y</b>GL<b>S</b>EN<b>D</b>E<b>W</b>T<b>Q</b>D<b>R</b>A<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>I<b>V</b>S<b>A</b>E<b>A</b>  <b>W</b>G<b>R</b>A<b>D</b>C<b>G</b>F<b>T</b>S<b>V</b>S<b>Y</b>Q<b>Q</b>G<b>V</b>L<b>S</b>A<b>T</b>I<b>L</b>Y<b>E</b>I<b>L</b>L<b>G</b>K<b>A</b>T<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V  <b>S</b>A<b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>R</b>A<b>K</b>R<b>S</b>G<b>S</b>G<b>A</b>T<b>N</b>F<b>S</b>L<b>L</b>K<b>Q</b>A<b>G</b>D<b>V</b>E  <b>E</b>N<b>P</b>G<b>P</b>M<b>A</b>S<b>A</b>P<b>I</b>S<b>M</b>L<b>A</b>M<b>L</b>F<b>T</b>L<b>S</b>G<b>L</b>R<b>A</b>Q<b>S</b>V<b>A</b>Q<b>P</b>E<b>D</b>Q<b>V</b>N  <b>V</b>A<b>E</b>G<b>N</b>P<b>L</b>T<b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>  <b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>K<b>G</b>S<b>Y</b>G<b>F</b>E<b>A</b>E<b>F</b>N<b>K</b>S<b>Q</b>T<b>S</b>F<b>H</b>L<b>K</b>K<b>P</b>S<b>A</b>L<b>V</b>S<b>D</b>  <b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>D<b>L</b>F<b>T</b>G<b>A</b>G<b>S</b>Y<b>Q</b>L<b>T</b>F<b>G</b>K<b>G</b>T<b>K</b>L<b>S</b>V<b>I</b>P<b>N</b>I<b>Q</b>N<b>P</b>D  <b>P</b>A<b>V</b>Y<b>Q</b>L<b>R</b>D<b>S</b>K<b>S</b>S<b>D</b>K<b>S</b>V<b>C</b>L<b>F</b>T<b>D</b>F<b>D</b>S<b>Q</b>T<b>N</b>V<b>S</b>Q<b>S</b>K<b>D</b>S<b>D</b>V  <b>Y</b>I<b>T</b>D<b>K</b>T<b>V</b>L<b>D</b>M<b>R</b>S<b>M</b>D<b>F</b>K<b>S</b>N<b>S</b>A<b>V</b>A<b>W</b>S<b>N</b>K<b>S</b>D<b>F</b>A<b>C</b>A<b>N</b>A<b>F</b>N  <b>N</b>S<b>I</b>P<b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>P<b>S</b>P<b>E</b>S<b>S</b>C<b>D</b>V<b>K</b>L<b>V</b>E<b>K</b>S<b>F</b>E<b>T</b>D<b>T</b>N<b>L</b>N<b>F</b>Q<b>N</b>L<b>S</b>  <b>V</b>I<b>G</b>F<b>R</b>I<b>L</b>L<b>L</b>K<b>V</b>A<b>G</b>F<b>N</b>L<b>L</b>M<b>T</b>L<b>R</b>L<b>W</b>S<b>S</b> </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
189	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014, com sequência líder N-terminal otimizada e GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFCAVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSSGS
190	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
191	cadeia $\beta$ TCR0014-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0014, com sequência líder N-terminal otimizada e GS C-terminal adicional (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLFTGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGS
194	TCR0018 cadeia $\alpha$ -Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0018 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQR GTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSI YLCVGGAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVSALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
196	TCR0018 cadeia $\alpha$ -sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0018 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMLLLLLLLGLGSAVISQKPSRDICQRGTS LTI QCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCV GGAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVA VFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
200	TCR0018 cadeia $\beta$ -sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-TCR0018 sequência de cadeia $\alpha$ (sequências líder estão em negrito)	MLLLLLLLGLGSAVISQKPSRDICQRGTS LTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSS IYLCVGG AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVA VFEPS EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV A EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII PEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGF RILLLKVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
202	TCR0018 cadeia $\beta$ -sítio de clivagem de P2A-TCR0018 sequência de cadeia $\alpha$ (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>ML</b>SLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTS<b>SL</b>TIQC  <b>QV</b>DSQVTMMFWYRQQPGQSL<b>TL</b>IATANQ<b>Q</b>SEAT<b>Y</b>ES  <b>GF</b>VIDK<b>F</b>PISRP<b>N</b>LT<b>F</b>STLT<b>V</b>SNMSPEDSS<b>I</b>Y<b>L</b>CS<b>V</b>GG  <b>AG</b>VTD<b>T</b>Q<b>Y</b>FG<b>P</b>G<b>T</b>RL<b>T</b>V<b>L</b>ED<b>L</b>N<b>K</b>V<b>F</b>PE<b>V</b>AV<b>F</b>EP<b>S</b>EA  <b>E</b>IS<b>H</b>T<b>Q</b>K<b>A</b>T<b>L</b>V<b>C</b>L<b>A</b>T<b>G</b>FF<b>P</b>D<b>H</b>VE<b>L</b>S<b>W</b>W<b>V</b>NG<b>K</b>E<b>V</b>H<b>S</b>G  <b>V</b>ST<b>D</b>P<b>Q</b>PL<b>K</b>EQ<b>P</b>AL<b>N</b>D<b>S</b>RY<b>C</b>L<b>S</b>S<b>R</b>L<b>R</b>V<b>S</b>AT<b>F</b>W<b>Q</b>N<b>P</b>R  <b>N</b>H<b>F</b>R<b>C</b>Q<b>V</b>Q<b>F</b>Y<b>G</b>L<b>S</b>EN<b>D</b>E<b>W</b>T<b>Q</b>D<b>R</b>A<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>I<b>V</b>S<b>A</b>E<b>A</b>W  <b>G</b>R<b>A</b>D<b>C</b>G<b>F</b>T<b>S</b>V<b>S</b>Y<b>Q</b>Q<b>G</b>V<b>L</b>S<b>A</b>T<b>I</b>L<b>Y</b>E<b>I</b>L<b>L</b>G<b>K</b>A<b>T</b>L<b>Y</b>A<b>V</b>L<b>V</b>S<b>A</b>  <b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>G</b>S<b>G</b>A<b>T</b>N<b>F</b>S<b>L</b>L<b>K</b>Q<b>A</b>G<b>D</b>V<b>E</b>E<b>N</b>P<b>G</b>P<b>M</b>A  <b>S</b>A<b>P</b>I<b>S</b>M<b>L</b>A<b>M</b>L<b>F</b>T<b>L</b>S<b>G</b>L<b>R</b>A<b>Q</b>S<b>V</b>A<b>Q</b>P<b>E</b>D<b>Q</b>V<b>N</b>V<b>A</b>E<b>G</b>N<b>P</b>L<b>T</b>  <b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L<b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>  <b>K</b>G<b>S</b>Y<b>G</b>F<b>E</b>A<b>E</b>F<b>N</b>K<b>S</b>Q<b>T</b>S<b>F</b>H<b>L</b>K<b>K</b>P<b>S</b>A<b>L</b>V<b>S</b>D<b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>  <b>D</b>L<b>S</b>D<b>G</b>A<b>G</b>S<b>Y</b>Q<b>L</b>T<b>F</b>G<b>K</b>G<b>T</b>K<b>L</b>S<b>V</b>I<b>P</b>N<b>I</b>Q<b>N</b>P<b>D</b>P<b>A</b>V<b>Y</b>Q<b>L</b>R<b>D</b>  <b>S</b>K<b>S</b>S<b>D</b>K<b>S</b>V<b>C</b>L<b>F</b>T<b>D</b>F<b>D</b>S<b>Q</b>T<b>N</b>V<b>S</b>Q<b>S</b>K<b>D</b>S<b>D</b>V<b>Y</b>I<b>T</b>D<b>K</b>T<b>V</b>L<b>D</b>  <b>M</b>R<b>S</b>M<b>D</b>F<b>K</b>S<b>N</b>S<b>A</b>V<b>A</b>W<b>S</b>N<b>K</b>S<b>D</b>F<b>A</b>C<b>A</b>N<b>A</b>F<b>N</b>S<b>I</b>P<b>E</b>D<b>T</b>F<b>F</b>  <b>P</b>S<b>P</b>E<b>S</b>S<b>C</b>D<b>V</b>K<b>L</b>V<b>E</b>K<b>S</b>F<b>E</b>T<b>D</b>T<b>N</b>L<b>N</b>F<b>Q</b>N<b>L</b>S<b>V</b>I<b>G</b>F<b>R</b>I<b>L</b>L<b>L</b>K  <b>V</b>A<b>G</b>F<b>N</b>L<b>L</b>M<b>T</b>L<b>R</b>L<b>W</b>S<b>S</b> </p>
206	TCR0018 cadeia $\beta$ -sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-TCR0018 sequência de cadeia $\alpha$ , com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	<p> <b>M</b>K<b>S</b>V<b>L</b>L<b>L</b>T<b>L</b>L<b>V</b>P<b>A</b>H<b>L</b>V<b>A</b>A<b>V</b>I<b>S</b>Q<b>K</b>P<b>S</b>R<b>D</b>I<b>C</b>Q<b>R</b>G<b>T</b>S<b>L</b>T<b>I</b>Q  <b>C</b>Q<b>V</b>D<b>S</b>Q<b>V</b>T<b>M</b>M<b>F</b>W<b>Y</b>R<b>Q</b>Q<b>P</b>G<b>Q</b>S<b>L</b>T<b>L</b>I<b>A</b>T<b>A</b>N<b>Q</b>G<b>S</b>E<b>A</b>T<b>Y</b>E  <b>S</b>G<b>F</b>V<b>I</b>D<b>K</b>F<b>P</b>I<b>S</b>R<b>P</b>N<b>L</b>T<b>F</b>STLT<b>V</b>SNMSPEDSS<b>I</b>Y<b>L</b>CS<b>V</b>G  <b>G</b>A<b>G</b>V<b>T</b>D<b>T</b>Q<b>Y</b>FG<b>P</b>G<b>T</b>RL<b>T</b>V<b>L</b>ED<b>L</b>N<b>K</b>V<b>F</b>PE<b>V</b>AV<b>F</b>EP<b>S</b>E  <b>A</b>E<b>I</b>S<b>H</b>T<b>Q</b>K<b>A</b>T<b>L</b>V<b>C</b>L<b>A</b>T<b>G</b>FF<b>P</b>D<b>H</b>VE<b>L</b>S<b>W</b>W<b>V</b>NG<b>K</b>E<b>V</b>H<b>S</b>  <b>G</b>V<b>S</b>T<b>D</b>P<b>Q</b>PL<b>K</b>EQ<b>P</b>AL<b>N</b>D<b>S</b>RY<b>C</b>L<b>S</b>S<b>R</b>L<b>R</b>V<b>S</b>AT<b>F</b>W<b>Q</b>N<b>P</b>  <b>R</b>N<b>H</b>F<b>R</b>C<b>Q</b>V<b>Q</b>F<b>Y</b>G<b>L</b>S<b>E</b>N<b>D</b>E<b>W</b>T<b>Q</b>D<b>R</b>A<b>K</b>P<b>V</b>T<b>Q</b>I<b>V</b>S<b>A</b>E<b>A</b>  <b>W</b>G<b>R</b>A<b>D</b>C<b>G</b>F<b>T</b>S<b>V</b>S<b>Y</b>Q<b>Q</b>G<b>V</b>L<b>S</b>A<b>T</b>I<b>L</b>Y<b>E</b>I<b>L</b>L<b>G</b>K<b>A</b>T<b>L</b>Y<b>A</b>V<b>L</b>V  <b>S</b>A<b>L</b>V<b>L</b>M<b>A</b>M<b>V</b>K<b>R</b>K<b>D</b>F<b>R</b>A<b>K</b>R<b>S</b>G<b>S</b>G<b>A</b>T<b>N</b>F<b>S</b>L<b>L</b>K<b>Q</b>A<b>G</b>D<b>V</b>E  <b>E</b>N<b>P</b>G<b>P</b>M<b>A</b>S<b>A</b>P<b>I</b>S<b>M</b>L<b>A</b>M<b>L</b>F<b>T</b>L<b>S</b>G<b>L</b>R<b>A</b>Q<b>S</b>V<b>A</b>Q<b>P</b>E<b>D</b>Q<b>V</b>N  <b>V</b>A<b>E</b>G<b>N</b>P<b>L</b>T<b>V</b>K<b>C</b>T<b>Y</b>S<b>V</b>S<b>G</b>N<b>P</b>Y<b>L</b>F<b>W</b>Y<b>V</b>Q<b>Y</b>P<b>N</b>R<b>G</b>L<b>Q</b>F<b>L</b>L  <b>K</b>Y<b>I</b>T<b>G</b>D<b>N</b>L<b>V</b>K<b>G</b>S<b>Y</b>G<b>F</b>E<b>A</b>E<b>F</b>N<b>K</b>S<b>Q</b>T<b>S</b>F<b>H</b>L<b>K</b>K<b>P</b>S<b>A</b>L<b>V</b>S<b>D</b>  <b>S</b>A<b>L</b>Y<b>F</b>C<b>A</b>V<b>R</b>D<b>L</b>S<b>D</b>G<b>A</b>G<b>S</b>Y<b>Q</b>L<b>T</b>F<b>G</b>K<b>G</b>T<b>K</b>L<b>S</b>V<b>I</b>P<b>N</b>I<b>Q</b>N<b>P</b>  <b>D</b>P<b>A</b>V<b>Y</b>Q<b>L</b>R<b>D</b>S<b>K</b>S<b>S</b>D<b>K</b>S<b>V</b>C<b>L</b>F<b>T</b>D<b>F</b>D<b>S</b>Q<b>T</b>N<b>V</b>S<b>Q</b>S<b>K</b>D<b>S</b>D  <b>V</b>Y<b>I</b>T<b>D</b>K<b>T</b>V<b>L</b>D<b>M</b>R<b>S</b>M<b>D</b>F<b>K</b>S<b>N</b>S<b>A</b>V<b>A</b>W<b>S</b>N<b>K</b>S<b>D</b>F<b>A</b>C<b>A</b>N<b>A</b>F  <b>N</b>N<b>S</b>I<b>P</b>E<b>D</b>T<b>F</b>F<b>P</b>S<b>P</b>E<b>S</b>S<b>C</b>D<b>V</b>K<b>L</b>V<b>E</b>K<b>S</b>F<b>E</b>T<b>D</b>T<b>N</b>L<b>N</b>F<b>Q</b>N<b>L</b>  <b>S</b>V<b>I</b>G<b>F</b>R<b>I</b>L<b>L</b>L<b>K</b>V<b>A</b>G<b>F</b>N<b>L</b>L<b>M</b>T<b>L</b>R<b>L</b>W<b>S</b>S </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
208	TCR0018 cadeia $\beta$ -sítio de clivagem de P2A-TCR0018 sequência de cadeia $\alpha$ , com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKS <del>V</del> LLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTS <del>L</del> TIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT <del>L</del> IATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLT <del>V</del> SNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTD <del>T</del> QYFGPGTRLT <del>V</del> LEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMV <del>K</del> RKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAM <del>L</del> FTLSGLRAQSVAQPEDQVNV <del>A</del> EAGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN <del>R</del> GLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDLSDGAGSYQLTFGKGT <del>K</del> LSVIPNIQNPDP <del>A</del> VYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSP <del>E</del> SSCDVKLVEKSFETDTN <del>L</del> NFQNL <del>S</del> VIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
212	TCR0022 cadeia $\alpha$ -Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-TCR0022 sequência de cadeia $\beta$ (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAM <del>L</del> FTLSGLRAQSVAQPEDQVNV <del>A</del> EAGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN <del>R</del> GLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDLVGAGSYQLTFGKGT <del>K</del> LSVIPNIQNPDP <del>A</del> VYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSP <del>E</del> SSCDVKLVEKSFETDTN <del>L</del> NFQNL <del>S</del> VIGFRILLL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRS <del>G</del> SGATNFSLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLT <del>L</del> IATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLT <del>V</del> SNMSPEDSSII LCSVGGAGVTD <del>T</del> QYFGPGTRLT <del>V</del> LEDLNKVFPPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLV <del>S</del> ALVLMAMV <del>K</del> RKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
214	TCR0022 cadeia $\alpha$ -sítio de clivagem de P2A-TCR0022 sequência de cadeia $\beta$ (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV AEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLT IQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
218	cadeia $\beta$ TCR0022-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0022 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLT IQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLT VSNMSPEDSSIYLCSVGG AGVTD TQYFGPGTRLT VLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP NHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV A EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPN RGLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSP ESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
220	cadeia $\beta$ TCR0022-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0022 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMVVKRKDFGSGATNFSLKQAGDVEENPGPMA SAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DDLVGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNSIIPEDTFF PSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
224	cadeia $\beta$ TCR0022-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0022, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVVKRKDFRAKRSGSGATNFSLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFC AVRDDL VGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNP DPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLV VIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
226	cadeia $\beta$ TCR0022-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0022, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDDLVGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSS
230	cadeia $\alpha$ TCR0028-Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0028 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQR GTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSI YLCSSVGGAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVLSALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
232	cadeia $\alpha$ TCR0028-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0028 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMLLLLLLLGLGSAVISQKPSRDICQRGTSLTI QCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIYLCV GGAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSE EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
236	cadeia $\beta$ TCR0028-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0028 (sequências líder estão em negrito)	MLLLLLLLGLGSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIYLCVGG AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVA EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII PEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
238	cadeia $\beta$ TCR0028-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0028 (sequências líder estão em negrito)	<p>           MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC            QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES            GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG            AGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA            EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHSG            VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR            NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAW  <b>GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA</b>  <b>LVL</b>MAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMA            SAPIFMLAMLFTLSGLRAQVAQPEDQVNVAEGNPLT            VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV            KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR            DMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVYQLRD            SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD            MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF            PSESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK            VAGFNLLMTLRLWSS         </p>
242	cadeia $\beta$ TCR0028-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0028, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	<p>           MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ            CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE            SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG            GAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE            AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS            GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP            RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEA  <b>WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV</b>  <b>SALVLMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVE</b>  <b>ENPGPMASAPIFMLAMLFTLSGLRAQVAQPEDQVN</b>  <b>VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLL</b>  <b>KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD</b>  <b>SALYFCAVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNP</b>  <b>DPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD</b>  <b>VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAF</b>  <b>NNSIIPEDTFFPSESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL</b>  <b>SVIGFRILLK</b>VAGFNLLMTLRLWSS         </p>

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
244	cadeia $\beta$ TCR0028-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0028, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEAGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDMANGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
248	cadeia $\alpha$ TCR0038-Sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0038 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEAGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNLFQNLSVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAG DVEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQR GTSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQ GSEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSI YLCSSVGGAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNG KEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVLSALVLMAMVVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
250	cadeia $\alpha$ TCR0038-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0038 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMLLLLLLLGLGSAVISQKPSRDICQRGTSLTI QCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATY ESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIYLCV GGAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEP EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
254	cadeia $\beta$ TCR0038-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0038 (sequências líder estão em negrito)	MLLLLLLLGLGSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIIYLCVGG AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNV EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCAVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPA VYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSII PEDTFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRIL RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
256	cadeia $\beta$ TCR0038-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0038 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG AGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMA SAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR DVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRD SKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLD MRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNSIIPEDTFF PSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
260	cadeia $\beta$ TCR0038-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0038, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFC AVR DVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLV VIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
262	cadeia $\beta$ TCR0038-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0038, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEAGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRDVASGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQ LRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT VDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPED TFFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRIL LLKVAGFNLLMTLRLWSS
416	cadeia $\alpha$ TCR0070-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0070 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEAGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPSSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSRAKRSGSGATNFSLLKQAGD VEENPGPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRG TSLTIQCQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQG SEATYESGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSII LCSVGGAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPPEVAV FEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGK EVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATF WQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIV SAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLY AVLVLSALVLMAMVKRKDF

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
417	cadeia $\alpha$ TCR0070-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\beta$ TCR0070 (sequências líder estão em negrito)	MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSSGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPMLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSG GAGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF
418	cadeia $\beta$ TCR0070-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0070 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCVSGG AGVTDQYFGPGTRTLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVWNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMAMVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEEN PGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVVA EGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRLQLQFLLKYI TGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSAL YFCVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPV YQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD KTVLDMRSMDFKSNNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIP EDTFFPSPPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGF RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
419	cadeia $\beta$ TCR0070-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0070 (sequências líder estão em negrito)	MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQC QVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYES GFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVGG AGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEA EISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWVNGKEVHSG VSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR NHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAW GRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSA LVLAMVVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMA SAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLT VKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGDNLV KGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVR ELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDS KSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDM RSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFP SPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLV AGFNLLMTLRLWSS
420	cadeia $\beta$ TCR0070-sítio de clivagem de furina-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0070, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDQYFGPGTRTLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWVNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVVKRKDFRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVE ENPGPMASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVN VAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLL KYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSD SALYFCAVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPD PAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLV VIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

SEQ ID NO:	Descrição (sequências de proteínas exceto se indicado em contrário)	Sequência
421	cadeia $\beta$ TCR0070-sítio de clivagem de P2A-sequência de cadeia $\alpha$ TCR0070, com sequência líder N-terminal otimizada (sequências líder estão em negrito)	MKSVLLLTLLVPAHLVAAVISQKPSRDICQRGTSLTIQ CQVDSQVTMMFWYRQQPGQSLTLIATANQGSEATYE SGFVIDKFPISRPNLTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSVG GAGVTDTOYFGPGTRRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSE AEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWWNGKEVHS GVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDFGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGN PLTVKCTYSVSGNPYLFWYVQYPNRGLQFLLKYITGD NLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFC AVRELYSATVDYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPDAVYQL RDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYITDKTV LDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDT FFPSPRESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILL KVAGFNLLMTLRLWSS

\* CDRs são definidos de acordo com o sistema de numeração IMGT (Lefranc et al., Dev Comp Immunol. 2003; 27 (1): 55-77.)

Tabela 2. Sequências de aminoácidos de CDR da cadeia alfa de TCR NY-ESO-1 exemplificativas. \*

V $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR1 $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR2 $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR3 $\alpha$ (SEQ ID NO:)
TCR18168 V $\alpha$ (3)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSGAGSYQLT (39)
TCR0002 V $\alpha$ (66)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDIKSGAGSYQLT (40)
TCR0010 V $\alpha$ (67)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDSFEGAGSYQLT (41)
TCR0012 V $\alpha$ (68)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRGLLNGAGSYQLT (42)
TCR0014 V $\alpha$ (69)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLFTGAGSYQLT (43)
TCR0016 V $\alpha$ (70)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDGRTGAGSYQLT (44)
TCR0018 V $\alpha$ (71)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLSDGAGSYQLT (45)

V $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR1 $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR2 $\alpha$ (SEQ ID NO:)	CDR3 $\alpha$ (SEQ ID NO:)
TCR0020 V $\alpha$ (72)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRSSYEGAGRYQLT (46)
TCR0022 V $\alpha$ (73)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDDLVGAGSYQLT (47)
TCR0024 V $\alpha$ (74)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDQALGAGSYQLT (48)
TCR0028 V $\alpha$ (75)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDMANGAGSYQLT (49)
TCR0030 V $\alpha$ (76)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDSKAGAGSYQLT (50)
TCR0032 V $\alpha$ (77)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLFCGAGSYQLT (51)
TCR0034 V $\alpha$ (78)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLRGGAGSYQLT (52)
TCR0036 V $\alpha$ (79)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDLTTGAGSYQLT (53)
TCR0038 V $\alpha$ (80)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRDVASGAGSYQLT (54)
TCR0050 V $\alpha$ (81)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSVAVRYQLT (55)
TCR0060 V $\alpha$ (82)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSRGVKWQLT (56)
TCR0062 V $\alpha$ (83)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSTTFGWQLT (57)
TCR0066 V $\alpha$ (84)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSALVTYQLT (58)
TCR0068 V $\alpha$ (85)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSPRLMWQLT (59)
TCR0070 V $\alpha$ (86)	VSGNPY (5)	YITGDNLV (6)	AVRELYSATVDYQLT (60)

\* CDRs são definidos de acordo com Lefranc et al., Dev Comp Immunol. 2003; 27 (1): 55-77.

Tabela 3. Sequências de aminoácidos de CDR de cadeia beta de TCR NY-ESO-1 exemplificativas. \*

V $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR1 $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR2 $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR3 $\beta$ (SEQ ID NO:)
TCR18168 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDYQY (10)
TCR0002 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDYQY (10)

V $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR1 $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR2 $\beta$ (SEQ ID NO:)	CDR3 $\beta$ (SEQ ID NO:)
TCR0010 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0012 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0014 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0016 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0018 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0020 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0022 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0024 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0028 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0030 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0032 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0034 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0036 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0038 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0050 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0060 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0062 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0066 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0068 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)
TCR0070 V $\beta$ (4)	SQVTM (8)	ANQGSEA (9)	SVGGAGVTDQY (10)

\* CDRs são definidos de acordo com Lefranc et al., Dev Comp Immunol. 2003; 27 (1): 55-77.

Tabela 4 Sequências de aminoácidos de região variável de

TCR NY-ESO-1 exemplificativos.

Nome de TCR quimérico	Nome de TCR humano	SEQ ID NO de CDR3 $\alpha$	SEQ ID NO de V $\alpha$	SEQ ID NO de cadeia $\alpha$ humana de comprimento total	SEQ ID NO de V $\beta$	SEQ ID NO de cadeia $\beta$ huamand e comprimento total
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

Nome de TCR quimérico	Nome de TCR humano	SEQ ID NO de CDR3 $\alpha$	SEQ ID NO de V $\alpha$	SEQ ID NO de cadeia $\alpha$ humana de comprimento total	SEQ ID NO de V $\beta$	SEQ ID NO de cadeia $\beta$ huamand e comprimento total
TCR0065	TCR0066	58	84	N/A	4	14
TCR0067	TCR0068	59	85	N/A	4	14
TCR0069	TCR0070	60	86	412	4	14

Tabela 5 Sequências peptídicas exemplificativas.

SEQ ID NO:	Descrição	Sequência de aminoácidos
1	NY-ESO-1 <sub>157-165</sub>	SLLMWITQC
2	Peptídeo otimizado por âncora NY-ESO-1 <sub>157-165</sub>	SLLMWITQV
22	Peptídeo otimizado por âncora MART-1	ELAGIGILTV

[099].Em um aspecto, a presente revelação fornece TCRs que se ligam a um peptídeo que consiste no aminoácido. As CDRs de um TCR aqui reveladas podem ser definidas utilizando qualquer convenção de numeração reconhecida na técnica. Adicional ou alternativamente, as CDRs podem ser definidas empiricamente, por exemplo, com base na análise estrutural da interação do TCR com um antígeno cognato (por exemplo, um peptídeo ou um complexo peptídeo-MHC).

[0100].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR

que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) complexo -HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma, duas ou todas as três CDRs de uma V $\alpha$  ou V $\beta$  reveladas na Tabela 1 aqui, em que as CDRs são definidas de acordo com a IMGT sistema de numeração, por exemplo, como descrito em Lefranc MP (1999) *supra* e Lefranc MP et al. (1999) *supra*.

[0101].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) complexo -HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma, duas ou todas as três CDRs de uma V $\alpha$  ou V $\beta$  reveladas na Tabela 1 aqui, em que as CDRs são definidas de acordo com a Kabat sistema de numeração descrito em Kabat *supra*.

[0102].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) complexo -HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma, duas ou todas as três CDRs de uma V $\alpha$  ou V $\beta$  reveladas na Tabela 1 aqui, em que as CDRs são determinadas empiricamente, por exemplo, com base na análise estrutural da interação do TCR com um antígeno cognato (por exemplo, um complexo peptídeo-MHC).

[0103].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) complexo -HLA-

A\*0201), em que o TCR compreende uma, duas ou todas as três CDRs de uma V $\alpha$  ou V $\beta$  reveladas na Tabela 1 aqui, em que cada CDR é definido de acordo com a O IMGT ou o sistema numérico de Kabat, ou é determinado empiricamente, por exemplo, com base na análise estrutural da interação do TCR com um antígeno cognato (por exemplo, um peptídeo ou um complexo peptídeo-MHC).

[0104].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  que compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  e um V $\beta$  que compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que o CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  E CDR3 $\alpha$  compreendem as sequências de aminoácidos de CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 61; 5, 6 e 62; 5, 6 e 63; 5, 6 e 64; ou 5, 6 e 65, respectivamente, preferivelmente 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42; 5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58; 5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente, e as CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  apresentadas na SEQ ID NO: 8, 9 e 10, respectivamente. Em uma modalidade, cada CDR é definido de acordo com o sistema de numeração IMGT. Em uma modalidade, cada CDR é definido de acordo com o sistema de numeração Kabat. Em uma modalidade, cada CDR é definido empiricamente, por exemplo, com base na análise estrutural da interação do TCR com um antígeno cognato

(por exemplo, um peptídeo ou um complexo peptídeo-MHC). Em uma modalidade, cada CDR é definido independentemente de acordo com o sistema de numeração IMGT ou Kabat, ou é determinado empiricamente, por exemplo, baseado na análise estrutural da interação do TCR com um antígeno cognato (por exemplo, um complexo peptídeo-MHC).

[0105].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), que compreende o TCR $\alpha$

(a) uma CDR1 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e/ou

(b) uma CDR2 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e/ou

(c) uma CDR3 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 61 e/ou

(d) uma CDR1 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e/ou

(e) uma CDR2 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e/ou

(f) uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0106].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo,

um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), que compreende o TCR

(a) uma CDR1 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e/ou

(b) uma CDR2 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e/ou

(c) uma CDR3 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 62 e/ou

(d) uma CDR1 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e/ou

(e) uma CDR2 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e/ou

(f) uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0107].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), que compreende o TCR

(a) uma CDR1 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e/ou

(b) uma CDR2 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e/ou

(c) uma CDR3 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 63 e/ou

(d) uma CDR1 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e/ou

(e) uma CDR2 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e/ou

(f) uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0108].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), que compreende o TCR

(a) uma CDR1 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e/ou

(b) uma CDR2 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e/ou

(c) uma CDR3 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 64, e/ou

(d) uma CDR1 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e/ou

(e) uma CDR2 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e/ou

(f) uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0109].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na

sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), que compreende o TCR

(a) uma CDR1 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e/ou

(b) uma CDR2 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e/ou

(c) uma CDR3 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 65 e/ou

(d) uma CDR1 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e/ou

(e) uma CDR2 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e/ou

(f) uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0110].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma CDR3 $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7, 39, 40, 41 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 e 60.

[0111].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na

sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0112].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo as sequências de aminoácidos CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42; 5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58; 5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente.

[0113].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma V $\beta$  tendo as sequências de aminoácidos CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  apresentadas na SEQ ID NO: 8, 9 e 10, respectivamente.

[0114].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo

SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  e um V $\beta$  tendo CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , e em que as CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

[0115].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idênticas à sequência de aminoácidos apresentados em SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 ou 86. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79. 80, 81, 82, 83, 84, 85 ou 86.

[0116].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo,

um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma V $\beta$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idênticas à sequência de aminoácidos apresentados em SEQ ID NÃO: 4. Em certas modalidades, o TCR compreende uma V $\beta$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

[0117]. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idênticas à sequência de aminoácidos apresentados em SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85 ou 86, e um V $\beta$  com uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o TCR compreende uma V $\alpha$  e uma V $\beta$  que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 3 e 4, 66 e 4, 67 e 4, 68 e 4, 69 e 4, 70 e 4, 71 e 4, 72 e 4, 73 e 4, 74 e 4, 75 e 4, 76 e 4, 77 e 4, 78 e 4, 79 e 4, 80 e 4, 81 e 4, 82 e 4, 83 e 4, 84 e 4, 85 e 4 ou 86 e 4, respectivamente.

[0118]. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR

(por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), que compreende o TCR

(a) uma CDR1 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 5 e/ou

(b) uma CDR2 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 6 e/ou

(c) uma CDR3 $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7 e 39-60, e/ou

(d) uma CDR1 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 8 e/ou

(e) uma CDR2 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 e/ou

(f) uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0119].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma CDR3 $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7 e 39-60.

[0120].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na

sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[0121].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma CDR3 $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 7 e uma CDR3 $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ. ID NO: 10. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma CDR3 $\alpha$  e uma CDR3 $\beta$  que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 39 e 10; 40 e 10; 41 e 10; 42 e 10; 43 e 10; 44 e 10; 45 e 10; 46 e 10; 47 e 10; 48 e 10; 49 e 10; 50 e 10; 51 e 10; 52 e 10; 53 e 10; 54 e 10; 55 e 10; 56 e 10; 57 e 10; 48 e 10; 59 e 10; ou 60 e 10, respectivamente.

[0122].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$

tendo as sequências de aminoácidos CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42; 5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58; 5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente.

[0123].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma V $\beta$  tendo as sequências de aminoácidos CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  apresentadas na SEQ ID NO: 8, 9 e 10, respectivamente.

[0124].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$  e um V $\beta$  tendo CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , e em que as CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10;

ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

[0125].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idêntica à sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 3 e 66-86. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 66. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 67. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 68. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 69. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 70. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 71. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 72. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 73. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na

SEQ ID NO: 74. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 75. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 76. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 77. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 78. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 79. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 80. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 81. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 82. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 83. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 84. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 85. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 86.

[0126].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma

V $\beta$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idênticas à sequência de aminoácidos apresentados em SEQ ID NÃO: 4. Em certas modalidades, o TCR compreende uma V $\beta$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

[0127]. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 (por exemplo, um TCR que se liga a um complexo de SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um V $\alpha$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idêntica à sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 3 e 66-86, e uma V $\beta$  tendo uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100% (por exemplo, pelo menos 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ou 99%) idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4. Em certas modalidades, o TCR compreende um V $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79., 80, 81, 82, 83, 84, 85 ou 86, e uma V $\beta$  tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

[0128]. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um complexo SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)

SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende um  $V\alpha$  tendo uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência da linha germinativa TRAV3 humana (por exemplo, TRAV3\*01, por ex. sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 18). Em certas modalidades, a sequência da linha germinativa TRAV3\*01 compreende ainda um resíduo de alanina N-terminal e/ou a sequência de aminoácidos RD no terminal C. Uma ou mais regiões selecionadas da estrutura 1, estrutura 2, estrutura 3, CDR1 $\alpha$  e CDR2 $\alpha$  (por exemplo, duas, três, quatro ou cinco destas regiões) podem ser derivadas de uma sequência de linha germinativa TRAV3 humana (por exemplo, TRAV3\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18). Em certas modalidades, a estrutura 1, estrutura 2, estrutura 3, CDR1 $\alpha$  e CDR2 $\alpha$  são todas derivadas de uma sequência da linha germinativa TRAV3 humana (por exemplo, TRAV3\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18). Em certas modalidades, o TCR compreende um  $V\alpha$  tendo uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência da linha germinativa TRAV3 humana (por exemplo, TRAV3\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 18) e uma CDR3 $\alpha$  tendo a sequência de aminoácidos apresentado na SEQ ID NO: 7, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 ou 60.

[0129].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma

V $\beta$  tendo uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência da linha germinativa TRBV29-1 humana (por exemplo, TRBV29-1\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19). Em certas modalidades, a sequência da linha germinativa TRBV29-1\*01 compreende ainda a sequência de aminoácidos SAVIS (SEQ ID NO: 27) no terminal N e/ou a sequência de aminoácidos SVE no terminal C. Uma ou mais regiões selecionadas da estrutura 1, estrutura 2, estrutura 3, CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$  (por exemplo, duas, três, quatro ou cinco dessas regiões) podem ser derivadas de uma sequência da linha germinativa TRBV29-1 humana (por exemplo, TRBV29-1\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19). Em certas modalidades, a estrutura 1, estrutura 2, estrutura 3, CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$  são todas derivadas de uma sequência da linha germinativa TRBV29-1 humana (por exemplo, TRBV29-1\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19). Em certas modalidades, o TCR compreende uma V $\beta$  tendo uma sequência de aminoácidos derivada de uma sequência da linha germinativa TRBV29-1 humana (por exemplo, TRBV29-1\*01, por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19) e uma CDR3 $\beta$  a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

[0130].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma cadeia? que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do

grupo que consiste na SEQ ID NO: 11, 13, 93- 96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415. Qualquer uma das cadeias a descritas aqui (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  tendo uma sequência revelada na Tabela 1) pode compreender no seu terminal C: a sequência de aminoácidos de GS (por exemplo, como uma cicatriz de clonagem); a porção de uma sequência de reconhecimento de Furina N-terminal para o sítio de clivagem; e/ou a porção de uma sequência de reconhecimento 2A N-terminal ao sítio de clivagem. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende ainda a porção de uma sequência de reconhecimento de Furina N-terminal para o sítio de clivagem, em que a porção da sequência de reconhecimento de Furina está no terminal C da cadeia  $\alpha$ . Em certas modalidades, a porção da sequência de reconhecimento de Furina compreende a sequência de aminoácidos de RAKR (SEQ ID NO: 30) ou RAKRS (SEQ ID NO: 132). Em certas modalidades, a porção da sequência de reconhecimento de Furina compreende a sequência de aminoácidos de RA. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende ainda a sequência de aminoácidos de GS (por exemplo, como os resíduos da cicatriz da clonagem no terminal C). Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende ainda a porção de uma sequência N-terminal de reconhecimento 2A ao sítio de clivagem, em que a porção da sequência de reconhecimento 2A está no terminal C da cadeia  $\alpha$ . Em certas modalidades, a sequência de reconhecimento 2A é selecionada do grupo que consiste nas sequências da Tabela 7, opcionalmente, em que o sítio de clivagem é a ligação peptídica adjacente ao terminal N para Pro no terminal C. Em certas modalidades, a sequência de reconhecimento 2A é de P2A (GSGATNFSLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 134)), opcionalmente em que o sítio de clivagem é a ligação peptídica adjacente ao terminal N a Pro no

terminal C.

[0131].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 12, 14, 25 ou 97-104. Qualquer uma das cadeias  $\alpha$  aqui reveladas (por exemplo, a cadeia  $\beta$  contendo as sequências reveladas na Tabela 1) pode compreender a sequência de aminoácidos de GS (por exemplo, como cicatriz de clonagem), a porção de uma sequência de reconhecimento de Furina N-terminal sítio de clivagem, ou a porção de uma sequência de reconhecimento 2A N-terminal para o sítio de clivagem, no terminal C da cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, a cadeia  $\beta$  compreende ainda a porção de uma sequência N-terminal de reconhecimento de Furina para o sítio de clivagem, em que a porção da sequência de reconhecimento da Furina está no terminal C da cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, a porção da sequência de reconhecimento de Furina compreende a sequência de aminoácidos de RAKR (SEQ ID NO: 30) ou RAKRS (SEQ ID NO: 132). Em certas modalidades, a porção da sequência de reconhecimento de Furina compreende a sequência de aminoácidos de RA. Em certas modalidades, a cadeia  $\beta$  compreende ainda a sequência de aminoácidos de GS (por exemplo, como os resíduos da cicatriz da clonagem no terminal C). Em certas modalidades, a cadeia  $\beta$  compreende ainda a porção de uma sequência de reconhecimento N-terminal de 2A ao sítio de clivagem, em que a porção da sequência de reconhecimento 2A está no terminal C da

cadeia  $\alpha$ . Em certas modalidades, a sequência de reconhecimento 2A é selecionada do grupo que consiste nas sequências da Tabela 7, opcionalmente, em que o sítio de clivagem é a ligação peptídica adjacente ao terminal N para Pro no terminal C. Em certas modalidades, a sequência de reconhecimento 2A é P2A (GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO: 134)), opcionalmente, em que o sítio de clivagem é a ligação peptídica adjacente ao N-terminal para Pro no terminal C.

[0132].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 25, respectivamente. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR (por exemplo, um TCR isolado) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 (por exemplo, um TCR que se liga a um SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou complexo SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2)-HLA-A\*0201), em que o TCR compreende uma

cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 11 e 12, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende ainda a sequência de aminoácidos de RA, RAKR (SEQ ID NO: 30) ou RAKRS (SEQ ID NO: 132) no terminal C, ou a cadeia  $\beta$  compreende ainda a sequência de aminoácidos de RA, RAKR (SEQ ID NO: 30), ou RAKRS (SEQ ID NO: 132) no terminal C.

[0133].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR isolado que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , em que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120 -123, 125-128 e 408-415 e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104. Para além da sequência madura da cadeia  $\alpha$  e/ou da cadeia  $\beta$ , podem adicionar-se resíduos de aminoácidos adicionais ao terminal C de pelo menos uma cadeia. Por exemplo, Gly -Ser pode ser adicionado de uma cicatriz de clonagem. Os resíduos de clivagem de furina ou clivagem de 2A (como mostrado na Tabela 7) podem ser adicionados quando a cadeia clivada de uma proteína de fusão.

[0134].Qualquer região constante de TCR de qualquer espécie pode ser utilizada nos TCRs aqui revelados. Em certas modalidades, o TCR compreende uma região constante de TCR  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  humano. Em certas modalidades, o TCR compreende uma região constante de tipo selvagem. Em certas modalidades, o TCR compreende uma região constante alterada, como uma região constante quimérica ou região constante que compreende uma ou mais substituições, inserções ou deleções de aminoácidos em relação a uma região constante de tipo selvagem. Em algumas modalidades, o TCR

compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  da SEQ ID NO: 15. Em algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  da SEQ ID NO: 26. Em algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  da SEQ ID NO: 92. Em algumas modalidades, o TCR compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma região constante da cadeia  $\beta$  da SEQ ID NO: 16 ou 17.

[0135].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR isolado que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , em que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120 -123, 125-128 e 408-415, e/ou a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 e 104. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um TCR isolado que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , em que a cadeia  $\alpha$  compreende um sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415, e/ou a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada da sequência? grupo consistindo em SEQ ID NO: 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 e 104. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 ou 412, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada de o grupo consistindo na SEQ ID NO: 14, 25, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103 e 104. Em

certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 13 e 97; 13 e 98; 13 e 99; 13 e 100; 13 e 101; 13 e 102; 13 e 103; 13 e 104; 93 e 14; 93 e 25; 93 e 97; 93 e 98; 93 e 99; 93 e 100; 93 e 101; 93 e 102; 93 e 103; 93 e 104; 94 e 14; 94 e 25; 94 e 97; 94 e 98; 94 e 99; 94 e 100; 94 e 101; 94 e 102; 94 e 103; 94 e 104; 95 e 14; 95 e 25; 95 e 97; 95 e 98; 95 e 99; 95 e 100; 95 e 101; 95 e 102; 95 e 103; 95 e 104; 96 e 14; 96 e 25; 96 e 97; 96 e 98; 96 e 99; 96 e 100; 96 e 101; 96 e 102; 96 e 103; 96 e 104; 105 e 14; 105 e 25; 105 e 97; 105 e 98; 105 e 99; 105 e 100; 105 e 101; 105 e 102; 105 e 103; 105 e 104; 106 e 14; 106 e 25; 106 e 97; 106 e 98; 106 e 99; 106 e 100; 106 e 101; 106 e 102; 106 e 103; 106 e 104; 107 e 14; 107 e 25; 107 e 97; 107 e 98; 107 e 99; 107 e 100; 107 e 101; 107 e 102; 107 e 103; 107 e 104; 108 e 14; 108 e 25; 108 e 97; 108 e 98; 108 e 99; 108 e 100; 108 e 101; 108 e 102; 108 e 103; 108 e 104; 109 e 14; 109 e 25; 109 e 97; 109 e 98; 109 e 99; 109 e 100; 109 e 101; 109 e 102; 109 e 103; 109 e 104; 110 e 14; 110 e 25; 110 e 97; 110 e 98; 110 e 99; 110 e 100; 110 e 101; 110 e 102; 110 e 103; 110 e 104; 111 e 14; 111 e 25; 111 e 97; 111 e 98; 111 e 99; 111 e 100; 111 e 101; 111 e 102; 111 e 103; 111 e 104; 112 e 14; 112 e 25; 112 e 97; 112 e 98; 112 e 99; 112 e 100; 112 e 101; 112 e 102; 112 e 103; 112 e 104; 113 e 14; 113 e 25; 113 e 97; 113 e 98; 113 e 99; 113 e 100; 113 e 101; 113 e 102; 113 e 103; 113 e 104; 114 e 14; 114 e 25; 114 e 97; 114 e 98; 114 e 99; 114 e 100; 114 e 101; 114 e 102; 114 e 103; 114 e 104; 115 e 14; 115 e 25; 115 e 97; 115 e 98; 115 e 99; 115 e 100; 115 e 101; 115 e 102; 115 e 103; 115 e 104; 116 e 14; 116 e 25; 116 e 97; 116 e 98; 116 e 99; 116 e 100; 116 e 101; 116 e 102; 116 e 103; 116 e 104; 117 e 14; 117 e 25; 117 e 97; 117 e 98; 117 e 99; 117 e 100; 117 e 101; 117 e 102; 117 e 103; 117

e 104; 118 e 14; 118 e 25; 118 e 97; 118 e 98; 118 e 99; 118 e 100; 118 e 101; 118 e 102; 118 e 103; 118 e 104; 120 e 14; 120 e 25; 120 e 97; 120 e 98; 120 e 99; 120 e 100; 120 e 101; 120 e 102; 120 e 103; 120 e 104; 121 e 14; 121 e 25; 121 e 97; 121 e 98; 121 e 99; 121 e 100; 121 e 101; 121 e 102; 121 e 103; 121 e 104; 122 e 14; 122 e 25; 122 e 97; 122 e 98; 122 e 99; 122 e 100; 122 e 101; 122 e 102; 122 e 103; 122 e 104; 123 e 14; 123 e 25; 123 e 97; 123 e 98; 123 e 99; 123 e 100; 123 e 101; 123 e 102; 123 e 103; 123 e 104; 125 e 14; 125 e 25; 125 e 97; 125 e 98; 125 e 99; 125 e 100; 125 e 101; 125 e 102; 125 e 103; 125 e 104; 126 e 14; 126 e 25; 126 e 97; 126 e 98; 126 e 99; 126 e 100; 126 e 101; 126 e 102; 126 e 103; 126 e 104; 127 e 14; 127 e 25; 127 e 97; 127 e 98; 127 e 99; 127 e 100; 127 e 101; 127 e 102; 127 e 103; 127 e 104; 128 e 14; 128 e 25; 128 e 97; 128 e 98; 128 e 99; 128 e 100; 128 e 101; 128 e 102; 128 e 103; 128 e 104; 408 e 14; 408 e 25; 408 e 97; 408 e 98; 408 e 99; 408 e 100; 408 e 101; 408 e 102; 408 e 103; 408 e 104; 409 e 14; 409 e 25; 409 e 97; 409 e 98; 409 e 99; 409 e 100; 409 e 101; 409 e 102; 409 e 103; 409 e 104; 410 e 14; 410 e 25; 410 e 97; 410 e 98; 410 e 99; 410 e 100; 410 e 101; 410 e 102; 410 e 103; 410 e 104; 411 e 14; 411 e 25; 411 e 97; 411 e 98; 411 e 99; 411 e 100; 411 e 101; 411 e 102; 411 e 103; 411 e 104; 412 e 14; 412 e 25; 412 e 97; 412 e 98; 412 e 99; 412 e 100; 412 e 101; 412 e 102; 412 e 103; 412 e 104; 413 e 14; 413 e 25; 413 e 97; 413 e 98; 413 e 99; 413 e 100; 413 e 101; 413 e 102; 413 e 103; 413 e 104; 414 e 14; 414 e 25; 414 e 97; 414 e 98; 414 e 99; 414 e 100; 414 e 101; 414 e 102; 414 e 103; 414 e 104; 415 e 14; 415 e 25; 415 e 97; 415 e 98; 415 e 99; 415 e 100; 415 e 101; 415 e 102; 415 e 103; ou 415 e 104, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13

e 14; 13 e 25; 105 e 14; 105 e 25; 110 e 14; 110 e 25; 115 e 14; 115 e 25; 120 e 14; 120 e 25; 125 e 14; 125 e 25; 408 e 14; 408 e 25; 412 e 14; ou 412 e 25, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 105 e 14; 110 e 14; 115 e 14; 120 e 14; 125 e 14; 408 e 14; ou 412 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 105 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 110 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 115 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 120 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 125 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 408 e 14, respectivamente. Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 412 e 14, respectivamente.

[0136]. Os TCRs revelados aqui podem ser usados em qualquer formato estrutural de TCR. Por exemplo, em certas modalidades, o TCR é um TCR de comprimento total que compreende uma cadeia  $\alpha$  de comprimento total

e uma cadeia  $\beta$  de comprimento total. As regiões transmembranares (e opcionalmente também as regiões citoplasmáticas) podem ser removidas de um TCR de comprimento total para produzir um TCR solúvel. Por conseguinte, em certas modalidades, o TCR é um TCR solúvel sem região (ou regiões) transmembranar e/ou citoplasmática. Os métodos para produzir TCRs solúveis são bem conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, o TCR solúvel compreende uma ligação dissulfureto modificada que facilita a dimerização, consulte, por exemplo, a Patente nº US 7.329.731, que está aqui incorporada a título de referência na sua totalidade. Em algumas modalidades, o TCR solúvel é gerado fundindo o domínio extracelular de um TCR aqui descrito a outros domínios proteicos, por exemplo, proteína de ligação a maltose, tioredoxina, domínio kappa constante humano ou zíperes de leucina, consulte, por exemplo, Løset et al. *Frente Oncol.* 2014; 4: 378, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Um TCR de cadeia única (scTCR) que compreende  $V\alpha$  e  $V\beta$  ligados por um ligante peptídico também pode ser gerado. Tais scTCRs podem compreender  $V\alpha$  e  $V\beta$ , cada um ligado a uma região constante de TCR. Alternativamente, os scTCRs podem compreender  $V\alpha$  e  $V\beta$ , em que tanto o  $V\alpha$ , o  $V\beta$ , ou ambos os  $V\alpha$  e  $V\beta$  não estão ligados a uma região constante do TCR. Exemplos de scTCRs são descritos nas Publicações nº PCT WO 2003/020763, WO 2004/033685 e WO 2011/044186, cada uma das quais aqui incorporada a título de referência na sua totalidade. Além disso, os TCRs aqui revelados podem compreender duas cadeias polipeptídicas (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ ) nas quais as cadeias foram manipuladas para que cada uma tenha um resíduo de cisteína que possa formar uma ligação dissulfureto intercadeia. Consequentemente, em

certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem duas cadeias polipeptídicas ligadas por uma ligação dissulfureto modificada. TCRs exemplificativos com uma ligação dissulfureto modificada estão descritos nas Patentes nº US 8.361.794 e 8.906.383, cada uma das quais está aqui incorporada a título de referência na sua totalidade.

[0137].Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem uma ou mais cadeias (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e/ou uma cadeia  $\beta$ ) com uma região transmembrana. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem duas cadeias (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ ) com uma região transmembrana. A região transmembrana pode ser a região transmembrana endógena dessa cadeia de TCR, uma variante da região transmembrana endógena ou uma região transmembrana heteróloga. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  tendo regiões transmembranares endógenas.

[0138].Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem uma ou mais cadeias (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e/ou uma cadeia  $\beta$ ) com uma região citoplasmática. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem duas cadeias (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ ), cada uma tendo uma região citoplasmática. A região citoplasmática pode ser a região citoplasmática endógena dessa cadeia de TCR, variante da região citoplasmática endógena ou uma região citoplasmática heteróloga. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem duas cadeias (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ ) em que ambas as cadeias têm regiões transmembranares, mas uma cadeia não possui uma região citoplasmática. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem duas cadeias (por

exemplo, uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ ) em que ambas as cadeias têm regiões transmembranares endógenas, mas não possuem uma região citoplasmática endógena. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  em que ambas as cadeias têm regiões transmembranares endógenas, mas não possuem uma região citoplasmática endógena. Em certas modalidades, os TCRs aqui revelados compreendem uma região de sinalização co-estimulatória a partir de uma molécula coestimuladora; consulte, por exemplo, os documentos de publicação PCT WO 1996/018105, WO 1999/057268 e WO 2000/031239, e a patente nº US 7.052.906, todos os quais foram aqui incorporados a título de referência na sua totalidade.

[0139].Em certas modalidades, os TCRs aqui descritos ligam-se a um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o MHC pode ser qualquer MHC. Em certas modalidades, o MHC é um MHC humano. Em certas modalidades, o MHC é uma molécula MHC classe I que compreende uma cadeia pesada de MHC de classe I (por exemplo, um HLA-A, um HLA-B ou um HLA-C, incluindo quaisquer subtipos em quaisquer formas polimórficas) e um  $\beta$ 2- cadeia leve de microglobulina. Em certas modalidades, o MHC é HLA-A\*0201. Em certas modalidades, o complexo peptídeo-MHC é SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) -HLA-A\*0201. Em certas modalidades, o MHC é uma molécula da classe II do MHC que compreende uma cadeia  $\alpha$  da classe II do MHC (por exemplo, uma cadeia  $\alpha$  de um HLA-DR, um HLA-DQ ou um HLA-DP, incluindo quaisquer subtipos em quaisquer formas polimórficas) e uma cadeia  $\beta$  do MHC de classe II (por exemplo, uma cadeia  $\beta$  de um HLA-DR, um HLA-DQ ou um

HLA-DP, incluindo quaisquer subtipos em quaisquer formas polimórficas). Em certas modalidades, a cadeia  $\alpha$  da classe II do MHC e a cadeia  $\beta$  do MHC de classe II são derivadas do mesmo tipo (por exemplo, HLA-DR, HLA-DQ ou HLA-DP).

[0140].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) e uma região variável de cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) de um TCR fundido em conjunto. Por exemplo, tal polipeptídeo pode compreender o terminal N de  $V\alpha$  ou terminal C da  $V\beta$ , opcionalmente com um ligante (por exemplo, um ligante peptídico) entre as duas cadeias. Por exemplo, um sítio de clivagem de Furina e/ou 2A (selecionado de qualquer uma das sequências da Tabela 7), ou suas combinações, pode ser usado no ligante para o polipeptídeo de fusão  $V\alpha/V\beta$ .

[0141].Em certas modalidades, a presente revelação fornece um polipeptídeo que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  de um TCR fundido em conjunto. Por exemplo, tal polipeptídeo pode compreender o terminal N da cadeia  $\alpha$  ou C-terminal da cadeia  $\beta$ , opcionalmente com um ligante (por exemplo, um ligante peptídico) entre as duas cadeias. Por exemplo, um sítio de clivagem de Furina e/ou 2A (selecionado de qualquer uma das sequências da Tabela 7), ou suas combinações, pode ser usado no ligante para o polipeptídeo de fusão  $\alpha/\beta$ . Por exemplo, um polipeptídeo de fusão pode compreender, desde o terminal N até o terminal C: a cadeia  $\alpha$  de um TCR, um sítio de clivagem de furina, um sítio de clivagem de 2A e a cadeia  $\beta$  do TCR. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende, desde o terminal N até ao terminal C: a cadeia  $\beta$  de um TCR, um sítio de clivagem de furina, um elemento 2A e a cadeia  $\alpha$  do TCR. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende,

a partir do terminal N para o terminal C: a cadeia  $\alpha$  do TCR, um sítio de clivagem de 2 A e a cadeia  $\beta$  do TCR. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende a partir do terminal N para o terminal C: a cadeia  $\beta$  do TCR, um elemento 2A e a cadeia  $\alpha$  do TCR. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende, desde o terminal N até ao terminal C: a cadeia  $\alpha$  do TCR, um sítio de clivagem da Furina e a cadeia  $\beta$  do TCR. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende a partir do terminal N para o terminal C: a cadeia  $\beta$  do TCR, um elemento Furina e a cadeia  $\alpha$  do TCR. Sequências de TCR de fusão exemplificativas são apresentadas na Tabela 8.

[0142].Em outro aspecto, são aqui fornecidos TCRs que se ligam ao mesmo epítopo (por exemplo, os mesmos resíduos de aminoácidos) de um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 como os TCRs ou polipeptídeos descritos *supra*. Em certas modalidades, o peptídeo está em complexo com um MHC como descrito *supra* (por exemplo, HLA-A\*0201). Em certas modalidades, o TCR compreende sequências que não existem naturalmente dentro do repertório da linha germinativa de TCR de um animal ou mamífero (por exemplo, humano) *in vivo*.

### 5.3 CÉLULAS QUE APRESENTAM RECEPTORES DE CÉLULAS T

[0143].Em outro aspecto, a presente revelação fornece uma célula de mamífero (por exemplo, uma célula de mamífero manipulada) ou uma sua população apresentando um TCR revelado aqui na superfície da célula. Qualquer célula de mamífero pode ser utilizada para apresentar um TCR revelado aqui. Em certas modalidades, a célula de mamífero expressa CD3 (por exemplo, uma cadeia CD3 $\gamma$ , uma cadeia CD3 $\delta$  e duas cadeias CD3 $\epsilon$ ). Em certas modalidades, a célula de mamífero é uma célula humana. As células

efetoras do sistema imune celular são particularmente úteis para apresentar um TCR aqui revelado devido ao fato de que o TCR da superfície celular pode direcionar essas células efetoras para células tumorais que expressam o polipeptídeo NY-ESO-1, facilitando desse modo a morte das células tumorais. Consequentemente, em certas modalidades, a célula de mamífero é um linfócito (por exemplo, um linfócito humano), como uma célula T ou uma célula natural killer (NK). Em certas modalidades, o linfócito é uma célula T. Qualquer célula T em qualquer fase de desenvolvimento pode ser utilizada para apresentar um TCR revelado aqui. Por exemplo, em certas modalidades, a célula T é selecionada do grupo que consiste em uma célula T citotóxica CD8+, uma célula T citotóxica CD4+, uma célula T auxiliar CD4+ (por exemplo, uma célula Th1 ou Th2), um Células CD4/T duplamente positivas para CD8, uma célula T tumoral infiltrante, um timócito, uma célula T de memória, uma célula T intocada e uma célula T natural killer, por exemplo, uma célula T natural assassina invariante. Células precursoras do sistema imune celular (por exemplo, precursores de linfócitos T) também são úteis para apresentar um TCR aqui revelado devido ao fato de que essas células podem se diferenciar, desenvolver ou amadurecer em células efetoras. Por conseguinte, em certas modalidades, a célula de mamífero é uma célula estaminal pluripotente (por exemplo, uma célula estaminal embrionária, uma célula estaminal pluripotente induzida), uma célula estaminal hematopoiética ou uma célula progenitora de linfócitos. Em certas modalidades, a célula estaminal hematopoiética ou célula progenitora de linfócitos é isolada e/ou enriquecida a partir de, por exemplo, medula óssea, sangue do cordão umbilical ou sangue periférico.

[0144].As células podem ser obtidas a partir de numerosas fontes,

incluindo, sem limitação, tumor, sangue, medula óssea, nódulo linfático, timo ou outro tecido ou fluido corporal, ou um produto de aférese. Em certas modalidades, as células são obtidas de um paciente diretamente após um tratamento que deixa o indivíduo com células T funcionais. Nesse aspecto, foi observado que após certos tratamentos de câncer, em particular tratamentos com drogas que danificam o sistema imunológico, logo após o tratamento durante o período em que os pacientes normalmente se recuperariam do tratamento, a qualidade das células T obtidas pode ser ótima. ou melhorado por sua capacidade de expandir *ex vivo*. Do mesmo modo, após a manipulação *ex vivo* utilizando os métodos aqui descritos, essas células podem estar em um estado preferido para enxerto melhorado e expansão *in vivo*. Assim, em certas modalidades, as células são coletadas a partir de sangue, medula óssea, nódulo linfático, timo ou outro tecido ou fluido corporal, ou um produto de aférese, durante essa fase de recuperação.

[0145].Em certas modalidades, a célula de mamífero é uma população de células apresentando um TCR revelado aqui na superfície celular. A população de células pode ser heterogênea ou homogênea. Em certas modalidades, pelo menos 50% (por exemplo, pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% ou 99,9%) da população é uma célula como aqui descrito. Em certas modalidades, a população é substancialmente pura, em que pelo menos 50% (por exemplo, pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% ou 99,9%) da população é homogênea. Em certas modalidades, a população é heterogênea e compreende uma população mista de células (por exemplo, as células têm diferentes tipos de células, estágios de desenvolvimento, origens, são isoladas, purificadas ou enriquecidas por

diferentes métodos, são estimuladas com diferentes agentes e/ou são projetados por métodos diferentes). Em certas modalidades, as células são uma população de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) (por exemplo, PBMCs humanas).

[0146].As populações de células podem ser enriquecidas ou purificadas, conforme necessário. Em certas modalidades, células T reguladoras (por exemplo, células T CD25+) são depletadas da população, por exemplo, usando um anticorpo anti-CD25 conjugado a uma superfície como uma conta, partícula ou célula. Em certas modalidades, um anticorpo anti-CD25 é conjugado a um corante fluorescente (por exemplo, para uso em triagem de células ativadas por fluorescência). Em certas modalidades, as células que expressam os receptores do ponto de verificação (por exemplo, CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, VISTA, BTLA, TIGIT, CD137 ou CEACAM1) são eliminadas da população, por exemplo, um anticorpo que se liga especificamente a um receptor de checkpoint conjugado a uma superfície como uma microesfera, partícula ou célula. Em certas modalidades, uma população de células T pode ser selecionada de modo a expressar um ou mais de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-13, granzima (por exemplo granzima B) e perforina, ou outras moléculas apropriadas, por exemplo, outras citocinas. Os métodos para determinar tal expressão estão descritos, por exemplo, na Publicação n° PCT WO 2013/126712, que está aqui incorporada a título de referência na sua totalidade.

[0147].As células podem ser estimuladas *ex vivo* para aumentar a viabilidade, proliferação e/ou atividade. Em algumas modalidades, a indução não inclui qualquer antígeno definido, fornecendo assim uma população de

células que é policlonal em relação à reatividade do antígeno. Em certas modalidades, a célula é contatada com um primeiro agente, o qual induz ou ativa um sinal associado ao complexo TCR/CD3 (por exemplo, um anticorpo anti-CD3). Em certas modalidades, a célula é colocada em contato com um segundo agente, que estimula uma molécula acessória na superfície da célula T (por exemplo, um ligante de CD28 ou um anticorpo anti-CD28). Em certas modalidades, a célula é colocada em contato com uma molécula ou complexo que interage com CD3 e CD28, em que a molécula ou complexo pode ser apresentado em uma superfície (por exemplo, uma conta, partícula ou célula). Em certas modalidades, a célula é colocada em contato com uma superfície (por exemplo, uma conta, partícula ou célula) apresentando um anticorpo anti-CD3 e um anticorpo anti-CD28. Em certas modalidades, a célula é colocada em contato com um ou mais agentes que se ligam a receptores da superfície celular para aumentar a viabilidade, proliferação e/ou atividade das células T (por exemplo, IL-2 ou IL-7). Em certas modalidades, a célula é contatada com fitohemaglutinina. Em certas modalidades, a célula é colocada em contato com um agente que estimula um ou mais sinais intracelulares, como liberação de  $Ca^{2+}$  (por exemplo, 13-acetato de 12-miristato de forbol e/ou ionomicina). Alternativamente, a indução pode incluir um antígeno que compreende um peptídeo (por exemplo, um peptídeo NY-ESO-1) que se liga ao TCR apresentado na superfície celular, fornecendo assim uma população celular que é enriquecida (por exemplo, monoclonal) em relação ao antígeno. reatividade. O antígeno pode ainda compreender uma molécula de MHC (por exemplo, uma molécula de HLA) em complexo com o peptídeo. O antígeno pode ser apresentado como uma forma solúvel, ligado a uma membrana ou

apresentado em uma superfície. Os agentes, como descritos acima, podem ser usados em qualquer combinação e podem ser colocados em contato com a célula efetora ou precursor da mesma simultânea ou sequencialmente. O contato pode ser terminado enquanto a célula pode permanecer em um estado de maior viabilidade, proliferação e/ou atividade. A proliferação sustentada de células T ao longo de um período de tempo prolongado pode produzir um aumento de múltiplas vezes no número de células em relação à população de células T original. Em algumas modalidades, a ativação pode ser realizada para promover a aptidão metabólica através do fornecimento de fontes de combustível bioenergético, o que permite o condicionamento das células T para uma atividade biológica e sobrevivência ótimas.

[0148].Em certas modalidades, a célula de mamífero (por exemplo, linfócito) expressa um TCR revelado aqui a partir de um transgene introduzido na célula e apresenta o TCR na superfície da célula. O TCR pode ser exibido constitutivamente na superfície da célula. Alternativamente, a célula pode ser com capacidade de expressão condicional e/ou exibição do TCR. Por exemplo, a expressão ou exibição do TCR pode ser induzida por um estímulo exógeno ou por diferenciação celular. Em certas modalidades, o transgene codifica uma cadeia  $\alpha$  de TCR e/ou cadeia, ou um seu fragmento (por exemplo,  $V\alpha$ ,  $V\beta$ ,  $CDR3\alpha$  e/ou  $CDR3\beta$ ). Em certas modalidades, o transgene está operacionalmente ligado a uma sequência exógena de controle da transcrição e/ou tradução (por exemplo, um promotor, um potenciador e/ou uma sequência de Kozak). Em certas modalidades, o transgene está operacionalmente ligado a uma sequência endógena de controle transcricional e/ou translacional (por exemplo, um promotor, um potenciador e/ou uma sequência Kozak) não no seu

locus genômico nativo (por exemplo, introduzido por um vetor). Em certas modalidades, o transgene está operativamente ligado a uma sequência endógena de controle transcricional e/ou translacional (por exemplo, um promotor, um intensificador e/ou uma sequência Kozak) em seu locus genômico nativo (por exemplo, inserindo o transgene no nativo locus genômico).

[0149].Em certas modalidades, o transgene é um DNA integrado no genoma da célula hospedeira, em que a integração ocorre através da integração específica do local (por exemplo, recombinação homóloga) ou inserção aleatória do DNA. Em certas modalidades, o transgene é um DNA não integrado no genoma da célula hospedeira (por exemplo, mantido como um genoma viral não integrante ou como um DNA epissômico). Em certas modalidades, o transgene é um polinucleotídeo (incluindo, mas não se limitando a, DNA, RNA, DNA modificado e RNA modificado) que pode ser transcrito e/ou traduzido para expressar o TCR revelado no presente. Em certas modalidades, o transgene um RNA com uma capa na extremidade 5' e/ou uma cauda poli (A) na extremidade 3', em que a cauda e a cauda poli (A) podem modular a ligação do ribossoma, início da tradução e estabilidade do RNA na célula.

[0150].Em certas modalidades, o transgene compreende uma primeira e uma segunda sequência, a primeira sequência que codifica um polipeptídeo que compreende uma cadeia  $\alpha$  de TCR ou um seu fragmento (por exemplo,  $V\alpha$  ou  $CDR3\alpha$ ), e a segunda sequência que codifica um polipeptídeo que compreende uma cadeia  $\beta$  ou um seu fragmento (por exemplo,  $V\beta$  ou  $CDR3\beta$ ). Em certas modalidades, a primeira e a segunda sequências estão cada uma

operativamente ligadas a uma sequência de controle de transcrição e/ou tradução (por exemplo, um promotor, um potenciador e/ou uma sequência de Kozak). Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências estão em diferentes moléculas de polinucleotídeos (por exemplo, DNA, RNA, DNA modificado ou RNA modificado). Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências do transgene estão na mesma molécula de polinucleotídeo (por exemplo, DNA, RNA, DNA modificado ou RNA modificado). Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências estão operativamente ligadas por uma sequência ligante que promove a produção de dois polipeptídeos separados (por exemplo, um local de entrada no ribossoma interno (IRES), um peptídeo de autoclivagem (por exemplo, um peptídeo 2A), ou uma sequência peptídica reconhecida por uma proteinase intracelular ou extracelular). Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências podem ser transcritas e/ou traduzidas independentemente. Em certas modalidades, a primeira e a segunda sequências são, cada uma, integradas no genoma da célula hospedeira. Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências são, cada uma, integradas em diferentes regiões do genoma da célula hospedeira.

[0151].Alternativamente, em certas modalidades, a célula não expressa o TCR, mas em vez disso o TCR é ligado à superfície exterior da célula por meios químicos ou por ligação do TCR a um antígeno da superfície celular. Por conseguinte, em certas modalidades, o TCR está ligado a uma porção de ligação que se liga a um antígeno da superfície celular. Qualquer tipo de porção de ligação pode ser ligado (covalentemente ou não covalentemente) a um TCR revelado aqui. Em certas modalidades, o TCR é fundido (quimicamente ou geneticamente) a um anticorpo ou seu fragmento de ligação

ao antígeno que se liga especificamente a um antígeno da superfície celular da célula (por exemplo, linfócito).

[0152].Em certas modalidades, a célula compreende ainda um polinucleotídeo que codifica um polipeptídeo com capacidade de induzir a morte celular. Em certas modalidades, o polipeptídeo é um polipeptídeo quimérico que compreende uma região de multimerização (por exemplo, dimerização ou oligomerização) e uma região indutora da morte celular, em que a região indutora da morte celular é ativada por multimerização. Em certas modalidades, a região indutora da morte celular compreende uma sequência de uma caspase (por exemplo, caspase-9) que possui atividade de proteinase. Em certas modalidades, a região indutora da morte celular compreende o polipeptídeo da caspase-9 humana de comprimento total. Em certas modalidades, a região indutora da morte celular compreende um polipeptídeo da caspase-9 humano truncado (por exemplo, em que o domínio CARD da caspase-9 é eliminado).

[0153].Em certas modalidades, a célula compreende ainda um polinucleotídeo que codifica um polipeptídeo com capacidade de induzir a ativação de células T. Em certas modalidades, o polipeptídeo é uma molécula estimuladora quimérica induzível, por exemplo, como descrito na Publicação n° PCT WO 2015/123527, aqui incorporada a título de referência na sua totalidade. Em certas modalidades, o polipeptídeo compreende uma região de multimerização (por exemplo, dimerização ou oligomerização), em que o polipeptídeo induz a ativação de células T após multimerização.

[0154].Uma região de multimerização presente, por exemplo, em um polipeptídeo com capacidade de induzir morte celular ou um polipeptídeo com

capacidade de induzir a ativação de células T, pode compreender um domínio de ligação ao ligante que multimeriza após ligação a um ligante (por exemplo, um ligante sintético). O ligante pode ter dois ou mais sítios de ligação, em que cada sítio de ligação tem a capacidade de se ligar a um domínio de ligação ao ligante do polipeptídeo quimérico. Em certas modalidades, o ligante tem dois sítios de ligação e é com capacidade de induzir a dimerização do polipeptídeo quimérico. Pode ser utilizada uma variedade de ligantes sintéticos e correspondentes domínios de ligação ao ligante. Por exemplo, um FK506 multimérico (por exemplo, dimérico) pode ser usado para multimerizar uma proteína de ligação FK506 (FKBP; por exemplo, FKBP12 ou uma variante da mesma); uma ciclosporina A multimérica (por exemplo, dimérica) pode ser utilizada para multimerizar um receptor de ciclofilina; um estrogênio multimérico (por exemplo, dimérico) pode ser usado para multimerizar um receptor de estrogênio; um glicocorticoide multimérico (por exemplo, dimérico) pode ser usado para multimerizar um receptor de glicocorticoide; uma tetraciclina multimérica (por exemplo, dimérica) pode ser utilizada para multimerizar um receptor de tetraciclina; uma vitamina D multimérica (por exemplo, dimérica) pode ser utilizada para multimerizar um receptor da vitamina D. O domínio de ligação ao ligante pode ser interno ou externo à membrana celular, dependendo da natureza do construto e da escolha do ligante. Exemplos não limitativos de ligantes e domínios de ligação ao ligante correspondentes são descritos na Patente nº US 9.089.520; Kopytek, SJ, et al., *Chemistry & Biology* 7: 313-321 (2000); Gestwicki, JE, et al., *Combinatorial Chem. & High Throughput Screening* 10: 667-675 (2007); Clackson T *Chem Biol Drug Des* 67: 440-2 (2006); e Schreiber, et al., *Chemical Biology from Small Molecules to*

*Systems Biology and Drug Design* (Wiley, 2007), cujos conteúdos são aqui incorporados a título de referência na sua totalidade.

[0155].Em certas modalidades, o polipeptídeo com capacidade de induzir a morte celular é um polipeptídeo quimérico que compreende um polipeptídeo FKBP12 e um polipeptídeo caspase-9 de comprimento completo ou truncado (por exemplo, caspase-9 humana). Em certas modalidades, o polipeptídeo FKBP12 compreende uma valina na posição 36. Em certas modalidades, o polipeptídeo FKBP12 compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 23. Em certas modalidades, o ligante com capacidade de induzir a multimerização de FKBP12 é AP1903 (Número de Registo CAS: 195514-63-7; Fórmula Molecular: C<sub>78</sub>H<sub>98</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>; Peso Molecular: 1411,65). Em certas modalidades, o ligante é AP20187 ou um análogo AP20187 (por exemplo, AP1510). Em certas modalidades, o polipeptídeo caspase-9 compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 24.

Tabela 6 Sequências de FKBP12 e caspase-9.

SEQ ID NO:	Descrição	Sequência de Aminoácidos
23	FKBP12	GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSS RDRNKPFKFM LGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISP DYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKE
24	caspase-9	GFGDVGALESLRGNADLAYILSM EPCGHCLIIINNVNFCRE SGLRTRTGSNIDCEKLR RRFSSLHFMVEVKGDLTAKKMVL ALLELAQQDHGALDCCVVVILSHGCQASHLQFPGAVYGT DGCPVSVEKIVNIFNGTSCPSLGGKPKLFFIQACGGEQKD HGFEVASTSPEDES PGSNPEPDATPFQEGLRTFDQLDAIS SLPTPSDIFVSYSTFP GFVSWRDPKSGSWYVETLDDIFEQ WAHSEDLQSLLLRVANAVSVKGIYKQMPGCFNLRKCLFF KTS

[0156].Em certas modalidades, o polinucleotídeo que codifica o polipeptídeo com capacidade de induzir a morte celular está operativamente

ligado a uma sequência de controle de transcrição e/ou tradução (por exemplo, um promotor, um potenciador e/ou uma sequência de Kozak). O polinucleotídeo pode ser integrado no genoma da célula hospedeira. Alternativamente, o polinucleotídeo pode ser mantido como um genoma viral não integrante ou como um DNA epissômico. Em certas modalidades, o polinucleotídeo está operativamente ligado à primeira e/ou segundas sequências que codificam um TCR por uma sequência ligante que promove a produção de dois polipeptídeos separados (por exemplo, um local de entrada no ribossoma interno (IRES), um peptídeo de autoclivagem (por exemplo, um peptídeo 2A), ou uma sequência peptídica reconhecida por uma proteinase intracelular ou extracelular). Em certas modalidades, o polinucleotídeo é transcrito e/ou traduzido independentemente da primeira e/ou segunda sequências.

[0157].Em certas modalidades, a célula é fornecida em uma solução. Em certas modalidades, a célula é criopreservada a cerca de ou abaixo de -80 °C (por exemplo, em um tanque de armazenamento de nitrogênio líquido). Os métodos de criopreservação são bem conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito nas Patentes nº US 5.580.714 e .6.740.484, que são aqui incorporadas a título de referência na sua totalidade. A célula criopreservada pode ser recuperada por descongelamento, e qualquer isolamento, purificação, enriquecimento, estimulação e apresentação do TCR, como descrito acima, pode ser realizado antes da criopreservação ou após a recuperação.

#### 5.4. MÉTODOS DE USO

[0158].Em outro aspecto, a presente revelação fornece um método de tratamento de um indivíduo utilizando os TCRs, polinucleotídeos, vetores,

células manipuladas (por exemplo, uma célula que compreende um ácido nucleico heterólogo e/ou recombinante), ou composições farmacêuticas aqui reveladas. Qualquer doença ou distúrbio em um indivíduo que beneficiaria do direcionamento de um TCR para um peptídeo NY-ESO-1 pode ser tratado utilizando os TCRs aqui revelados. Os TCRs, polinucleotídeos, vetores, células manipuladas e composições farmacêuticas aqui descritas são particularmente úteis para induzir imunidade a tumores que apresentam um peptídeo NY-ESO-1 (por exemplo, um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1) e em conformidade, pode ser usado como imunoterapia para indivíduos com câncer positivo para NY-ESO-1. Por exemplo, em certas modalidades, a presente revelação fornece um método de indução de imunidade mediada por células em resposta a um peptídeo NY-ESO-1 em um indivíduo, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um vetor de polinucleotídeo, TCR, célula manipulada ou composição farmacêutica como aqui descrito. Em certas modalidades, a presente revelação fornece um método de tratamento do câncer em um indivíduo, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz do TCR, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica, como aqui revelado.

[0159].Em certas modalidades, o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma célula ou população do mesmo como aqui revelado. Em certas modalidades, a célula é manipulada para exibir constitutivamente um TCR, como aqui revelado, na superfície da célula. Em certas modalidades, a célula é manipulada para exibir condicionalmente um TCR como revelado aqui na superfície da célula em resposta a um evento de

indução. Este evento de indução pode ser um estímulo por um agente exógeno administrado antes, simultaneamente ou após a administração da célula. Adicional ou alternativamente, o evento de indução pode ser um estímulo por uma célula, tecido ou lesão no indivíduo.

[0160].Em certas modalidades, a célula compreende ainda um polinucleotídeo que codifica um polipeptídeo quimérico que compreende uma região de multimerização de ligação ao ligante (por exemplo, dimerização ou oligomerização) e uma região indutora da morte celular, e o método compreende ainda uma etapa de administração de um ligante da região de multimerização. Em certas modalidades, o polipeptídeo quimérico compreende um polipeptídeo FKBP12 e um polipeptídeo caspase-9 (por exemplo, caspase-9 humana), e o método compreende ainda uma etapa de administração de um ligante de FKBP12 (por exemplo, AP1903). Em certas modalidades, o ligante de FKBP12 administrado depois de observar uma indicação de uma melhoria de uma doença (por exemplo, retração de um câncer, redução de um marcador de câncer e/ou melhoria de um sintoma de câncer) ou após identificar um efeito secundário intolerável (por exemplo, um alto nível de uma citocina inflamatória e/ou uma rejeição da célula administrada pelo hospedeiro).

[0161].Como revelado *supra*, as células administradas ao indivíduo podem ser autólogas ou alogênicas. Em certas modalidades, células autólogas são obtidas de um paciente diretamente após um tratamento de câncer. Nesse aspecto, foi observado que após certos tratamentos de câncer, em particular tratamentos com drogas que danificam o sistema imunológico, logo após o tratamento durante o período em que os pacientes normalmente se recuperariam do tratamento, a qualidade das células T obtidas pode ser ótima.

ou melhorado por sua capacidade de expandir *ex vivo*. Do mesmo modo, após a manipulação *ex vivo* utilizando os métodos aqui descritos, essas células podem estar em um estado preferido para enxerto melhorado e expansão *in vivo*. Assim, em certas modalidades, as células são coletadas a partir de sangue, medula óssea, nódulo linfático, timo ou outro tecido ou fluido corporal, ou um produto de aférese, durante esta fase de recuperação. Além disso, em certos aspectos, os regimes de mobilização e condicionamento podem ser usados para criar uma condição em um indivíduo em que o repovoamento, recirculação, regeneração e/ou expansão de tipos de células particulares é favorecido, especialmente durante uma janela de tempo definida após terapia. O agente de mobilização pode ser selecionado do grupo que consiste em heparinoides que interagem com CXCL12, antagonistas de CXCR4, GM-CSF, G-CSF (por exemplo, não modificado, glicosilado ou PEGuilado), IL-2 (por exemplo, não modificado, glicosilado ou PEGuilado). (por exemplo, plerixafor), antagonistas da integrina  $\alpha 4\beta 1$  (por exemplo, BIO5192), ciclofosfamida, 5-fluorouracila, cisplatina, etoposídeo, ifosfamida, citarabina e uma combinação dos mesmos.

[0162].O número de células que são empregadas dependerá de um número de circunstâncias, incluindo, o tempo de vida das células, o protocolo a ser usado (por exemplo, o número de administrações), a capacidade de as células se multiplicarem, a estabilidade do construto recombinante, e similares. Em certas modalidades, as células são aplicadas como uma dispersão, sendo geralmente injetadas no ou próximo do sítio de interesse. As células podem ser administradas em qualquer meio fisiologicamente aceitável.

[0163].Os cânceres que podem ser tratados com os TCRs,

polinucleotídeo, vetor, células manipuladas ou composições farmacêuticas aqui descritas podem ser qualquer tumor que expresse NY-ESO-1. Exemplos de tumores expressando NY-ESO-1 foram revelados, por exemplo, em Jager et al., Supra. Consulte também Chen, et al., Supra, Stockert, et al., J. Exp. Med. 187: 1349 (1998); Wang, et al, J. Immunol 161: 3598-3606 (1998); Jungbluth e outros. Int. J. Câncer 92: 856-860 (2001); Jungbluth, et al, Int. J. Câncer 94: 252-256 (2001); Gnjatic, S. et al (2004) Adv Cancer Res 95: 1-30; WO2004078776; WO2013177247; WO2014160030; e WO2010106431, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade.

[0164].Em certas modalidades, o câncer é câncer linfócito agudo, leucemia mieloide aguda, rabdomióssarcoma alveolar, câncer dos ossos, câncer cerebral, câncer da mama, câncer do ânus, canal anal ou anorreto, câncer do olho, câncer da via biliar intra-hepática, câncer das articulações, câncer do pescoço, vesícula biliar ou pleura, câncer do nariz, cavidade nasal ou ouvido médio, câncer da cavidade oral, câncer da vulva, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, mieloma (por exemplo, câncer mieloide crônico), câncer do cólon, câncer do esôfago, câncer do colo do útero, tumor carcinoide gastrointestinal. Linfoma de Hodgkin, câncer de hipofaringe, câncer renal, câncer de laringe, câncer de pulmão, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de não pequenas células), mesotelioma maligno, melanoma, mieloma múltiplo, câncer de nasofaringe, linfoma não-Hodgkin, câncer de ovário, pancreático câncer, peritônio, omento e mesentério, câncer de faringe, câncer de próstata, câncer retal, câncer renal (por exemplo, carcinoma de células renais (CCR)), câncer gástrico, câncer de intestino delgado, câncer de tecidos moles, câncer de estômago, carcinoma, sarcoma (por exemplo,

sarcoma sinovial, rabdomíossarcoma), câncer testicular, câncer de tireoide, câncer de cabeça e pescoço, câncer de ureter e câncer de bexiga urinária. Em certas modalidades, o câncer é melanoma, câncer da mama, câncer do pulmão, câncer da próstata, câncer da tireoide, câncer dos ovários ou sarcoma sinovial. Em uma modalidade, o câncer é sarcoma sinovial ou lipossarcoma (por exemplo, lipossarcoma de células redondas mixoides). Em certas modalidades, o câncer é selecionado do grupo que consiste em mieloma múltiplo, sarcoma sinovial, lipossarcoma, carcinoma de células renais, câncer do colo do útero e câncer do ovário.

[0165].Em certas modalidades, esses métodos compreendem adicionalmente a administração de um agente terapêutico adicional ao indivíduo. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente quimioterápico, radioterapêutico ou de direcionamento de ponto de verificação. Em certas modalidades, o agente quimioterápico é um agente hipometilante (por exemplo, azacitidina). Em certas modalidades, o agente de direcionamento de ponto de verificação é selecionado do grupo que consiste em um anticorpo antagonista anti-CTLA-4, um anticorpo antagonista anti-PD-L1, um anticorpo antagonista anti-PD-L2, um anticorpo antagonista anti-PD-1, um anticorpo antagonista anti-TIM-3, um anticorpo antagonista anti-LAG-3, um anticorpo antagonista anti-CEACAM1, um anticorpo agonista anti-GITR e um anticorpo agonista anti-OX40.

[0166].Em certas modalidades, é usado um anticorpo anti-PD-1 nos métodos aqui revelados. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é nivolumab, também conhecido como BMS-936558 ou MDX1106, desenvolvido pela Bristol-Myers Squibb. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é o

pembrolizumab, também conhecido como lambrolizumab ou MK-3475, desenvolvido pela Merck & Co. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é o pidilizumab, também conhecido como CT-011, desenvolvido pela CureTech. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é o MEDI0680, também conhecido como AMP-514, desenvolvido pela Medimmune. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é PDR001 desenvolvido pela Novartis Pharmaceuticals. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é o REGN2810 desenvolvido pela Regeneron Pharmaceuticals. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é PF-06801591 desenvolvido pela Pfizer. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é BGB-A317 desenvolvido por BeiGene. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é TSR-042 desenvolvido por AnaptysBio e Tesaro. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-1 é SHR-1210 desenvolvido por Hengrui.

[0167].Outros exemplos não limitativos de anticorpos anti-PD-1 que podem ser usados em métodos de tratamento aqui revelados são revelados nas seguintes patentes e pedidos de patente, que são aqui incorporados a título de referência na sua totalidade para todos os fins: Patente nº US 6.808.710; Patente nº US 7.332.582; Patente nº US 7.488.802; Patente nº US 8.008.449; Patente nº US 8.114.845; Patente nº US 8.168.757; Patente nº US 8.354.509; Patente nº US 8.686.119; Patente nº US 8.735.553; Patente nº US 8.747.847; Patente nº US 8.779.105; Patente nº US 8.927.697; Patente nº US 8.993.731; Patente nº US 9.102.727; Patente nº US 9.205.148; Publicação nº US 2013/0202623 A1; Publicação nº US 2013/0291136 A1; Publicação nº US 2014/0044738 A1; Publicação nº US 2014/0356363 A1; Publicação nº US 2016/0075783 A1; e Publicação nº PCT WO 2013/033091 A1; Publicação nº

PCT WO 2015/036394 A1; Publicação n° PCT WO 2014/179664 A2; Publicação n° PCT WO 2014/209804 A1; Publicação n° PCT WO 2014/206107 A1; Publicação n° PCT WO 2015/058573 A1; Publicação n° PCT WO 2015/085847 A1; Publicação n° PCT WO 2015/200119 A1; Publicação n° PCT WO 2016/015685 A1 e Publicação n° PCT WO 2016/020856 A1.

[0168].Em certas modalidades, é usado um anticorpo anti-PD-L1 nos métodos aqui revelados. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 é o atezolizumab desenvolvido pela Genentech. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 é durvalumab desenvolvido pela AstraZeneca, Celgene e Medimmune. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 é avelumab, também conhecido como MSB0010718C, desenvolvido pela Merck Serono e pela Pfizer. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 é MDX-1105 desenvolvido pela Bristol-Myers Squibb. Em certas modalidades, o anticorpo anti-PD-L1 é AMP-224 desenvolvido por Amplimmune e GSK.

[0169].Exemplos não limitativos de anticorpos anti-PD-L1 que podem ser usados em métodos de tratamento aqui revelados são revelados nas seguintes patentes e pedidos de patente, que são aqui incorporados a título de referência na sua totalidade para todos os fins: Patente n° US 7.943.743; Patente n° US 8.168.179; Patente n° US 8.217.149; Patente n° US 8.552.154; Patente n° US 8.779.108; Patente n° US 8.981.063; Patente n° US 9.175.082; Publicação n° US 2010/0203056 A1; Publicação n° US 2003/0232323 A1; Publicação n° US 2013/0323249 A1; Publicação n° US 2014/0341917 A1; Publicação n° US 2014/0044738 A1; Publicação n° US 2015/0203580 A1; Publicação n° US 2015/0225483 A1; Publicação n° US 2015/0346208 A1; Publicação n° US 2015/0355184 A1; e Publicação n° PCT WO 2014/100079

A1; Publicação n° PCT WO 2014/022758 A1; Publicação n° PCT WO 2014/055897 A2; Publicação n° PCT WO 2015/061668 A1; Publicação n° PCT WO 2015/109124 A1; Publicação n° PCT WO 2015/195163 A1; Publicação n° PCT WO 2016/000619 A1; e publicação n° PCT WO 2016/030350 A1.

[0170].Em certas modalidades, um TCR, célula, ou composição farmacêutica revelada aqui é administrada a um indivíduo em combinação com um composto que tem como alvo uma enzima (ou enzimas) imunomoduladora como IDO (indoleamina-(2,3)-dioxigenase) e/ou TDO (triptofano 2,3-dioxigenase). Em certas modalidades, tal composto é selecionado do grupo que consiste em epacadostat (Incyte Corp; consulte, por exemplo, Publicação n° PCT WO 2010/005958 que está aqui incorporada a título de referência na sua totalidade), F001287 (Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), indoximod (NewLink Genetics) e NLG919 (NewLink Genetics). Em uma modalidade, o composto é epacadostat. Em outra modalidade, o composto é F001287. Em outra modalidade, o composto é indoximod. Em outra modalidade, o composto é NLG919. Em uma modalidade específica, o TCR, a célula ou a composição farmacêutica aqui revelada é administrada a um indivíduo em combinação com um inibidor de IDO para o tratamento do câncer. O inibidor de IDO como aqui descrito para uso no tratamento de câncer está presente em uma forma de dosagem sida de uma composição farmacêutica como um comprimido, uma pílula ou uma cápsula, em que a composição farmacêutica inclui um inibidor de IDO e um excipiente farmacêuticamente aceitável. Como tal, o TCR, célula, ou composição farmacêutica, como aqui descrito, e o inibidor de IDO, como aqui descrito, podem ser administrados separada, sequencial ou concorrentemente, como formas de dosagem separadas. Em uma modalidade, a célula ou

composição farmacêutica é administrada parentericamente e o inibidor de IDO é administrado oralmente. Em modalidades particulares, o inibidor selecionado do grupo que consiste em epacadostat (Incyte Corporation), F001287 (Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb), indoximod (NewLink Genetics) e NLG919 (NewLink Genetics). O Epacadostat foi descrito na Publicação nº PCT WO 2010/005958, que está aqui incorporada a título de referência na sua totalidade para todos os fins. Em uma modalidade, o inibidor é epacadostat. Em outra modalidade, o inibidor é F001287. Em outra modalidade, o inibidor é indoximod. Em outra modalidade, o inibidor é NLG919.

[0171].Em certas modalidades, uma TCR, célula, ou composição farmacêutica revelada aqui é administrada a um indivíduo em combinação com uma vacina. A vacina pode ser, por exemplo, uma vacina de peptídeo, uma vacina de DNA ou uma vacina de RNA. Em certas modalidades, a vacina é uma vacina contra tumor à base de proteína de choque térmico ou uma vacina de patógeno à base de proteína de choque térmico. Em uma modalidade específica, um TCR, uma célula ou uma composição farmacêutica aqui descrita administrada a um indivíduo em combinação com uma vacina contra o tumor baseada na proteína de choque térmico. As proteínas de choque térmico (HSPs) são uma família de proteínas altamente conservadas encontradas em todas as espécies. Sua expressão pode ser poderosamente induzida a níveis muito mais altos como resultado de choque térmico ou outras formas de estresse, incluindo exposição a toxinas, estresse oxidativo ou privação de glicose. Cinco famílias foram classificadas de acordo com o peso molecular: HSP-110, -90, -70, -60 e -28. As HSPs fornecem peptídeos imunogênicos através da via de apresentação cruzada em células apresentadoras de

antígenos (APCs), como macrófagos e células dendríticas (DCs), levando à ativação de células T. As HSPs funcionam como portadores acompanhantes de peptídeos antigênicos associados a tumores, formando complexos capazes de induzir imunidade específica para tumores. Após a liberação das células tumorais moribundas, os complexos de antígeno HSP são absorvidos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), onde os antígenos são processados em peptídeos que se ligam a moléculas MHC de classe I e classe II, levando à ativação de células T CD8+ e CD4+ antitumorais. A imunidade provocada pelos complexos de HSP derivados de preparações de tumor é especificamente dirigida contra o repertório de peptídeo antigênico único expresso pelo câncer de cada indivíduo.

[0172].Um complexo de peptídeo de proteína de choque térmico (HSPPC) é um complexo de peptídeo de proteína que consiste em uma proteína de choque térmico não covalentemente complexada com peptídeos antigênicos. Os HSPPCs provocam respostas imunes inatas e adaptativas. Em uma modalidade específica, o peptídeo (ou peptídeos) antigênico apresenta antigenicidade para o câncer a ser tratado. As HSPPCs são eficientemente apreendidas por APCs via receptores de membrana (principalmente CD91) ou por ligação a receptores Toll-like. A internalização de HSPPC resulta em maturação funcional das APCs com produção de quimiocinas e citocinas, levando à ativação de células NK (natural killer cells), monócitos e respostas imunes mediadas por Th1 e Th-2. Em certas modalidades, as HSPPCs utilizadas nos métodos aqui descritos compreendem uma ou mais proteínas de choque térmico da família hsp60, hsp70 ou hsp90 de proteínas de estresse complexadas com peptídeos antigênicos. Em certas modalidades, as HSPPCs

compreendem hsc70, hsp70, hsp90, hsp110, grp170, gp96, calreticulina ou combinações de duas ou mais das mesmas.

[0173].Em uma modalidade específica, o complexo do peptídeo da proteína de choque térmico (HSPPC) compreende proteínas de choque térmico recombinantes (por exemplo, hsp70 ou hsc70) ou um seu domínio de ligação ao peptídeo complexado com peptídeos antigênicos recombinantes. As proteínas de choque térmico recombinantes podem ser produzidas por tecnologia de DNA recombinante, por exemplo, utilizando a sequência hsc70 humana como descrito em Dworniczak e Mirault, *Nucleic Acids Res.* 15: 5181-5197 (1987) e nº de acesso ao GenBank P11142 e/ou Y00371, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Em certas modalidades, as sequências de Hsp70 são como descritas em Hunt e Morimoto *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (19), 6455-6459 (1985) e nº de acesso GenBank P0DMV8 e/ou M11717, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Peptídeos antigênicos também podem ser preparados por métodos de DNA recombinante conhecidos na técnica.

[0174].Em certas modalidades, os peptídeos antigênicos compreendem um aminoácido modificado. Em certas modalidades, o aminoácido modificado compreende uma modificação pós-traducional. Em certas modalidades, o aminoácido modificado compreende um mimético de uma modificação pós-traducional. Em certas modalidades, o aminoácido modificado é um Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys ou His que foi fosforilado em uma cadeia lateral de hidroxilo ou amina. Em certas modalidades, o aminoácido modificado é um mimético de um aminoácido Tyr, Ser, Thr, Arg, Lys ou His que foi fosforilado em uma cadeia lateral de hidroxila ou amina.

[0175].Em uma modalidade específica, um TCR, célula ou composição farmacêutica aqui revelada é administrado a um indivíduo em combinação com um complexo de peptídeo proteico de choque térmico (HSPPC), por exemplo, complexo peptídeo da proteína de choque térmico-96 (HSPPC-96), para tratar câncer. A HSPPC-96 compreende uma proteína de choque térmico (Hsp) de 96 kDa, gp96, complexada com peptídeos antigênicos. A HSPPC-96 é uma imunoterapia de câncer fabricada do tumor de um indivíduo e contém a “impressão digital” antigênica do câncer. Em certas modalidades, esta impressão digital contém antígenos únicos que estão presentes apenas nas células cancerosas específicas desse indivíduo e a injeção da vacina destina-se a estimular o sistema imune do indivíduo a reconhecer e atacar quaisquer células com a impressão digital específica do câncer.

[0176].Em certas modalidades, o HSPPC, por exemplo, HSPPC-96, é produzido a partir do tecido tumoral de um indivíduo. Em uma modalidade específica, o HSPPC (por exemplo, HSPPC-96) é produzido a partir de um tumor do tipo de câncer ou metástase do mesmo sendo tratado. Em uma outra modalidade específica, o HSPPC (por exemplo, HSPPC-96) é autólogo para o indivíduo a ser tratado. Em certas modalidades, o tecido tumoral é tecido tumoral não necrótico. Em certas modalidades, pelo menos 1 grama (por exemplo, pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5, pelo menos 6, pelo menos 7, pelo menos 8, pelo menos 9, ou pelo menos 10 gramas) de tecido tumoral não necrótico é usado para produzir um regime de vacina. Em certas modalidades, após a ressecção cirúrgica, o tecido tumoral não necrótico é congelado antes da utilização na preparação da vacina. Em algumas modalidades, a HSPPC, por exemplo, HSPPC-96, é

isolada do tecido tumoral por técnicas de purificação, filtrada e preparada para uma vacina injetável. Em certas modalidades, um indivíduo é administrado 6-12 doses do HSPPC, por exemplo, HSPPC-96. Em tais modalidades, as doses de HSPPC, por exemplo, HSPPC-96, podem ser administradas semanalmente durante as primeiras 4 doses e depois quinzenalmente para as 2-8 doses adicionais.

[0177].Outros exemplos de HSPPCs que podem ser usados de acordo com os métodos aqui descritos são revelados nas seguintes patentes e pedidos de patente, que são aqui incorporados a título de referência na sua totalidade, nas Patentes nº US 6.391.306, 6.383.492, 6.403.095, 6.410.026, 6.436.404, 6.447.780, 6.447.781 e 6.610.659.

[0178].Em certas modalidades, um TCR, célula, ou composição farmacêutica revelada aqui é administrada a um indivíduo em combinação com um adjuvante. Vários adjuvantes podem ser usados dependendo do contexto do tratamento. Exemplos não limitativos de adjuvantes apropriados incluem, sem limitação, Adjuvante de Freund Completo (CFA), Adjuvante Incompleto de Freund (IFA), montanida ISA (adjuvante Seppic incompleto), o sistema adjuvante de Ribi (RAS), Titer Max, peptídeos de muramila, Formulação de Adjuvante Syntex (SAF), alumínio (hidróxido de alumínio e/ou fosfato de alumínio), adjuvantes de sal de alumínio, adjuvantes Gerbu®, antígeno absorvido de nitrocelulose, antígeno encapsulado ou retido, A 3-O-acilado monofosforil-lipídico (3 D-MPL), oligonucleotídeos imunoestimulantes, ligantes toll-like (TLR), ligantes de lectina de ligação a manana (MBL), agonistas de STING, complexos imunoestimulantes como saponinas, Quil A, QS-21, QS-7, ISCOMATRIX e outros. Outros adjuvantes incluem oligonucleotídeos CpG e

moléculas de RNA de cadeia dupla, como poli (A) e poli (U). Combinações dos adjuvantes acima podem também ser usadas. Consulte, por exemplo, as patentes nº US 6.645.495; 7.029.678; e 7. 858.589, todos as quais são aqui incorporadas a título de referência na sua totalidade. Em uma modalidade, o adjuvante aqui usado é QS-21 STIMULON.

[0179].Em certas modalidades, um TCR, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica aqui descrita administrada a um indivíduo em combinação com um agente de condicionamento de microambiente tumoral (TME). Em certas modalidades, o agente condicionador de TME é uma citocina (por exemplo, interleucina-2, interferon- $\alpha$ , interferon- $\beta$ , interferon- $\gamma$ , membro da superfamília do fator de necrose tumoral 14 (TNFSF14)). Em certas modalidades, a citocina é uma quimiocina (por exemplo, (motivo CC), ligante 21 (CCL21) e quimiocina 10 (CXCL10) do motivo CXC). Em certas modalidades, o agente condicionador de TME é um agonista de um receptor de reconhecimento de padrões (PRR). Em certas modalidades, o agonista é um agonista sintético de TLR9 (por exemplo, CpG). Em certas modalidades, o agonista é um agonista sintético de STING (por exemplo, cGAMP).

[0180].O TCR, o polinucleotídeo, o vetor, a célula manipulada ou a composição farmacêutica e o agente terapêutico adicional (por exemplo, agente quimioterápico, radioterápico, direcionador de ponto de verificação, inibidor IDO, vacina, adjuvante e/ou agente condicionador TME) podem ser administrados separadamente, sequencialmente ou concorrentemente como formas de dosagem separadas. Em uma modalidade, o TCR, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica é administrado

parentericamente e um inibidor de IDO é administrado oralmente.

[0181].Um TCR, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica aqui descrita pode ser entregue a um indivíduo por uma variedade de vias. Estas incluem, mas não se limitam às vias parentérica, intranasal, intratraqueal, oral, intradérmica, tópica, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intravenosa, intratumoral, conjuntival, intratecal e subcutânea. A administração pulmonar também pode ser utilizada, por exemplo, pela utilização de um inalador ou nebulizador, e formulação com um agente de aerossolização para utilização como pulverizador. Em certas modalidades, o TCR, o polinucleotídeo, o vetor, a célula manipulada ou a composição farmacêutica aqui descrita é administrada por via intravenosa. Em certas modalidades, o TCR, o polinucleotídeo, o vetor, a célula manipulada ou a composição farmacêutica aqui descrita são administrados por via subcutânea. Em certas modalidades, o TCR, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada, ou composição farmacêutica aqui descrita é entregue intratumoralmente. Em certas modalidades, o TCR, o polinucleotídeo, o vetor, a célula manipulada ou a composição farmacêutica aqui descrita é administrada em um gânglio linfático que drena o tumor.

[0182].A quantidade de TCR, polinucleotídeo, vetor, célula manipulada ou composição farmacêutica que será eficaz no tratamento e/ou prevenção de uma condição dependerá da natureza da doença e pode ser determinada por técnicas clínicas padrão.

[0183].A dose precisa a ser empregada em uma composição dependerá também da via de administração e da gravidade da infecção ou doença causada por ela, e deve ser decidida de acordo com o julgamento do

praticante e as circunstâncias de cada indivíduo. Por exemplo, as doses eficazes também podem variar dependendo dos meios de administração, do sítio alvo, do estado fisiológico do paciente (incluindo idade, peso corporal e saúde), se o paciente é humano ou animal, outros medicamentos administrados ou se o tratamento é profilático ou terapêutico. Normalmente, o paciente é um humano, mas mamíferos não humanos, incluindo mamíferos transgênicos, também podem ser tratados. As dosagens de tratamento são otimamente tituladas para otimizar a segurança e a eficácia.

[0184].Um TCR descrito aqui também pode estar usava para ensaio os níveis de um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 e/ou o número de células apresentando um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 em uma amostra biológica usando clássico imunohistológico métodos conhecido para Essa do habilidade em a arte, incluindo imunoenaios tal Enquanto o enzima ligado imunossorvente ensaio (ELISA), imunoprecipitação, ou Western blotting. Marcadores de ensaio de TCR adequados são conhecidos na técnica e incluem marcadores enzimáticos, como glucose oxidase; radioisótopos, como iodo ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{121}\text{I}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ), enxofre ( $^{35}\text{S}$ ), trio ( $^3\text{H}$ ), índio ( $^{121}\text{A}$ ), e tecnécio ( $^{\text{Tc}}99$ ); marcadores luminescentes, como luminol; e marcadores fluorescentes, como fluoresceína e rodamina e biotina. Tais marcadores podem ser utilizados para marcar um TCR aqui descrito. Alternativamente, uma molécula que reconhece um TCR aqui descrito pode ser marcada e utilizada em combinação com um TCR aqui descrito para detectar um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 e/ou o número de células exibindo um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 em uma amostra

biológica.

[0185].O ensaio para os níveis de um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 destina-se a incluir qualitativamente ou medição quantitativa ou estimando a nível de um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 em um primeira amostra biológica ou diretamente (por exemplo, pela determinação ou estimativa do nível de proteína absoluta) ou relativamente (por exemplo, pela comparação à nível de proteína associado à doença em uma segunda biológica amostra). O nível de um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 na primeira amostra biológica pode ser medido ou estimado e comparado com um nível padrão, em que o padrão é retirado de uma segunda amostra biológica obtida de indivíduo que não tem a doença ou é determinado por níveis médios de uma população do indivíduos que não têm a doença. Como será estimado na técnica, uma vez que o nível “padrão” é conhecido, isso posso ser usado repetidamente como um padrão para comparação.

[0186].Como usado aqui, o termo “amostra biológica” se refere a qualquer amostra biológica obtida de um indivíduo, linha celular, tecido ou de outros fonte de células potencialmente exibindo um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1. Métodos para obtenção lenço de papel biópsias e corpo fluidos de animais (por exemplo, seres humanos) são bem conhecidos na técnica. Amostras biológicas incluem células sanguíneas mononucleares periféricas.

[0187].Um TCR aqui descrito pode ser usado para aplicações de prognóstico, diagnóstico, monitoramento e varredura, incluindo aplicações *in vitro* e *in vivo* bem conhecidas e padrão para o versado na técnica e com base

na presente descrição. Ensaios de prognóstico, diagnóstico, monitoramento e de varredura e kits para avaliação *in vitro* e avaliação do estado do sistema imune e/ou resposta imune podem ser usados para prever, diagnosticar e monitorar avaliar amostras de pacientes incluindo aquelas que se sabe ter ou suspeita de ter um distúrbio associado a células exibindo um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 (por exemplo, um câncer NY-ESO-1-positivo). As aplicações *in vivo* incluem terapia celular dirigida e modulação do sistema imune e imageamento por rádio de uma célula, tecido ou órgão exibindo um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 (por exemplo, um câncer NY-ESO-1-positivo).

[0188].Em uma modalidade, um TCR aqui descrito pode ser usado para detectar um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 e/ou o número de células que apresentam um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 em imuno-histoquímica de amostras de biópsia. Um TCR descrito aqui pode conter um marcador detectável ou funcional. Quando são usados marcadores de fluorescência, pode utilizar-se a microscopia atualmente disponível e a análise de classificação de células ativadas por fluorescência (FACS) ou uma combinação de ambos os métodos conhecidos na técnica para identificar e quantificar os membros de ligação específicos. Um TCR aqui descrito pode conter um marcador de fluorescência. Os marcadores de fluorescência exemplificativos incluem, por exemplo, sondas reativas e conjugadas, por exemplo, aminocumarina, fluoresceína e vermelho do Texas, corantes Alexa Fluor, corantes Cy e corantes DyLight. Um TCR descritos aqui podem transportar um marcador radioativo, como os isótopos  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{58}\text{Co}$ ,  $^{59}\text{Fe}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{117}\text{Lu}$ ,  $^{121}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,

$^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{213}\text{Bi}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  e  $^{186}\text{Re}$ . Quando são usados marcadores radioativos, podem ser usados procedimentos de contagem atualmente conhecidos na técnica para identificar e quantificar a ligação específica do TCR a um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1. No caso em que o marcador é uma enzima, a detecção pode ser realizada por qualquer uma das técnicas colorimétricas, espectrofotométricas, fluorospotofotométricas, amperométricas ou gasométricas utilizadas no presente, como é conhecido na técnica. Isto pode ser conseguido colocando em contato uma amostra ou uma amostra de controle com um TCR aqui descrito sob condições que permitem a formação de um complexo entre o TCR e o complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1. Quaisquer complexos formados entre o TCR e o complexo peptídeo-MHC são detectados e comparados na amostra e no controle. À luz da ligação específica dos TCRs aqui descritos para um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1, os TCRs podem ser usados para detectar células que apresentam um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1. O TCR aqui descrito também pode ser usado para purificar um tal complexo ou célula através de purificação por imunoafinidade. Também está incluído aqui um sistema de ensaio que pode ser preparado na forma de um kit de teste para análise semiquantitativa ou quantitativa da extensão da presença de, por exemplo, um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1, ou um complexo que compreende o complexo peptídeo-MHC. O sistema ou kit de teste pode compreender um componente marcado, por exemplo, um TCR marcado, e um ou mais reagentes imunoquímicos adicionais.

### 5.5. POLINUCLEOTÍDEOS, VETORES E MÉTODOS DE PRODUÇÃO DE TCRs

[0189].Em outro aspecto, são aqui fornecidos polinucleotídeos que compreende uma sequência nucleotídica que codifica um TCR aqui descrito (por exemplo, cadeia  $\alpha$ , cadeia  $\beta$ , domínio  $V\alpha$  e/ou domínio  $V\beta$ ) que se liga a um peptídeo NY-ESO-1 e vetores, por exemplo vetores que compreende tais polinucleotídeos para expressão recombinante em células hospedeiras (por exemplo, células de *E. coli* e de mamífero). São aqui fornecidos polinucleotídeos que compreende sequências nucleotídicas que codificam uma cadeia  $\alpha$  e/ou cadeia  $\beta$  de qualquer dos TCRs aqui fornecidos, bem como vetores que compreendem tais sequências polinucleotídicas, por exemplo, vetores de expressão para a sua expressão eficiente em células hospedeiras, por exemplo, células de mamífero.

[0190].Como aqui usado, um polinucleotídeo ou molécula de ácido nucleico “isolado” é uma que é separada de outras moléculas de ácido nucleico que estão presentes na fonte natural (por exemplo, em um camundongo ou em um ser humano) da molécula de ácido nucleico. Além disso, uma molécula de ácido nucleico “isolada”, como uma molécula de cDNA, pode estar substancialmente isenta de outro material celular, ou meio de cultura quando produzida por técnicas recombinantes, ou substancialmente isenta de precursores químicos ou outros químicos quando quimicamente sintetizada. Por exemplo, a linguagem “substancialmente livre” inclui preparações de polinucleotídeos ou moléculas de ácido nucleico com menos de cerca de 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0,5% ou 0,1% (em particular menos de cerca de 10%) de outro material, por exemplo, material celular, meio de cultura, outras moléculas de ácido nucleico, precursores químicos e/ou outros produtos químicos. Em

uma modalidade específica, uma molécula (ou moléculas) de ácido nucleico que codifica um TCR aqui descrito é isolada ou purificada.

[0191].Em um aspecto particular, são aqui fornecidos polinucleotídeos que compreende sequências nucleotídicas codificando TCRs que se ligam ao mesmo epítipo de um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 como os TCRs descritos acima. Em certas modalidades, o peptídeo está em complexo com um MHC como descrito *supra* (por exemplo, HLA-A\*0201). Em certas modalidades, o TCR compreende sequências que não existem naturalmente dentro do repertório da linha germinativa de TCR de um animal ou mamífero (por exemplo, humano) *in vivo*. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende sequências que não existem naturalmente dentro do repertório da linha germinativa de DNA que codifica TCR de um animal ou mamífero (por exemplo, humano) *in vivo*.

[0192].Em certos aspectos, são aqui fornecidos polinucleotídeos que compreende uma sequência nucleotídica codificando a cadeia  $\alpha$  e/ou cadeia de um TCR aqui descrito. Os polinucleotídeos podem compreender sequências nucleotídicas que codificam uma cadeia  $\alpha$  que compreende as FRs de cadeia  $\alpha$  e CDRs de TCRs aqui descritos (consulte, por exemplo, Tabela 1) ou sequências nucleotídicas que codificam uma cadeia  $\beta$  que compreende FRs e CDRs de TCRs descritos aqui (consulte, por exemplo, Tabela 1).

[0193].Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica uma cadeia  $\alpha$  e um segundo ácido nucleico que codifica uma cadeia  $\beta$  de um TCR aqui descrito. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica um  $V\alpha$  e um segundo ácido nucleico que

codifica uma V $\beta$  de um TCR aqui descrito. Em certas modalidades, a primeira e segunda sequências de ácidos nucleicos estão no quadro. A primeira sequência de ácidos nucleicos pode ser 5' ou 3' da segunda sequência de ácido nucleico. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende ainda uma terceira sequência de ácidos nucleicos que codifica um ligante peptídico entre a primeira e a segunda sequências de ácidos nucleicos, em que a primeira, segunda e terceira sequências de ácidos nucleicos estão enquadradas. O ligante pode compreender qualquer sítio de clivagem proteolítica. Sítios de clivagem proteolítica exemplificativos incluem, sem limitação, sítios de clivagem de Furina, sítios de clivagem de 2A (selecionados de qualquer uma das sequências da Tabela 7) ou combinações dos mesmos. Em certas modalidades, o ligante compreende um sítio de clivagem da Furina (por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132) e um sítio de clivagem de 2A (por exemplo, que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134).

[0194].Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende de 5' para 3': a primeira, terceira e segunda sequências de ácidos nucleicos, em que a terceira sequência de ácidos nucleicos codifica de N-terminal para C-terminal um sítio de clivagem de furina e um sítio de clivagem de 2A. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende 5' a 3': a segunda, terceira e primeira sequências de ácidos nucleicos, em que a terceira sequência de ácidos nucleicos codifica do terminal N para o terminal C um sítio de clivagem de furina e um elemento 2A. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende de 5' a 3': a primeira, terceira e segunda sequências de ácidos nucleicos, em que a terceira sequência de ácidos nucleicos codifica um sítio de

clivagem de 2A. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende de 5' para 3': a segunda, terceira e primeira sequências de ácidos nucleicos, em que a terceira sequência de ácidos nucleicos codifica um elemento 2A. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende de 5' a 3': o primeiro, terceiro e segundo ácidos nucleicos, em que a terceira sequência de ácidos nucleicos codifica um sítio de clivagem da Furina. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende de 5' para 3': a segunda, terceira e primeira sequências de ácidos nucleicos, em que a terceira sequência de ácidos nucleicos codifica um sítio de clivagem da Furina. Em certas modalidades, o polinucleotídeo codifica qualquer uma das sequências de aminoácidos fornecidas na Tabela 8. O sítio de clivagem de furina geralmente tem uma sequência de consenso de RX 1 X 2 R, em que X 1 pode ser qualquer aminoácido, e X 2 representa K ou R (SEQ ID NO: 29). Em certas modalidades, X 1 é K ou R. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da furina tem uma sequência de RAKR (SEQ ID NO: 30). Em certas modalidades, o sítio de clivagem da furina tem uma sequência de consenso de RX 1 X 2 RS (SEQ ID NO: 131), em que X 1 pode ser qualquer aminoácido e X 2 é K ou R. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da furina tem uma sequência de RAKRS (SEQ ID NO: 132). Em certas modalidades, o sítio de clivagem da furina tem uma sequência de consenso de RX 1 X 2 RS (SEQ ID NO: 133), em que X 1 é K ou R, e X 2 é K ou R. Em certas modalidades, o sítio de clivagem da furina é clivado após o segundo resíduo de arginina. O sítio de clivagem 2A compreende geralmente uma sequência de consenso de X 1 X 2 EX 3 NPGP, em que X é um D ou L, X2 é V ou I, e X3 é qualquer aminoácido (SEQ ID NO: 32). Em certas modalidades, o sítio de clivagem 2A é clivado entre o resíduo de

prolina C-terminal e o resíduo de glicina anterior. Em certas modalidades, o sítio de clivagem de 2A compreende uma sequência de aminoácidos selecionada a partir das SEQ ID NO: 33-38, 130 e 134-140 (Tabela 7). Em certas modalidades, o sítio de clivagem de 2A é um sítio de clivagem de teschovirus-1 2A (P2A) porcino tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33. Em certas modalidades, o sítio de clivagem 2A é um sítio de clivagem de teschovirus-1 2A (P2A) porcino tendo a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 134. Em certas modalidades, o polinucleotídeo compreende uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a SEQ ID NO: 28.

Tabela 7 Sítios de clivagem 2A exemplificadores.

SEQ ID NO:	Descrição	Sequência de Aminoácidos
33	teschovirus-1 2A porcino (P2A)	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
34	peptídeo 2A de vírus thosea-asigna (T2A)	EGRGSLTTCGDVEENPGP
35	peptídeo 2A de vírus re renite A equina (E2A)	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
36	peptídeo 2A de vírus da doença do pé e boca (F2A)	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
37	peptídeo 2A de vírus da pliedrose citoplásmica (BmCPV 2A)	DVFRSNDLLKLCGDIESNPGP
38	Vírus flacherie de peptídeo 2A de <i>B. mori</i> (BmIFV 2A)	TLTRAKIEDELIRAGIESNPGP
130	Peptídeo P2A-T2A duplo	ATNFSLLKQAGDVEENPGPEGRG SLLTCGDVEENPGP
134	teschovirus-1 2A porcino (P2A)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
135	peptídeo 2A de vírus de <i>Thosea asigna</i> (T2A)	GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP
136	peptídeo 2A de vírus da renite A equina (E2A)	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
137	peptídeo 2A de vírus da doença do pé e boca (F2A)	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNP GP
138	peptídeo 2A de vírus da pliedrose citoplasmática (BmCPV 2A)	GSGDVFRSNDLLKLCGDIESNP GP
139	Vírus flacherie de peptídeo 2A de <i>B. mori</i> (BmIFV 2A)	GSGTLTRAKIEDELIRAGIESNPGP
140	Peptídeo P2A-T2A duplo	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPG

SEQ ID NO:	Descrição	Sequência de Aminoácidos
		SGEGRGSLTCDVEENPGP

**Tabela 8 Proteínas de fusão de TCR exemplificativas**

Forma to de Fusão de TCR Exem pli- ficado r	SEQ ID NO. Exemplificadora para cada Formato, com (+) ou sem (-) otimização de sequência líder N-terminal															
	TCR 18168		TCR 0002		TCR 0014		TCR 0018		TCR 0022		TCR 0028		TCR 0038		TCR 0070	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
alfa-Furina-2A-beta	28	N/A	158	N/A	176	N/A	194	N/A	212	N/A	230	N/A	248	N/A	416	N/A
alfa-Furina-2A-beta-GS	141	N/A	159	N/A	177	N/A	N/A	N/A								
alfa-2A-beta	142	N/A	160	N/A	178	N/A	196	N/A	214	N/A	232	N/A	250	N/A	417	N/A
alfa-2A-beta-GS	143	N/A	161	N/A	179	N/A	N/A	N/A								
beta-Furina-2A-alpha	146	152	164	170	182	188	200	206	218	224	236	242	254	260	418	420
beta-Furina-2A-alfa-GS	147	153	165	171	183	189	N/A	N/A								
beta-2A-alpha	148	154	166	172	184	190	202	208	220	226	238	244	256	262	419	421
beta-2A-alfa-GS	149	155	167	173	185	191	N/A	N/A								

[0195]. Também são aqui fornecidos polinucleotídeos que codificam um TCR aqui descrito que são otimizados, por exemplo, por otimização de códons/RNA, substituição por sequências sinalizadoras heterólogas e eliminação de elementos de instabilidade de mRNA. Os métodos para gerar ácidos nucleicos otimizados que codificam um TCR (por exemplo, cadeia  $\alpha$ , cadeia  $\beta$ , domínio V $\alpha$  e/ou domínio V $\beta$ ) para expressão recombinante através da introdução de alterações no códon e/ou eliminação de regiões inibitórias no mRNA podem ser realizados adaptando-se métodos de otimização descritos, por exemplo, nas Patentes nº US 5.965.726; 6.174.666; 6.291.664; 6.414.132; e 6.794.498, em conformidade. Por exemplo, potenciais sítios de splice e elementos de instabilidade (por exemplo, elementos ricos em A/T ou A/U) dentro do RNA podem ser mutados sem alterar os aminoácidos codificados pelas sequências de ácidos nucleicos para aumentar a estabilidade do RNA para expressão recombinante. As alterações utilizam a degenerescência do código genético, por exemplo, usando um códon alternativo para um aminoácido idêntico. Em algumas modalidades, pode ser desejável alterar um ou mais códons para codificar uma mutação conservativa, por exemplo, um aminoácido semelhante com estrutura e propriedades químicas semelhantes e/ou função como o aminoácido original. Tais métodos podem aumentar a expressão de um TCR em pelo menos 1 vez, 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 40 vezes, 50 vezes, 60 vezes, 70 vezes, 80 vezes, 90 vezes, ou 100 vezes ou mais relativo à expressão de um TCR codificado por polinucleotídeos que não foram otimizados.

[0196]. Em certas modalidades, uma sequência polinucleotídica otimizada que codifica um TCR aqui descrito (por exemplo, cadeia  $\alpha$ , cadeia  $\beta$ ,

domínio V $\alpha$  e/ou domínio V $\beta$ ) pode hibridizar a um polinucleotídeo anti-senso (por exemplo, complementar) de uma sequência polinucleotídica não otimizada que codifica um TCR descrito aqui (por exemplo, cadeia  $\alpha$ , cadeia  $\beta$ , domínio V $\alpha$  e/ou domínio V $\beta$ ). Em modalidades específicas, uma sequência nucleotídica otimizada que codifica um TCR aqui descrito em condições de rigor elevado para polinucleotídeo anti-senso de uma sequência polinucleotídica não otimizada que codifica um TCR aqui descrito. Em uma modalidade específica, uma sequência nucleotídica otimizada que codifica um TCR aqui descrito hibridiza em condições de hibridização de estringência de alta, intermediária ou inferior a um polinucleotídeo anti-senso de uma sequência nucleotídica não otimizada que codifica um TCR aqui descrito. A informação relativa às condições de hibridização foi descrita, consulte, por exemplo, a publicação do pedido de patente nº US 2005/0048549 (por exemplo, parágrafos 72-73), que está aqui incorporada a título de referência.

[0197].Os polinucleotídeos podem ser obtidos e a sequência nucleotídica dos polinucleotídeos determinada por qualquer método conhecido na técnica. Sequências de nucleotídeos que codificam TCRs aqui descritos, por exemplo, TCRs descritos nas Tabelas 1-4, e versões modificadas desses TCRs podem ser determinadas usando métodos bem conhecidos na técnica, isto é, códon de nucleotídeos conhecidos para codificar aminoácidos particulares são montados de modo a um ácido nucleico que codifica o TCR. Tal polinucleotídeo que codifica o TCR pode ser montado de oligonucleotídeos quimicamente sintetizados (por exemplo, como descrito em Kutmeier G et al., (1994), *BioTechniques* 17: 242-6), que envolve, resumidamente, a síntese de oligonucleotídeos sobrepostos contendo porções da sequência que codifica o

TCR, recozimento e ligação desses oligonucleotídeos e, depois, amplificação dos oligonucleotídeos ligados por PCR.

[0198].Alternativamente, um polinucleotídeo que codifica um TCR aqui descrito pode ser gerado a partir de ácido nucleico a partir de uma fonte adequada (por exemplo, um linfócito T) utilizando métodos bem conhecidos na técnica (por exemplo, PCR e outros métodos de clonagem molecular). Por exemplo, a amplificação por PCR utilizando iniciadores sintéticos hibridizáveis com as extremidades 3' e 5' de uma sequência conhecida pode ser realizada utilizando DNA genético obtido de células T expressando o TCR de interesse. Tais métodos de amplificação por PCR podem ser usados para obter ácidos nucleicos que compreendem a sequência que codifica a cadeia  $\alpha$  e/ou cadeia  $\beta$  de um TCR. Tais métodos de amplificação por PCR podem ser usados para obter ácidos nucleicos que compreende a sequência que codifica o domínio  $V\alpha$  e/ou o domínio  $V\beta$  de um TCR. Os ácidos nucleicos amplificados podem ser clonados em vetores para expressão em células hospedeiras e para posterior clonagem, por exemplo, para gerar TCRs quiméricos e humanizados.

[0199].Se um clone contendo um ácido nucleico que codifica um TCR particular não estiver disponível, mas a sequência da molécula de TCR for conhecida, um ácido nucleico que codifica o TCR pode ser quimicamente sintetizado ou obtido de uma fonte adequada (por exemplo, uma biblioteca de cDNA de TCR ou Biblioteca de cDNA gerada de, ou ácido nucleico, por exemplo, poli A + RNA, isolado de qualquer tecido ou células expressando o TCR, como linfócitos T selecionados para expressar um TCR aqui descrito) por amplificação por PCR utilizando iniciadores sintéticos hibridizáveis com as extremidades 3' e 5' da sequência ou por clonagem utilizando uma sonda

oligonucleotídica específica para a sequência genica particular para identificar, por exemplo, um clone de cDNA de uma biblioteca de cDNA que codifica os TCRs. Os ácidos nucleicos amplificados gerados por PCR podem então ser clonados em vetores de clonagem replicáveis utilizando qualquer método bem conhecido na técnica.

[0200].O DNA que codifica os TCRs aqui descritos pode ser prontamente isolado e sequenciado utilizando procedimentos convencionais, por exemplo, utilizando sondas oligonucleotídicas que têm a capacidade de se ligar especificamente a genes que codificam a cadeia  $\alpha$  e/ou cadeia  $\beta$  do TCR. Os linfócitos T podem servir como fonte desse DNA. Uma vez isolado, o DNA pode ser colocado em vetores de expressão, que são então transfectados em células hospedeiras, como as células de *E. coli*, células de COS símio, células de ovário de hamster chinês (CHO) (por exemplo, células CHO do CHO GS System™ (Lonza)), ou células de mieloma que de outro modo não produzem proteína TCR, para obter a síntese de TCRs nas células hospedeiras recombinantes.

[0201].Para gerar TCRs completos, iniciadores de PCR incluindo sequências nucleotídicas  $V\alpha$  ou  $V\beta$ , um sítio de restrição e uma sequência flanqueadora para proteger o sítio de restrição podem ser usados para amplificar as sequências  $V\alpha$  ou  $V\beta$  em clones, por exemplo, clones de sequências de nucleotídeos  $V\alpha$  ou  $V\beta$  individuais ou clones de TCR de cadeia única contendo regiões variáveis de TCRs ligados por um ligante flexível. Utilizando técnicas de clonagem conhecidas dos versados na técnica, os domínios  $V\alpha$  amplificados por PCR podem ser clonados em vetores que expressam uma região constante da cadeia  $\alpha$ , e os domínios  $V\beta$  amplificados

por PCR podem ser clonados em vetores que expressam uma região constante da cadeia  $\beta$ . Em certas modalidades, os vetores para expressar os domínios  $V\alpha$  ou  $V\beta$  compreendem um promotor de EF-1 $\alpha$ , um sinal de secreção, um sítio de clonagem para a região variável, domínios constantes e um marcador de seleção, como neomicina. Os vetores da cadeia  $\alpha$  e da cadeia  $\beta$  são, então, co-transfectados em linhas celulares, simultânea ou sequencialmente, para gerar linhas celulares estáveis ou transitórias que expressam TCRs completos com o uso de técnicas conhecidas dos versados na técnica. Os domínios  $V\alpha$  ou  $V\beta$  também podem ser clonados em um vetor que expresse as regiões constantes necessárias. O vetor é, então, transfectado em linhas celulares para gerar linhas celulares estáveis ou transientes que expressam TCRs completos utilizando técnicas conhecidas dos versados na técnica.

[0202].O DNA também pode ser modificado, por exemplo, substituindo a sequência de codificação pelos domínios constantes da cadeia  $\alpha$  e da cadeia  $\beta$  no lugar das sequências murinas, ou por ligação covalente sequência de codificação do TCR na totalidade ou parte da sequência de codificação para um polipeptídeo não-TCR.

[0203].São também fornecidos polinucleotídeos que hibridizam sob condições de hibridização de estringência elevada, intermédia ou baixa a polinucleotídeos que codificam um TCR aqui descrito. Em modalidades específicas, os polinucleotídeos aqui descritos hibridizam sob condições de hibridização de rigorosidade alta, intermediária ou baixa a polinucleotídeos que codificam um domínio  $V\alpha$  e/ou domínio  $V\beta$  são aqui fornecidos.

[0204].As condições de hibridização foram descritas na técnica e são conhecidas de um versado na técnica. Por exemplo, a hibridização em

condições rigorosas pode envolver a hibridização com DNA ligado ao filtro em 6x cloreto de sódio/citrato de sódio (SSC) a cerca de 45 °C seguido de uma ou mais lavagens em 0,2xSSC/SDS a 0,1% a cerca de 50-65 °C; a hibridização sob condições altamente rigorosas pode envolver hibridização com ácido nucleico ligado a filtro em 6xSSC a cerca de 45 °C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,1xSSC/SDS a 0,2% a cerca de 68 °C. A hibridização sob outras condições de hibridização rigorosas é conhecida pelos versados na técnica e foi descrita, consulte, por exemplo, Ausubel FM et al., Eds., (1989) *Current Protocols in Molecular Biology*, vol. I, Green Publishing Associates, Inc. e John Wiley & Sons, Inc., Nova York, EUA, nas páginas 6.3. 1-6.3.6 e 2.10.3.

[0205].Em certos aspectos, são fornecidas aqui células (por exemplo, células hospedeiras) expressando (por exemplo, recombinantemente) TCRs aqui descritos que se ligam a um peptídeo NY-ESO-1, e polinucleotídeos e vetores de expressão relacionados. São aqui fornecidos vetores (por exemplo, vetores de expressão) que compreendem polinucleotídeos que compreendem sequências nucleotídicas que codificam tais TCRs para expressão recombinante em células hospedeiras, por exemplo, em células de mamífero. Também são aqui fornecidas células hospedeiras que compreende tais vetores para expressar de forma recombinante TCRs aqui descritos (por exemplo, TCR humano ou humanizado). Em um aspecto particular, são aqui fornecidos métodos para produzir um TCR aqui descrito, que compreende expressar tal TCR a partir de uma célula hospedeira.

[0206].Em outro aspecto, são aqui fornecidos métodos para produzir uma célula manipulada (por exemplo, uma célula que compreende um ácido nucleico heterólogo e/ou recombinante) como aqui descrito. Em certas

modalidades, o método compreende colocar uma célula em contato com um vetor, como aqui descrito, sob condições que permitem a introdução do vetor na célula. Em certas modalidades, a condição permite a transfecção da célula com o vetor (por exemplo, por lipossoma ou eletroporação). Em uma modalidade, a condição permite a transfecção da célula com um vetor de mRNA por eletroporação. Em certas modalidades, o vetor é um vetor viral, e as condições permitem a transdução da célula com o vetor viral. Em certas modalidades, o vetor é introduzido na célula *in vitro* ou *ex vivo*. Em certas modalidades, o vetor é introduzido na célula *in vivo*.

[0207].A expressão recombinante de um TCR aqui descrito (por exemplo, um TCR de comprimento total, cadeia  $\alpha$  e/ou cadeia  $\beta$  de um TCR, ou um TCR de cadeia única aqui descrito) que se liga a um peptídeo NY-ESO-1 envolve o construto de um vetor de expressão contendo um polinucleotídeo que codifica o TCR. Uma vez obtido um polinucleotídeo que codifica um TCR aqui descrito, o vetor para a produção da molécula de TCR pode ser produzido por tecnologia de DNA recombinante utilizando técnicas bem conhecidas na técnica. Assim, os métodos para preparar uma proteína expressando um polinucleotídeo contendo uma sequência nucleotídica que codifica TCR são aqui descritos. Podem ser usados métodos que são bem conhecidos dos versados na técnica para construir vetores de expressão contendo sequências de codificação de TCR e sinais de controle de transcrição e tradução apropriados. Esses métodos incluem, por exemplo, técnicas de DNA recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas e recombinação genética *in vivo*. São também fornecidos vetores replicáveis que compreende uma sequência nucleotídica que codifica uma molécula de TCR aqui descrita (por exemplo, um

TCR de comprimento total, cadeia  $\alpha$  ou cadeia  $\beta$  de um TCR,  $V\alpha$  ou  $V\beta$  de um TCR, ou uma CDR de cadeia  $\alpha$  ou  $\beta$ ) ligado a um promotor.

[0208].O vetor pode compreender qualquer tipo de nucleotídeos (incluindo, entre outros, DNA e RNA) que podem ser de cadeia simples ou dupla, sintetizados ou obtidos em parte de fontes naturais e que podem conter nucleotídeos naturais, não naturais ou alterados. Os vetores de expressão recombinantes podem compreender ligações internucleotídicas de ocorrência natural ou não natural, ou ambos os tipos de ligações. Em uma modalidade, os nucleotídeos ou ligações internucleotídicas de ocorrência não natural ou alterados não impedem a transcrição ou replicação do vetor. O vetor de expressão pode ser um vetor viral (por exemplo, um vetor retroviral, um vetor adenoviral, um vetor viral adeno-associado ou um vetor baculoviral). Em certas modalidades, o vetor retroviral é um vetor lentiviral (por exemplo, um vetor que compreende elementos genéticos do genoma do HIV-1) ou um vetor viral de anemia infecciosa equina. Em certas modalidades, o vetor é empacotado com uma ou mais proteínas de capsídeo virais para fornecer uma partícula viral.

[0209].Um vetor de expressão pode ser transferido para uma célula (por exemplo, uma célula hospedeira) por técnicas convencionais e a célula resultante pode então ser cultivada por técnicas convencionais para produzir um TCR aqui descrito. Assim, são aqui fornecidas células hospedeiras contendo um polinucleotídeo que codifica uma molécula de TCR aqui descrita (por exemplo, um TCR de comprimento total, cadeia  $\alpha$  ou cadeia  $\beta$  de um TCR,  $V\alpha$  ou  $V\beta$  de um TCR, ou uma CDR de cadeia  $\alpha$  ou  $\beta$ ) ligado a um promotor para expressão de tais sequências na célula hospedeira. Em certas modalidades, para a expressão de TCR de cadeia dupla, os vetores que

codificam ambas as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , individualmente, podem ser coexpressos na célula hospedeira para expressão de toda a molécula de TCR, como detalhado abaixo. Em certas modalidades, uma célula hospedeira contém um vetor que compreende um polinucleotídeo que codifica a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  de um TCR aqui descrito. Em modalidades específicas, uma célula hospedeira contém dois vetores diferentes, um primeiro vetor que compreende um polinucleotídeo codificando uma região variável da cadeia  $\alpha$  ou de uma cadeia  $\beta$  de um TCR aqui descrito e um segundo vetor que compreende um polinucleotídeo codificando uma cadeia  $\beta$  ou uma região variável da cadeia  $\beta$  de um TCR aqui descrito. Em outras modalidades, uma primeira célula hospedeira compreende um primeiro vetor que compreende um polinucleotídeo codificando uma região variável da cadeia  $\alpha$  ou de uma cadeia  $\beta$  de um TCR aqui descrito e uma segunda célula hospedeira compreende um segundo vetor que compreende um polinucleotídeo codificando uma cadeia  $\beta$  ou região variável de cadeia  $\beta$  de um TCR aqui descrito. Em modalidades específicas, uma região variável de cadeia  $\alpha$  ou cadeia  $\alpha$  expressa por uma primeira célula associada a uma região variável de cadeia  $\beta$  ou cadeia  $\beta$  expressa por uma segunda célula para formar um TCR aqui descrito. Em certas modalidades, é fornecida aqui uma população de células hospedeiras que compreende essa primeira célula hospedeira e essa segunda célula hospedeira.

[0210].Em uma modalidade particular, é fornecida aqui uma população de vetores que compreende um primeiro vetor que compreende um polinucleotídeo que codifica uma cadeia  $\alpha$  ou uma região variável da cadeia  $\alpha$  de um TCR aqui descrito, e um segundo vetor que compreende um polinucleotídeo que codifica uma cadeia  $\beta$  ou uma região variável da cadeia  $\beta$

de um TCR descrito aqui.

[0211].Pode ser utilizada uma variedade de sistemas de vetor de expressão hospedeira para expressar moléculas de TCR aqui descritas (consulte, por exemplo, Patente nº US 5.807.715). Tais sistemas de expressão do hospedeiro representam veículos pelos quais as sequências codificantes de interesse podem ser produzidas e subsequentemente purificadas, mas também representam células que podem, quando transformadas ou transfectadas com as sequências de codificação de nucleotídeos adequadas, expressam uma molécula de TCR aqui descrita *in situ*. Esses incluem, sem limitação, micro-organismos como bactérias (por exemplo, *E. coli* e *B. subtilis*) transformadas com vetores de expressão de DNA de bacteriófago recombinante, DNA plasmídico ou DNA de cosmídeo contendo sequências de codificação de TCR; levedura (por exemplo, *Saccharomyces Pichia*) transformada com vetores de expressão de levedura recombinantes contendo sequências de codificação de TCR; sistemas de células de inseto infectadas com vetores de expressão de vírus recombinantes (por exemplo, baculovírus) contendo sequências de codificação de TCR; sistemas de células vegetais (por exemplo, algas verdes como *Chlamydomonas reinhardtii*) infectadas com vetores de expressão de vírus recombinantes (por exemplo, vírus do mosaico da couve-flor, CaMV; vírus do mosaico do tabaco, TMV) ou transformados com vetores de expressão plasmidial recombinante (por exemplo, plasmídeo Ti) contendo codificação de TCR sequências; ou sistemas celulares de mamífero (por exemplo, células COS (por exemplo, COS1 ou COS), CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER. C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa e NIH 3T3, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, BW, LM, BSC1, BSC40, YB/20 e BMT10) contendo construtos de

expressão recombinante contendo promotores derivados do genoma de células de mamíferos (por exemplo, promotor de metalotioneína) ou de vírus de mamíferos (por exemplo, o promotor tardio de adenovírus o promotor do vírus vaccinia 7.5K). Em uma modalidade específica, as células para expressar os TCRs aqui descritos são células CHO, por exemplo, células CHO do CHO GS System™ (Lonza). Em uma modalidade particular, as células para expressar os TCRs aqui descritos são células humanas, por exemplo, linhas celulares humanas. Em uma modalidade específica, um vetor de expressão de mamífero é pOptiVEC™ ou pcDNA3.3. Em uma modalidade particular, células bacterianas como *Escherichia coli*, ou células eucarióticas (por exemplo, células de mamífero), especialmente para a expressão de molécula de TCR recombinante completa, são utilizadas para a expressão de uma molécula de TCR recombinante. Por exemplo, células de mamíferos como células de ovário de hamster chinês (CHO), em conjunto com um vetor como o principal elemento promotor do gene precoce intermediário do citomegalovírus humano, são um sistema de expressão eficaz para TCRs (Foeck MK & Hofstetter H (1986) Gene 45: 101-5 e Cockett MI et al., (1990) Biotechnology 8 (7): 662-7). Em certas modalidades, os TCRs aqui descritos são produzidos por células CHO ou células NS0. Em uma modalidade específica, a expressão de sequências nucleotídicas que codificam TCRs aqui descritos é regulada por um promotor constitutivo, promotor induzível ou promotor específico do tecido.

[0212].Em certas modalidades, a célula hospedeira de mamífero é um linfócito (por exemplo, um linfócito humano), como uma célula T ou uma célula natural killer (NK). Em certas modalidades, o linfócito é uma célula T. Qualquer célula T em qualquer fase de desenvolvimento pode ser utilizada para

expressar um TCR revelado aqui. Por exemplo, em certas modalidades, a célula T é selecionada do grupo que consiste em uma célula T citotóxica CD8+, uma célula T citotóxica CD4+, uma célula T auxiliar CD4+ (por exemplo, uma célula Th1 ou Th2), um CD4 Células T duplamente positivas para CD8, uma célula T infiltrante de tumor, um timócito, uma célula T de memória, uma célula T intocada e uma célula T natural killer (por exemplo, uma célula T natural assassina invariante). Células precursoras do sistema imune celular (por exemplo, precursores de linfócitos T) também são úteis para apresentar um TCR aqui revelado devido ao fato de que essas células podem se diferenciar, desenvolver ou amadurecer em células efetoras. Por conseguinte, em certas modalidades, a célula hospedeira de mamífero é uma célula estaminal pluripotente (por exemplo, uma célula estaminal embrionária, uma célula estaminal pluripotente induzida), uma célula progenitora de linfócito ou uma célula estaminal hematopoiética (por exemplo, isolada e/ou enriquecida de medula óssea, sangue do cordão umbilical ou sangue periférico).

[0213].As células podem ser obtidas a partir de numerosas fontes, incluindo, sem limitação, tumor, sangue, medula óssea, nódulo linfático, timo ou outro tecido ou fluido corporal, ou um produto de aférese. Em certas modalidades, as células são obtidas de um paciente diretamente após um tratamento que deixa o indivíduo com células T funcionais. Nesse aspecto, foi observado que após certos tratamentos de câncer, em particular tratamentos com drogas que danificam o sistema imunológico, logo após o tratamento durante o período em que os pacientes normalmente se recuperariam do tratamento, a qualidade das células T obtidas pode ser ótima. ou melhorado por sua capacidade de expandir *ex vivo*. Do mesmo modo, após a manipulação

*ex vivo* utilizando os métodos aqui descritos, essas células podem estar em um estado preferido para enxerto melhorado e expansão *in vivo*. Assim, em certas modalidades, as células são coletadas de sangue, medula óssea, nódulo linfático, timo ou outro tecido ou fluido corporal, ou um produto de aférese, durante essa fase de recuperação.

[0214].Em certas modalidades, a célula hospedeira de mamífero é uma população de células apresentando um TCR revelado aqui na superfície celular. A população de células pode ser heterogênea ou homogênea. Em certas modalidades, pelo menos 50% (por exemplo, pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% ou 99,9%) da população é uma célula como aqui descrito. Em certas modalidades, a população é substancialmente pura, em que pelo menos 50% (por exemplo, pelo menos 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,5% ou 99,9%) da população é homogênea. Em certas modalidades, a população é heterogênea e compreende uma população mista de células (por exemplo, as células têm diferentes tipos de células, estágios de desenvolvimento, origens, são isoladas, purificadas ou enriquecidas por diferentes métodos, são estimuladas com diferentes agentes e/ou são projetados por métodos diferentes). Em certas modalidades, as células são uma população de células mononucleares do sangue periférico (PBMC) (por exemplo, PBMCs humanas).

[0215].Em sistemas bacterianos, vários vetores de expressão podem ser vantajosamente selecionados dependendo da utilização pretendida para a molécula de TCR ser expressa. Por exemplo, quando se pretende produzir uma grande quantidade de um tal TCR, para a produção de composições farmacêuticas de uma molécula de TCR, podem ser desejáveis vetores que

dirijam a expressão de elevados níveis de produtos proteicos de fusão que são facilmente purificados. Tais vetores incluem, sem limitação, o vetor de expressão de *E. coli* pUR278 (Rueter U & Mueller-Hill B (1983) EMBO J 2: 1791-1794), em que a sequência de codificação de TCR pode ser ligada individualmente ao vetor enquadrado com a região de codificação lacZ, de modo que seja produzida uma proteína de fusão; vetores pIN (Inouye S e Inouye M (1985) Nuc Acids Res 13: 3101-3109; Van Heeke G & Schuster SM (1989) J Biol Chem 24: 5503-5509); e similar. Por exemplo, os vetores pGEX podem também ser usados para expressar polipeptídeos estranhos como proteínas de fusão com glutathione S-transferase (GST). Em geral, tais proteínas de fusão são solúveis e podem ser facilmente purificadas a partir de células lisadas por adsorção e ligação a microesferas de agarose de glutathione da matriz, seguida por eluição na presença de glutathione livre. Os vetores pGEX são concebidos para incluir sítios de clivagem por proteinase de trombina ou fator Xa, de modo que o produto gênico alvo clonado possa ser liberado da porção GST.

[0216].Em um sistema de insetos, o vírus da poliedrose nuclear *Autographa californica* (AcNPV), por exemplo, pode ser usado como um vetor para expressar genes estranhos. O vírus cresce em células de *Spodoptera frugiperda*. A sequência de codificação de TCR pode ser clonada individualmente em regiões não essenciais (por exemplo, o gene da poliedrina) do vírus e colocada sob o controle de um promotor de AcNPV (por exemplo, o promotor da poliedrina).

[0217].Em células hospedeiras de mamífero, podem ser usados vários sistemas de expressão com base viral. Nos casos em que um adenovírus é

usado como um vetor de expressão, a sequência de codificação de TCR de interesse pode ser ligada a um complexo de controle de transcrição/tradução de adenovírus, por exemplo, o promotor tardio e a sequência líder tripartida. Esse gene quimérico pode, então, ser inserido no genoma do adenovírus por recombinação *in vitro* ou *in vivo*. A inserção em uma região não essencial do genoma viral (por exemplo, região E1 ou E3) resultará em um vírus recombinante que é viável e com capacidade de expressar a molécula de TCR em hospedeiros infectados (por exemplo, consulte Logan J & Shenk T (1984) PNAS 81 (12): 3655-9). Sinais de iniciação específicos também podem ser necessários para tradução eficiente de sequências de codificação de TCR inseridas. Esses sinais incluem o códon de iniciação ATG e sequências adjacentes. Além disso, o códon de iniciação deve estar em fase com o quadro de leitura da sequência de codificação desejada para assegurar a tradução de todo o inserto. Esses sinais de controle da tradução exógenos e códons de iniciação podem ser de uma variedade de origens, tanto naturais como sintéticas. A eficiência da expressão pode ser aumentada pela inclusão de elementos potenciadores de transcrição apropriados, terminadores de transcrição, etc. (consulte, por exemplo, Bitter G et al., (1987) Methods Enzymol. 153: 516-544).

[0218].Adicionalmente, pode ser escolhida uma cepa de célula hospedeira que module a expressão das sequências inseridas ou modifique e processe o produto gênico da maneira específica desejada. Tais modificações (por exemplo, glicosilação) e processamento (por exemplo, clivagem) de produtos proteicos podem ser importantes para a função da proteína. Diferentes células hospedeiras têm mecanismos característicos e específicos

para o processamento pós-tradução e modificação de proteínas e produtos genéticos. Podem ser escolhidas linhas celulares ou sistemas hospedeiros apropriados para assegurar a modificação e processamento corretos da proteína estranha expressa. Para esse fim, podem ser utilizadas células hospedeiras eucarióticas que possuem o mecanismo celular para o processamento adequado do transcrito primário, glicosilação e fosforilação do produto gênico. Tais células hospedeiras de mamífero incluem sem limitação, células CHO, VERO, BHK, Hela, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT2O e T47D, NS0 (uma linha celular de mieloma murino que não produz endogenamente quaisquer cadeias de imunoglobulinas), CRL7030, COS (por exemplo, COS1 ou COS), PER. C6, VERO, HsS78Bst, HEK-293T, HepG2, SP210, R1.1, BW, LM, BSC1, BSC40, YB/20, BMT10 e HsS78Bst. Em certas modalidades, as moléculas de TCR aqui descritas são produzidas em células de mamífero, como células CHO.

[0219].Para expressão a longo prazo dos TCR recombinantes, podem ser geradas células de expressão estáveis. Por exemplo, as linhas celulares que expressam estavelmente um TCR aqui descrito podem ser manipuladas. Em modalidades específicas, uma célula aqui fornecida estavelmente expressa uma cadeia  $\alpha$  ou região variável de cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  ou região variável de cadeia  $\beta$  que se associa para formar um TCR aqui descrito.

[0220].Em certos aspectos, as células hospedeiras podem ser transformadas com DNA controlado por elementos de controle de expressão apropriados (por exemplo, promotor, potenciador, sequências, terminadores de transcrição, locais de poliadenilação, etc.) e um marcador selecionável. Após a introdução do DNA/polinucleotídeo estranho, pode permitir-se que as células

modificadas cresçam durante 1-2 dias em um meio enriquecido e depois são mudadas para um meio seletivo. O marcador selecionável no plasmídeo recombinante confere resistência à seleção e permite que as células integrem estavelmente o plasmídeo nos seus cromossomas e cresçam para formar focos que por sua vez podem ser clonados e expandidos em linhas celulares. Esse método pode ser vantajosamente usado para desenhar linhas celulares que expressem um TCR aqui descrito. Tais linhas celulares manipuladas podem ser particularmente úteis no rastreamento e avaliação de composições que interagem direta ou indiretamente com a molécula de TCR.

[0221]. Podem ser usados vários sistemas de seleção, incluindo, entre outros, a timidina-quinase do vírus herpes simplex (Wigler M et al., (1977) Cell 11 (1): 223-32), fosforibosiltransferase hipoxantina-guanina (Szybalska EH & Szybalski W (1962) PNAS 48 (12): 2026-2034) e genes de adenina fosforibosiltransferase (Lowy I et al., (1980) Cell 22 (3): 817-23) em células tk-, hgprt- ou aprt, respectivamente, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade. Além disso, a resistência antimetabólito pode ser usada como base de seleção para os seguintes genes: *dhfr*, que confere resistência ao metotrexato (Wigler M et al., (1980) PNAS 77 (6): 3567-70; O'Hare K et al., (1981) PNAS 78: 1527-1531); *gpt*, que confere resistência ao ácido micofenólico (Mulligan RC & Berg P (1981) PNAS 78 (4): 2072-6); *neo*, que confere resistência ao aminoglicosídeo G-418 (Wu GY e Wu CH (1991) Biotherapy 3: 87-95; Tolstoshev P (1993) Ann Rev Pharmacol Toxicol 32: 573-596; Mulligan RC (1993) Science 260: 926-932 e Morgan RA e Anderson WF (1993) Ann Rev Biochem 62: 191-217, Nabel GJ e Felgner PL (1993) Trends Biotechnol 11 (5): 211-5); e *hygro*, que confere resistência a

higromicina (Santerre RF et al., *Gene* 30 (1-3): 147-56, 1984), cada um dos quais está aqui incorporado por referência na sua totalidade. Os métodos vulgarmente conhecidos na técnica da tecnologia de DNA recombinante podem ser aplicados rotineiramente para selecionar o clone recombinante desejado e tais métodos são descritos, por exemplo, em 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); e nos Capítulos 12 e 13, Dracopoli NC et al., (eds.) *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley and Sons, NY (1994); Colbère-Garapin F et al. (1981) *J Mol Biol* 150: 1-14, que são aqui incorporados a título de referência na sua totalidade.

[0222].Os níveis de expressão de uma molécula de TCR podem ser aumentados por amplificação de vetores (para uma revisão, consulte Bebbington CR & Hentschel CCG, O uso de vetores baseados na amplificação gênica para a expressão de genes clonados em células de mamíferos em clonagem de DNA, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987), que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade). Quando um marcador no sistema vetor que expressa TCR é amplificável, o aumento no nível de inibidor presente na cultura de células hospedeiras resultará na seleção de células hospedeiras com números aumentados de cópias do gene marcador. Uma vez que a região amplificada está associada ao gene de TCR, a produção do TCR também aumentará (Crouse GF et al. (1983) *Mol Cell Biol* 3: 257-66, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade).

[0223].Em outros aspectos, a célula hospedeira pode ser transduzida com um vetor viral (por exemplo, um vetor retroviral, um vetor adenoviral, um

vetor viral adeno-associado ou um vetor baculoviral) que compreende uma sequência que codifica um TCR como aqui descrito. Em certas modalidades, o vetor retroviral é um vetor lentiviral (por exemplo, um vetor que compreende elementos genéticos do genoma do HIV-1) ou um vetor viral de anemia infecciosa equina. Em certas modalidades, o vetor é empacotado com uma ou mais proteínas de cápside virais para fornecer uma partícula viral.

[0224].Em certas modalidades, o vetor compreende ainda uma sequência de controle da transcrição e/ou tradução (por exemplo, um promotor, um potenciador e/ou uma sequência Kozak) operativamente ligada à sequência que codifica um TCR como aqui descrito. Alternativamente, a sequência que codifica o TCR pode não estar operacionalmente ligada a uma sequência de controle de transcrição e/ou translação (por exemplo, um promotor, um intensificador e/ou uma sequência Kozak), mas é flanqueada por sequências homólogas às sequências que flanqueiam um locus do genoma da célula hospedeira, em que a integração da sequência de codificação de TCR permite a expressão do TCR codificado a partir da sequência de controle da transcrição e/ou tradução no locus genético ou perto do mesmo.

[0225].A célula hospedeira pode ser co-transferida (por exemplo, co-transfectada ou co-transduzida) com dois ou mais vetores de expressão aqui descritos, o primeiro vetor que codifica um polipeptídeo derivado de cadeia  $\alpha$  e o segundo vetor que codifica um polipeptídeo derivado de cadeia  $\beta$ . Os dois vetores podem conter marcadores selecionáveis idênticos que permitem a expressão igual de polipeptídeos de cadeia  $\alpha$  e de cadeia  $\beta$ . As células hospedeiras podem ser co-transferidas com quantidades diferentes dos dois ou mais vetores de expressão. Por exemplo, as células hospedeiras podem ser

co-transferidas com qualquer uma das seguintes razões de um primeiro vetor de expressão e um segundo vetor de expressão: 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, ou 1:50. Em algumas modalidades, as sequências de codificação para as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  são DNA. Em algumas modalidades, as sequências de codificação para as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  são RNA.

[0226].Alternativamente, pode ser usado um único vetor que codifica e é com capacidade de expressar polipeptídeos da cadeia  $\alpha$  e  $\beta$ . As sequências de codificação para as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  podem compreender cDNA ou DNA genômico. O vetor de expressão pode ser monocistrônico ou multicistrônico. Um construto multicistrônico de ácido nucleico pode codificar 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais, ou no intervalo de 2-5, 5-10 ou 10-20 genes/sequências nucleotídicas. Por exemplo, um construto de ácido nucleico bicistrônico pode compreender na seguinte ordem um promotor, um primeiro gene (por exemplo, cadeia de um TCR aqui descrito), e um segundo gene (por exemplo, cadeia  $\alpha$  de um TCR aqui descrito). Em um tal vetor de expressão, a transcrição de ambos os genes pode ser conduzida pelo promotor, enquanto que a tradução do mRNA do primeiro gene pode ser iniciada por um mecanismo de pesquisa dependente de cap e a tradução do mRNA do segundo gene pode ser por um mecanismo independente de limites, por exemplo, por um IRES. Alternativamente, os dois genes podem ser operativamente ligados por um peptídeo de auto-clivagem (por exemplo, um peptídeo 2A) ou uma sequência peptídica reconhecida por uma proteinase intracelular ou extracelular.

[0227].Uma vez que uma molécula de TCR aqui descrita tenha sido produzida por expressão recombinante, ela pode ser purificada por qualquer

método conhecido na técnica para purificação de uma molécula de imunoglobulina, por exemplo, por cromatografia (por exemplo, cromatografia de troca iônica, afinidade e colagem) centrifugação, solubilidade diferencial, ou por qualquer outra técnica padrão para a purificação de proteínas. Além disso, o TCR aqui descrito pode ser fundido com sequências polipeptídicas heterólogas aqui descritas ou de outro modo conhecidas na técnica para facilitar a purificação.

[0228].Em modalidades específicas, um TCR aqui descrito é isolado ou purificado. Geralmente, um TCR isolado é aquele que é substancialmente livre de outros TCRs com especificidades antigênicas diferentes dos TCRs isolados. Por exemplo, em uma modalidade particular, uma preparação de um TCR aqui descrito está substancialmente isenta de material celular e/ou precursores químicos. A linguagem “substancialmente livre de material celular” inclui preparações de um TCR em que o TCR é separado dos componentes celulares das células das quais é isolado ou produzido de forma recombinante. Assim, um TCR que é substancialmente isento de material celular inclui preparações do TCR tendo menos de cerca de 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0,5%, ou 0,1% (em peso seco) de proteína heteróloga (também aqui referida como uma “proteína contaminante”) e/ou variantes do TCR, por exemplo, diferentes formas modificadas pós-tradução do TCR ou outras versões diferentes do TCR (por exemplo, seus fragmentos). Quando o TCR é produzido de forma recombinante, é também geralmente substancialmente isento de meio de cultura, isto é, meio de cultura representa menos de cerca de 20%, 10%, 2%, 1%, 0,5%, ou 0,1% do volume da preparação proteica. Quando o TCR é produzido por síntese química, é geralmente substancialmente livre de

precursores químicos ou outros produtos químicos, isto é, é separado de precursores químicos ou outras substâncias químicas envolvidas na síntese do TCR. Em conformidade, tais preparações do TCR têm menos de cerca de 30%, 20%, 10% ou 5% (em peso seco) de precursores químicos ou compostos que não o TCR de interesse. Em uma modalidade específica, os TCR aqui descritos são isolados ou purificados.

[0229].Os TCR que se ligam a um peptídeo NY-ESO-1 podem ser produzidos por qualquer modo conhecido na técnica para a síntese de TCRs, por exemplo, por síntese química ou por técnicas de expressão recombinante. Os métodos aqui descritos empregam, salvo indicação em contrário, técnicas convencionais em biologia molecular, microbiologia, análise genética, DNA recombinante, química orgânica, bioquímica, PCR, síntese e modificação de oligonucleotídeos, hibridização de ácido nucleico e campos relacionados dentro da perícia na técnica. Essas técnicas são descritas, por exemplo, nas referências aqui citadas e estão totalmente explicadas na literatura. Consulte, por exemplo, 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*, Segunda Edição, 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 e atualizações anuais); *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons (1987 e atualizações anuais) 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, cada um dos quais está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade.

[0230].Em uma modalidade específica, um TCR aqui descrito é um TCR (por exemplo, TCR recombinante) preparado, expresso, criado ou isolado por qualquer meio que envolva a criação, por exemplo, por síntese, engenharia genética de sequências de DNA. Em certas modalidades, esse TCR compreende sequências (por exemplo, sequências de DNA, sequências de RNA ou sequências de aminoácidos) que não existem naturalmente no repertório da linha germinativa de TCR de um animal ou mamífero (por exemplo, humano) *in vivo*.

[0231].Em um aspecto, é fornecido aqui um método de produzir um TCR que se liga a um peptídeo NY-ESO-1, em que o método compreende cultivar uma célula ou célula hospedeira aqui descrita. Em um determinado aspecto, é aqui fornecido um método para produzir um TCR que se liga a um peptídeo NY-ESO-1, em que o método compreende expressar (por exemplo, expressar recombinantemente) o TCR utilizando uma célula ou célula hospedeira aqui descrita (por exemplo, uma célula ou uma célula hospedeira que compreende polinucleotídeos que codificam um TCR aqui descrito). Em uma modalidade particular, a célula é uma célula isolada. Em uma modalidade particular, os polinucleotídeos exógenos foram introduzidos na célula. Em uma modalidade particular, o método compreende ainda a etapa de purificação do TCR obtido da célula ou célula hospedeira.

[0232].Os TCRs aqui descritos podem ser gerados utilizando vários métodos de apresentação de fagos conhecidos na técnica. Nos métodos de

apresentação em fagos, os domínios funcionais de TCR são apresentados na superfície de partículas fagocíticas que transportam as sequências polinucleotídicas que as codificam. Em particular, as sequências de DNA que codificam os domínios V $\alpha$  e V $\beta$  são amplificadas a partir de bibliotecas de cDNA de animais (por exemplo, bibliotecas de cDNA humanas ou murinas de tecidos afetados). O DNA que codifica os domínios V $\alpha$  e V $\beta$  está ligado a um ligante peptídico por PCR e é clonado em um vetor fagomídeo. O vetor é eletroporado em *E. coli* e a *E. coli* é infectada com fago auxiliar. Os fagos usados nesses métodos são tipicamente fagos filamentosos incluindo fd e M13, e os domínios V $\alpha$  e V $\beta$  são usualmente fundidos de forma recombinante com o gene III do fago ou com o gene VIII. O fago que expressa um domínio de ligação ao antígeno que se liga a um antígeno particular pode ser selecionado ou identificado com um peptídeo ou um complexo peptídeo-MHC, por exemplo, utilizando um tal complexo apresentado na superfície de uma célula ou capturado em uma superfície ou microesfera sílica. Exemplos de métodos de apresentação de fagos que podem ser usados para produzir os TCRs aqui descritos incluem os revelados em Zhao Y et al., (2007) *J Immunol* 179: 5845-54, que está aqui incorporado a título de referência na sua totalidade.

[0233].Como descrito nas referências acima, após seleção do fago, as regiões codificadoras de TCR do fago podem ser isoladas e utilizadas para gerar TCRs completos, incluindo TCRs humanos, e expressos em qualquer hospedeiro desejado, incluindo células de mamífero, células de inseto, células vegetais, leveduras e bactérias, por exemplo, como descrito abaixo.

[0234].Em certas modalidades, para gerar TCRs completos, iniciadores de PCR incluindo sequências nucleotídicas V $\alpha$  ou V $\beta$ , um sítio de restrição e

uma sequência flanqueadora para proteger o sítio de restrição podem ser usados para amplificar as sequências  $V\alpha$  ou  $V\beta$  de um modelo, por exemplo, clones de TCRs de cadeia curta contendo regiões variáveis de TCR ligados por um ligante peptídico. Utilizando técnicas de clonagem conhecidas dos versados na técnica, os domínios  $V\alpha$  amplificados por PCR podem ser clonados em vetores que expressam uma região constante  $V\alpha$ , e os domínios  $V\beta$  amplificados por PCR podem ser clonados em vetores que expressam uma região constante  $V\beta$ . Os vetores da cadeia  $\alpha$  e da cadeia  $\beta$  são então co-transfectados em linhas celulares, simultânea ou sequencialmente, para gerar linhas celulares estáveis ou transitórias que expressam TCRs completos utilizando técnicas conhecidas dos versados na técnica. Os domínios  $V\alpha$  ou  $V\beta$  também podem ser clonados em um vetor que expresse as regiões constantes necessárias. O vetor é, então, transfectado em linhas celulares para gerar linhas celulares estáveis ou transientes que expressam TCRs completos utilizando técnicas conhecidas dos versados na técnica.

[0235].Em certas modalidades, para gerar TCRs inteiros de um polinucleotídeo que codifica a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  de um TCR como aqui descrito, ou de um vetor que compreende isso, um polipeptídeo que compreende a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  do TCR é expresso a partir do polinucleotídeo ou vetor. O polipeptídeo é opcionalmente isolado e/ou purificado. O polipeptídeo é colocado em contato com uma enzima Furina. Em certas modalidades, quando o sítio de clivagem da Furina tem a sequência de aminoácidos de  $RX_1X_2R$ , em que  $X_1$  é K ou R, e  $X_2$  é K ou R (SEQ ID NO: 31), o polipeptídeo é ainda colocado em contato com uma carboxipeptidase simultânea ou subsequentemente, em que a carboxipeptidase remove os

aminoácidos básicos, K ou R, do terminal C de um polipeptídeo.

[0236].Um TCR quimérico é uma molécula na qual diferentes porções do TCR são derivadas de diferentes moléculas de TCR, por exemplo, TCRs de espécies diferentes.

[0237].Em modalidades particulares, um TCR aqui descrito, que se liga ao mesmo epítipo de um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 como um TCR aqui descrito, é um TCR humano. Os TCRs humanos podem ser produzidos utilizando qualquer método conhecido na técnica. Por exemplo, podem ser usados camundongos transgênicos que são incapazes de expressar TCRs endógenos funcionais, mas que podem expressar genes de TCR humanos. Em particular, os genes de TCR de cadeia  $\alpha$  e  $\beta$  humanos podem ser introduzidos aleatoriamente ou por recombinação homóloga em células-tronco embrionárias de camundongo. Os genes de TCR de cadeia  $\alpha$  e  $\beta$  do camundongo podem ser tornados não funcionais separada ou simultaneamente com a introdução de loci de TCR humano por recombinação homóloga. Em particular, a deleção homozigótica da região J<sub>H</sub> impede a produção endógena de TCR. As células-tronco embrionárias modificadas são expandidas e microinjetadas em blastocistos para produzir camundongos quiméricos. Os camundongos quiméricos são, então, criados para produzir descendência homozigótica que expressa TCRs humanos. Os camundongos transgênicos são imunizados de um modo normal com um antígeno selecionado, por exemplo, todo ou uma porção de um antígeno (por exemplo, um peptídeo NY-ESO-1). Os linfócitos T que compreende TCR dirigidos contra o antígeno podem ser obtidos a partir dos camundongos transgênicos imunizados. Os transgenes de TCR humanos

abrigados pelos camundongos transgênicos rearranjam durante a diferenciação de células T. Assim, utilizando uma tal técnica, é possível produzir TCRs terapeuticamente úteis, resultantes da imunização *in vivo*.

[0238].TCRs humanos que se ligam a um peptídeo NY-ESO-1 podem ser produzidos por uma variedade de métodos conhecidos na técnica, incluindo métodos de apresentação em fagos ou apresentação em mamífero, utilizando bibliotecas de TCR derivadas de sequências de TCR humanas.

#### 5.6 KITS

[0239].São também fornecidos kits que compreendem um ou mais TCRs aqui descritos, composições farmacêuticas ou conjugados das mesmas, polinucleotídeos (por exemplo, vetores de expressão) que codificam um ou mais TCRs aqui descritos, ou células expressando um ou mais TCRs aqui descritos. Em uma modalidade específica, aqui fornecida uma embalagem ou kit farmacêutico que compreende um ou mais recipientes carregados com um ou mais dos ingredientes das composições farmacêuticas aqui descritas, como um ou mais TCR, polinucleotídeos ou células aqui fornecidas. Em algumas modalidades, os kits contêm uma composição farmacêutica descrita aqui e qualquer agente profilático ou terapêutico, como os aqui descritos. Em certas modalidades, os kits podem conter um mitogênio de células T, como, por exemplo, fito-hemaglutinina (PHA) e/ou 12-miristato de 13-acetato de forbol (PMA), ou um anticorpo estimulador complexo de TCR, como um anticorpo anti-CD3 e anticorpo anti-CD28. Opcionalmente associado a esse recipiente (ou recipientes) pode ser um aviso na forma prescrita por um órgão governamental regulando a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, cujo aviso reflete a aprovação pela agência de

fabricação, uso ou venda para administração humana.

[0240]. Também são fornecidos kits que podem ser usados nos métodos acima. Em uma modalidade, um kit compreende um TCR aqui descrito, por exemplo, um TCR purificado, em um ou mais recipientes. Em uma modalidade específica, os kits aqui descritos contêm um complexo peptídeo-MHC substancialmente isolado que compreende um peptídeo NY-ESO-1 como um antígeno de controle. Em outra modalidade específica, os kits aqui descritos compreendem ainda um TCR de controle que não reage com um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1. Em outra modalidade específica, os kits aqui descritos contêm um ou mais elementos para detectar a ligação de um TCR a um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 (por exemplo, o TCR pode ser conjugado com um substrato detectável, como um composto fluorescente, um substrato enzimático, um composto radioativo ou um composto luminescente, ou uma molécula de ligação que reconhece o TCR podem ser conjugados com um substrato detectável). Em modalidades específicas, um kit aqui fornecido pode incluir um complexo peptídeo-MHC produzido por recombinante ou quimicamente sintetizado que compreende um peptídeo NY-ESO-1. O complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1 fornecido no kit pode ser ligado a um suporte sólido (por exemplo, uma superfície sólida ou uma conta) ou ser integrado em uma membrana lipídica (por exemplo, um lipossoma ou um célula). Em uma modalidade mais específica, os meios de detecção do kit acima descrito incluem um suporte sólido ao qual está ligado um complexo peptídeo-MHC que compreende um peptídeo NY-ESO-1. Tal kit pode também incluir uma molécula de ligação marcada com repórter não ligada

que reconhece o TCR. Nessa modalidade, a ligação do TCR ao complexo peptídeo-MHC pode ser detectada por ligação da referida molécula de ligação marcada com repórter.

## 6. EXEMPLOS

[0241].Os exemplos dessa Seção (isto é, Seção 6) são oferecidos a título de ilustração e não como limitação.

### 6. 1 EXEMPLO 1: CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO TCR NY-ESO-1, TCR18168C, EM CÉLULAS MURINAS

[0242].Um novo TCR que se liga a SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1)-HLA-A\*0201 foi desenvolvido utilizando uma plataforma proprietária de monitores TCR de células de mamífero. O TCR, aqui referido como TCR18168c, compreende uma região variável da cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) e uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 3 e 4, respectivamente. O TCR18168c foi expresso como uma proteína quimérica, com regiões variáveis humanas fundidas a regiões constantes murinas, na superfície da linha celular murina AK-D10R3. As regiões constantes murinas asseguram a ancoragem e interação adequadas com o CD3 murino e o desencadeamento adequado das vias de sinalização murinas. AK-D10R3 é uma linha celular de camundongo negativa para TCR de camundongo derivado de timo, murina, que expressa CD8 quimérico (regiões extracelulares  $\alpha 8$  e  $\alpha$  CD8 humanas fundidas com as regiões CD8 $\alpha$  e  $\beta$  transmembranar e intracelular) e um construto repórter de célula T de ativação que compreende um promotor IL-2 mimo, que inclui três sítios de ligação NFAT, operacionalmente ligados a EGFP. O TCR18168c compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  que compreendem as sequências de aminoácidos

apresentadas na SEQ ID NO: 11 e 12, respectivamente.

#### 6.1.1 LIGAÇÃO DE CÉLULAS QUE EXPRESSAM TCR18168C A TETRÂMEROS DE PEPTÍDEO-MHC

[0243].Primeiro, células AK-D10R3 expressando TCR18168c foram testadas quanto à ligação a tetrâmeros cognato-peptídeo-MHC ou tetrâmeros de controle-peptídeo-MHC negativo usando citometria de fluxo. Resumidamente, células AK-D10R3 expressando TCR18168c foram plaqueadas em uma placa de ensaio de 96 poços e incubadas com um anticorpo de cadeia de TCR anti-camundongo marcado com APC (BD Biosciences, Cat. n°: 553174, clone H57-597) e PE- tetrâmeros HLA-A\*0201 marcados, carregados com um peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (MBL, Cat. n°: T01064), um peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) (MBL, Cat. n°: TS-M105-1), ou um peptídeo de controle negativo. As células AK-D10R3 negativas para TCR foram também testadas como um controle. Após uma incubação de 30 minutos à temperatura ambiente, as células foram lavadas duas vezes e analisadas por citometria de fluxo utilizando um citômetro BD FACSCanto II. As células foram analisadas quanto à expressão de TCR (APC +) e ligação a peptídeo-MHC (PE +).

[0244].Como mostrado na Figura 1, TCR18168c, quando expresso na superfície celular, ligado a tetrâmeros HLA-A\*0201 carregados com o peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) ou o peptídeo otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2), mas não para os tetrâmeros de controle negativo.

#### 6.1.2 ATIVAÇÃO DE CÉLULAS AK-D10R3 EXPRESSANDO TCR USANDO

## CÉLULAS T2 PULSADAS COM PEPTÍDEO

[0245].Em seguida, as células AK-D10R3 que expressam TCR18168c foram testadas quanto à sua capacidade de serem ativadas por células T2 pulsadas com um peptídeo cognato NY-ESO-1 ou um peptídeo de controle negativo. Resumidamente, as células T2 (células de linfoblastos humanos como descritas em Salter, EMBO J. 1986; 5 (5): 943-9, aqui incorporadas a título de referência na sua totalidade) foram pulsadas com 50 µg/ml de NY-ESO-1 de tipo selvagem. peptídeo SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (P & E, ordem personalizada), peptídeo NY-ESO-1 otimizado por âncora SLLMWITQV (SEQ ID NO: 2) (IBA, Cat. n°: 6-7013-901), ou negativo peptídeo de controle durante 3 horas a 37 °C. Um total de  $5,0 \times 10^4$  células AK-D10R3 expressam TCR18168c foi, então, incubado com  $5,0 \times 10^4$  células T2 pulsadas com peptídeo em uma placa de ensaio de 96 poços durante 18 horas a 37 °C e CO<sub>2</sub> a 10%. Utilizaram-se células AK-D10R3 negativas para TCR como controle negativo. As células foram então manchadas com um anticorpo de cadeia de TCR anti-camundongo marcado com APC (BD Biosciences, Cat. n°: 553174, clone H57-597) e anticorpo CD69 anti-camundongo marcado com BV412 (Biolegend, Cat. n°: 104528, clone H1. 2F) durante 30 minutos à temperatura ambiente. Subsequentemente, as células foram lavadas duas vezes e analisadas por citometria de fluxo utilizando um citômetro BD FACSCanto II. As células foram analisadas quanto à expressão de TCR (APC +) e ativação de células T (EGFP + ou BV412 +).

[0246].Após interação com células T2 pulsadas com o peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem ou otimizado por âncora, as células AK-D10R3 expressando TCR18168c mostraram ativação do construto repórter IL-2-NFAT

e regulação positiva do marcador de ativação de células T CD69 (Figura 2). A ativação de células AK-D10R3 foi dependente da interação entre o TCR NY-ESO-1 e seu complexo peptídeo cognato-MHC, uma vez que tal ativação não foi observada, ou foi observada apenas em uma extensão mínima, quando AK-negativo para TCR. Células D10R3 foram testadas ou quando as células AK-D10R3 expressando TCR18168c foram incubadas com células T2 pulsadas com o peptídeo de controle negativo (Figura 2).

## 6.2 EXEMPLO 2: CARACTERIZAÇÃO DE UM NOVO TCR NY-ESO-1, TCR18168, EM CÉLULAS T HUMANAS

[0247]. Nesse exemplo, uma versão totalmente humana de TCR18168c denominada TCR18168 foi expressa em células T humanas primárias ou em uma linha celular repórter de células T humanas e caracterizada em um número de ensaios funcionais como descrito abaixo. O TCR18168 inclui o V $\alpha$  e o V $\beta$  de TCR18168c fundidos a regiões constantes humanas. Especificamente, o TCR18168 compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  que compreende as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14, respectivamente. O TCR DMF4, que é reativo com um peptídeo MART-1 no contexto de HLA-A\*0201, foi usado como controle. O DMF4 é descrito na Patente nº US 7.915.036, que está aqui incorporada a título de referência na sua totalidade. O TCR DMF4 de comprimento total compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 20 e 21, respectivamente.

### 6.2.1 CARACTERIZAÇÃO DE CÉLULAS T PRIMÁRIAS HUMANAS EXPRESSANDO TCR18168 CO-CULTIVADAS COM CÉLULAS ALVO K562 EXPRESSANDO HLA PULSADO COM PEPTÍDEO

[0248].O RNA mensageiro (mRNA) para os TCRs humanos TCR18168 e DMF4 completos foi gerado por transcrição *in vitro* utilizando o kit mMESSAGING MACHINES T7 Ultra (Ambion, Cat. nº: AMB13455). O mRNA de TCR18168 foi expresso a partir de um vetor que codifica, por ordem, a cadeia  $\alpha$  de TCR18168, um sítio de clivagem de furina, um sítio de clivagem de P2A e a cadeia  $\beta$  de TCR18168. O mRNA de TCR18168 resultante compreende uma sequência polinucleotídica que codifica a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28. O mRNA de DMF4 foi expresso a partir de um vetor que codifica a cadeia de DMF4, um sítio de clivagem de P2A e a cadeia de DMF4. Células T humanas primárias isoladas de um doador saudável e previamente expandidas com o Ativador de células T CD3/28 Humano ImmunoCult™ (Stemcell Technologies) foram misturadas com 7,5  $\mu$ g de mRNA de TCR e eletroporadas utilizando um eletroporador MaxCyte GT (MaxCyte). Aproximadamente 20 horas após a eletroporação, a expressão do TCR alvo foi avaliada por coloração de células T com tetrâmeros de HLA-A\*0201 contendo o peptídeo SLLMWITQC de NY-ESO-1 (SEQ ID NO: 1) (MBL, Cat. nº: T01064B) ou o peptídeo ELAGIGILTV MART-1 (SEQ ID NO: 22) (MBL, Cat. nº: T01022) e analisado através de citometria de fluxo utilizando o BD LSR Fortessa. Em paralelo, células K562 (ATCC, Cat. nº: CCL-243) transduzidas lentiviralmente para expressar HLA-A2 ou HLA-B7 foram pulsadas com 0,01, 0,1 ou 1  $\mu$ M do peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Genscript, ordem personalizada), 1  $\mu$ M do peptídeo ELAGIGILTV MART-1 (SEQ ID NO: 22) (Genscript, encomenda personalizada), ou DMSO sozinho (controle do veículo) (Fisher Scientific, Cat. nº: BP231-100). Células T expressando TCR18168 ou T-expressando DMF4 foram co-cultivadas com células alvo K562 por 16 horas e

então analisadas para a expressão do marcador de ativação CD25 por citometria de fluxo usando um anticorpo anti-CD25 humano (eBioscience, Cat. nº: 17 -0259-42) e secreção de IFN $\gamma$  por ELISA utilizando o kit Ready-Set-Go ELISA de IFN gama humano (eBioscience, Cat. nº: 88-7316-88). Como controle positivo, as células T que expressam TCR18168 ou T expressando DMF4 foram também ativadas utilizando Ativador de células T CD3/28 Humano ImmunoCult TM (Stemcell Technologies) durante 16 horas na ausência de células alvo e depois examinadas quanto à expressão de CD25 de superfície utilizando citometria de fluxo.

[0249].O manchamento de tetrâmero de células T humanas expressando TCR18168 mostrou ligação específica aos tetrâmeros de HLA-A\*0201 contendo o peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) e ligação mínima aos tetrâmeros HLA-A\*0201 contendo o controle negativo Peptídeo MART-1 (Figura 3A). Em contrapartida, as células T expressando o TCR DMF4 ligaram-se apenas a tetrâmeros de HLA-A\*0201 contendo o peptídeo MART-1 (Figura 3A).

[0250].Após 16 horas de co-cultura com células K562 expressando HLA-A2 pulsadas com o peptídeo SLLMWITQC de NY-ESO-1 (SEQ ID NO: 1), as células T que expressam TCR18168 exibiram uma expressão positiva da expressão de CD25 dependente da dose (Figura 3B.) e secreção de IFN $\gamma$  (Figura 3D). Quando co-cultivadas com HLA-B7 expressam células K562 carregadas com o peptídeo NY-ESO-1 ou células K562 expressando HLA na ausência do peptídeo NY-ESO-1, as células T que expressam TCR18168 não mostraram regulação de CD25 (Figura 3B) ou IFN $\gamma$  (Figura 3D). Em comparação, como controle de especificidade, as células T que expressam o

TCR DMF4 apresentaram aumento da expressão de CD25 (Figura 3C) e secreção de IFN $\gamma$  (Figura 3E) apenas após serem co-cultivadas com células K562 que expressam HLA-A2 pulsadas com o cognato MART-1 peptídeo.

#### 6.2.2 CARACTERIZAÇÃO DE CÉLULAS T HUMANAS PRIMÁRIAS EXPRESSANDO TCR18168 CO-CULTIVADAS COM CÉLULAS ALVO T2 PULSADAS COM PEPTÍDEO

[0251].Em seguida, transfectaram-se células T humanas primárias isoladas de um doador saudável (diferente das células dadoras utilizadas na seco 6. 2. 1) e previamente expandidas com o ativador de células T CD3/28 Humano ImmunoCult™ (Stemcell Technologies) para expressar o TCR18168 ou DMF4 humano utilizando eletroporação como descrito acima e analisado em um estudo de co-cultura semelhante utilizando células T2 como células alvo, que expressam HLA-A\*0201 endogenamente. Resumidamente, as células T2 (ATCC, Cat. n°: 174xCEM. T2) foram marcadas com corante violeta CellTrace™ (Thermo Fisher, Cat. n°: C34557) e pulsadas com 1  $\mu$ M do peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Genscript, ordem personalizada), 1  $\mu$ M do peptídeo MART-1 ELAGIGILTV (SEQ ID NO: 22) (Genscript, encomenda personalizada) ou DMSO sozinho (controle do veículo) (Fisher Scientific, Cat. n°: BP231-100). As células T que expressam TCR18168 ou que expressam DMF4 foram co-cultivadas com células alvo T2 durante 16 horas e depois analisadas quanto expressão da superfície CD25 através de citometria de fluxo utilizando um anticorpo anti-CD25 humano (eBioscience, Cat. n°: 17-0259-42). Como controle positivo, as células T que expressam TCR18168 ou T expressando DMF4 foram também ativadas utilizando Ativador de células T CD3/28 humano ImmunoCult™ (Stemcell Technologies) durante 16 horas na ausência de células alvo e depois examinadas quanto à expressão de CD25 de

superfície utilizando citometria de fluxo. A morte de células alvo T2 foi medida por análise da perda de células T2 vivas (isto é, perda de células positivas para o corante violeta CellTrace™) usando corante Zombie NIR Live/Dead (Biolegend, Cat. n°: 423105).

[0252].As células T humanas que expressam TCR18168 exibiram apenas superregulação da expressão da superfície CD25 após co-cultura com células T2 pulsadas com o peptídeo cognato NY-ESO-1 ou após estimulação por anticorpos anti-CD3/CD28 (Figura 4A). Além disso, células T que expressam TCR18168 mataram apenas células T2 pulsadas com o peptídeo NY-ESO-1 cognato, mas não células T2 pulsadas com veículo DMSO ou com o peptídeo MART-1, como medido pela perda de células positivas de corante violeta Cellthace™ (Figura 4C). Em comparação, as células T que expressam o TCR DMF4 foram apenas ativadas por células T2 carregadas com o peptídeo cognato MART-1 (Figura 4B) e mataram apenas células T2 carregadas com o peptídeo cognato MART-1 (Figura 4C).

#### 6.2.3 CARACTERIZAÇÃO DE TCR18168 USANDO UMA LINHA DE CÉLULAS T REPÓRTER NFAT-LUCIFERASE

[0253].Células Jurkat negativas com TCRp (ATCC, Cat. n°: TIB-153) foram transduzidas lentiviralmente com (i) um repórter de luciferase sob o controle de um elemento de resposta NFAT e um promotor mínimo de CMV curto, e (ii) TCR18168. Células B16-F10 (ATCC, Cat. n°: CRL-6475) foram lentiviralmente transduzidas para expressar AAD, que compreende os domínios  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  de molécula HLA-A\*0201, o domínio  $\alpha 3$  da molécula H-2D<sup>b</sup> de camundongo e microglobulina  $\beta 2$  humana, e pulsada com 1 nM a 1  $\mu$ M do peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Genscript, ordem

personalizada), 1 do peptídeo ELAGIGILTV MART-1 (SEQ ID NO: 22) (Genscript, encomenda personalizada), ou DMSO (controle veicular) (Fisher Scientific, Cat. nº: BP231-100). As células repórter Jurkat que expressam TCR foram co-cultivadas com células B16 que expressam A16 pulsadas com peptídeo durante 16 horas. Como um controle positivo para a atividade repórter NFAT máxima, as células repórter Jurkat que expressam TCR foram também estimuladas com Coquetel de Estimulação Celular contendo PMA e Ionomicina (eBioscience, Cat. nº: 00-4970) durante 16 horas. A atividade repórter da luciferase foi medida utilizando o kit Nano-Glo Luciferase Assay (Promega, Cat. nº: N1120) e o Leitor de Placas Multimodo EnVision (Perkin Elmer).

[0254].As células repórter Jurkat que expressam TCR18168 mostraram atividade repórter mínima da luciferase na presença de células B16 que expressam AAD pulsadas com DMSO ou com o peptídeo MART-1 (Figura 5A). No entanto, quando co-cultivadas com células B16 que expressam AAD pulsadas com o peptídeo cognato NY-ESO-1, as células repórter de Jurkat expressando TCR18168 exibiram uma resposta de ativação peptídica-específica (Figura 5A) e dependente da dose (Figura 5B).

### 6. 3 EXEMPLO 3: PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MUTANTES DE TCR18168

[0255].Nesse exemplo, mutantes de TCR18168 foram gerados e caracterizados para ligação e ativação de células T. Esses mutantes foram testados como TCR quiméricos, que compreendem regiões variáveis humanas fundidas com regiões constantes murinas, ou como TCRs totalmente humanos.

#### 6.3.1 VARREDURA DE TCR USANDO SELEÇÃO GUIADA POR CADEIA TCR B

## E/OU ENXERTO DE CDR3 NNK

[0256].Resumidamente, em uma varredura de seleção guiada, a cadeia  $\beta$  de TCR18168c foi usada como guia para rastreamento de uma biblioteca de cadeia  $\alpha$  derivada de sangue de cordão umbilical ou duas bibliotecas de cadeia  $\alpha$  que compreende a cadeia  $\alpha$  de TCR18168c com mutações randomizadas em CDR3 $\alpha$  ( $\alpha$ - Bibliotecas NNK1 e  $\alpha$ -NNK2 descritas abaixo). Os construtos de expressão para a cadeia TCR18168c e para as bibliotecas de cadeia  $\alpha$  foram transduzidas por retrovírus em células AK-D10R3 para avaliar a ligação do tetrâmero pMHC e a ativação de células T AK-D10R3 na presença de células T2/pMHC+.

[0257].As regiões CDR3 das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de TCR18168c foram aleatorizadas por enxerto NNK CDR3. Os códons tripletos NNK são compostos de nucleotídeos N: A/C/G/T e K: G/T e permitem cobrir todos os 20 aminoácidos canônicos com 32 códons.

[0258].Utilizaram-se dois conjuntos de oligômeros NNK de cadeia simples para CDR3 de cadeia  $\alpha$  e enxerto CDR3 de cadeia  $\beta$ . As bibliotecas de oligonucleotídeos  $\alpha$ -NNK1 e  $\alpha$ -NNK2 (Microsynth, ordem personalizada) foram utilizadas para aleatorizar os resíduos RELYS (SEQ ID NO: 266) e GAGSY (SEQ ID NO: 267), respectivamente, da CDR3 da cadeia  $\alpha$  de TCR18168c. Bibliotecas oligoméricas  $\beta$ -NNK1 e  $\beta$ -NNK2 (Microsynth, ordem personalizada) foram usadas para aleatorizar resíduos GAGVT (SEQ ID NO: 268) e AGVTD (SEQ ID NO: 269) de TCR18168c  $\beta$  cadeia CDR3, respectivamente. A Tabela 9 fornece as sequências dos oligômeros de nucleotídeos CDR3 NNK usados para aleatorizar as sequências de CDR3 $\alpha$  e CDR3 $\beta$ . Os oligômeros da biblioteca NNK CDR3 de cadeia simples foram indivíduos a uma amplificação

por PCR de iniciação inversa para sintetizar a cadeia reversa e gerar oligômeros de cadeia dupla.

Tabela 9 Informações da biblioteca CDR3 NNK.

SEQ ID NO:	Biblioteca	Sequência de Aminoácidos
270	$\alpha$ - 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', em que: N é A, C, G, ou T; e K é G ou T.
271	$\alpha$ -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', em que: N é A, C, G, ou T; e K é G ou T.
272	$\beta$ -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', em que: N é A, C, G, ou T; e K é G ou T.
273	$\beta$ -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', em que: N é A, C, G, ou T; e K é G ou T.

[0259].Os vetores de expressão retroviral contendo as sequências de cadeia  $\alpha$  e de comprimento completa, com a exceção das regiões  $\alpha$  e  $\beta$  CDR3 sendo substituídas por sequências de enchimento, foram digeridas para excisar as sequências de enchimento e subsequentemente purificar o gel. Os oligômeros da biblioteca de CDR3 $\alpha$  e CDR3 $\beta$  de cadeia dupla foram então digeridos e ligados entre a estrutura 3 e a estrutura 4 dos vetores purificados, linearizados para produzir as sequências de cadeia  $\alpha$  e  $\beta$  de TCR de comprimento total.

[0260].Os construtos de expressão de TCR18168c aleatorizados por CDR3 reconstituída foram transduzidos por retrovírus em células AK-D10R3 para avaliar a ligação do tetrâmero de pMHC e a ativação celular na presença

de células T2/pMHC+.

[0261].Um total de 21 mutantes TCR18168c foi identificado utilizando seleção guiada e/ou mutagênese NNK: TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0031, TCR0031, TCR0035, TCR0037, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 e TCR0069. A Tabela 4 fornece informação de sequência das regiões variáveis desses TCRs quiméricos e suas contrapartes humanas.

### 6.3.2 LIGAÇÃO DE TETRÂMEROS PMHC DE NY-ESO-1 A CÉLULAS AK-D10R3 EXPRESSANDO TCR

[0262].Células AK-D10R3 expressando TCRs quiméricos de direcionamento NY-ESO-1 TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0017, TCR0031, TCR0031, TCR0031, TCR0035, TCR0037, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067, ou TCR0069 foram expandidas durante três dias a 37 °C em uma atmosfera de CO<sub>2</sub> a 10%, utilizando meio SF-IMDM (Cat BioConcept. n°: 1-28S07-1). Células AK-D10R3 que expressam um TCR de referência que se liga a células AK-D10R3 SSX-2 ou TCR-negativas foram utilizadas como controles. 1,0x10<sup>5</sup> células foram semeadas em cada poço de uma placa de 96 poços de ensaio, centrifugado a 300 xg e 4 °C durante 5 minutos, foram lavadas duas vezes utilizando 200 de tampão de ensaio (1x PBS suplementado com 2% de FCS), e ressuspensas no ensaio tampão a uma concentração de 1,0x10<sup>5</sup> células/100. Para manchamento, 20 µL de soluções de estoque de tetrâmeros HLA-A\*0201 de anticorpo de cadeia-APC de TCR anti-camundongo (BD, Cat. n°: 553174, clone H57-597) (1: 500) e HLA-A\*0201 carregados com PE com o peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1, produzido internamente) (1:

250) foram adicionados em cada poço. Após 30 min de incubação à temperatura ambiente, as células foram lavadas duas vezes como descrito acima e analisadas por citometria de fluxo utilizando um citômetro BD FACSCanto II. As células foram bloqueadas para expressão de TCR (APC +) versus ligação a pMHC (PE +). Os gráficos de pontos do software FlowJo foram gerados e a porcentagem (%) de células TCR + pMHC + foi determinada.

[0263].Como mostrado na Figura 6, o TCR18168c e cada um dos mutantes de TCR18168c testados ligaram-se a tetrâmeros HLA-A\*0201 carregados com o peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1).

### 6.3.3 ATIVAÇÃO DE CÉLULAS AK-D10R3 EXPRESSANDO TCR POR CÉLULAS NY-ESO-1 + T2

[0264].Células AK-D10R3 expressando um construto repórter de IL-2-(NFAT) 3 -EGFP e TCR quiméricos de alvo de NY-ESO-1 TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0017, TCR0019, TCR0021, TCR0023, TCR0027, TCR0029, TCR0031, TCR0033, TCR0035, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 ou TCR0069 foram cultivados em meio SF-IMDM como descrito acima. Em paralelo, células alvo T2 (células de linfoblastos humanos como descrito por Salter RD, EMBO J, 5 de Maio de 1986 (5): 943-9 PMID 3522223) foram pulsadas com peptídeos antígenos NY-ESO-1. Centrifugaram-se as células T2 a 300 x g e a 4 °C durante 5 minutos, lavaram-se utilizando 1x PBS e ressuspenderam-se em 1x PBS suplementado com 50/ml de antígeno do tipo selvagem NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1, produzido internamente) a uma concentração

final de  $1,0 \times 10^6$  células/250  $\mu$ l. Células T2 pulsadas com um peptídeo SXX-2 KASEKIFYV (SEQ ID NO: 274) (peptídeos e elefantes, lote EP07005/3009P04) ou nenhum peptídeo serviram como controle. Para as titulações de peptídeos, células T2 foram pulsadas com um intervalo de doses de antígeno NY-ESO -1 utilizando 24, 2,4, 0,24,  $2,4 \times 10^{-2}$ ,  $2,4 \times 10^{-3}$ ,  $2,4 \times 10^{-4}$ ,  $2,4 \times 10^{-5}$ ,  $2,4 \times 10^{-6}$ ,  $2,4 \times 10^{-7}$ ,  $2,4 \times 10^{-8}$ ,  $2,4 \times 10^{-9}$ ,  $2,4 \times 10^{-10}$ ,  $2,4 \times 10^{-11}$ ,  $2,4 \times 10^{-12}$  ou  $2,4 \times 10^{-13}$   $\mu$ g de peptídeo por  $1,0 \times 10^6$  células. As células foram incubadas durante 3 horas a 37 °C, lavou-se duas vezes, utilizando PBS 1x como descrito acima, e ressuspenderam-se a uma concentração final de  $5,0 \times 10^6$  células/20 ml utilizando meio SF-IMDM.

[0265]. 200  $\mu$ l ( $5,0 \times 10^4$  células) dos TCR que expressam células AK-D10R3 foram adicionados em cada poço de uma placa de 96 poços de ensaio, centrifugado a 300 x g durante 5 min, e o sobrenadante descartado. Em seguida, 200  $\mu$ l ( $5,0 \times 10^4$  células) da suspensão de células alvo T2 foram adicionados em cada cavidade. Células AK-D10R3 foram cuidadosamente ressuspensas e co-incubados com as células T2, durante 18 horas a 37 °C em uma atmosfera de 10% de CO<sub>2</sub>. Para a co-manchamento, as suspensões de células foram sedimentadas a 300 x g durante 10 min, lavadas duas vezes utilizando tampão de ensaio, ressuspensas utilizando 20  $\mu$ l/poço de solução de manchamento (1x PBS suplementado com 1:500 de anticorpo anti-TCR de cadeia de TCR anti-camundongo marcado com APC) e incubado durante 30 min à temperatura ambiente. Subsequentemente, as células foram lavadas duas vezes utilizando tampão de ensaio como descrito acima, ressuspensas em 80  $\mu$ l de tampão de ensaio e analisadas por citometria de fluxo utilizando um citômetro BD FACSCanto II. As células foram bloqueadas para expressão

de TCR (APC +) versus ativação de células T (EGFP +). Os gráficos de pontos do software FlowJo foram gerados e a porcentagem (%) de células APC + EGFP + foi determinada. Cada ensaio foi realizado em triplicado.

[0266].Como mostrado na Figura 7, o TCR18168c e cada um dos mutantes TCR18168c testados foram capazes de mediar a ativação do construto repórter IL-2-NFAT em células AK-D10R3 na presença de células T2 pulsadas com o tipo selvagem NY-ESO-1 peptídeo SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (Figura 7).

#### 6.3.4 LIGAÇÃO DE TETRÂMEROS DE NY-ESO-1 PMHC A CÉLULAS JURKAT QUE EXPRESSAM TCR

[0267].Os TCRs quiméricos de alvo NY-ESO-1 TCR18168c, TCR0001, TCR0009, TCR0011, TCR0013, TCR0015, TCR0037, TCR0021, TCR0029, TCR0027, TCR0031, TCR0037, TCR0049, TCR0059, TCR0061, TCR0065, TCR0067 ou TCR0069 foram convertidos. em TCRs totalmente humanos e expressos em células Jurkat humanas. Os nomes dos TCRs totalmente humanos correspondentes a cada TCR quimérico estão listados na Tabela 4. Nos construtos de expressão, as cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de cada TCR foram ligadas através de um sítio P2A-furina.

[0268].As células de Jurkat que expressam TCR foram expandidas durante três dias a 37 °C em uma atmosfera de CO<sub>2</sub> a 10%, utilizando meio RPMI suplementado com L-Glutamina (BioConcept Cat. nº: 1-41F03-I, lote LA03485P). Células Jurkat TCR-negativas foram usadas como controles. 1,0x10<sup>5</sup> células foram semeadas em cada poço de uma placa de 96 poços de ensaio, centrifugado a 300 x g e 4 °C durante 5 minutos, foram lavadas duas vezes utilizando 200 de tampão de ensaio (1x PBS suplementado com 2% de

FCS), e ressuspensas no ensaio tampão a uma concentração de  $1,0 \times 10^5$  células/100  $\mu$ l. As células foram manchadas independentemente para expressão de TCR e ligação a pMHC. Para manchamento, 20  $\mu$ m de soluções de estoque de tetrâmeros de anticorpo anti-TCR-APC humano (eBioscience, Cat. n°: 17-9985-42, clone IP26) (1: 200) ou HLA-A\*0201 marcado com PE carregado com o peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) (MBL, Cat. N. °: T01064, lote T1606011) (1:250) foram adicionados em cada poço. Após uma incubação de 30 minutos à temperatura ambiente, as células foram lavadas duas vezes como descrito acima e analisadas por citometria de fluxo utilizando um citômetro BD FACSCanto II. Em um grupo de contraprova, as células foram manchadas com tetrâmeros de HLA-A\*0201 marcados com PE carregados com um peptídeo antigênico de controle SXX-2 KASEKIFYV (SEQ ID NO: 274) (MBL, Cat. n°: TSM079-1, lote 001) (1:250). As células foram bloqueadas para expressão de TCR (APC +) versus FSC ou ligação a pMHC (PE +) versus FSC. Os gráficos de pontos do software FlowJo foram gerados e a porcentagem (%) de células TCR + ou pMHC + foi determinada.

[0269]. Como mostrado nas Figuras 8A e 8B, TCR18168 e cada um dos mutantes de TCR18168 testados ligaram-se a tetrâmeros HLA-A\*0201 carregados com o peptídeo NY-ESO-1 de tipo selvagem SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) quando expressos na superfície de Jurkat células como TCRs totalmente humanos.

#### 6.3.5 CARACTERIZAÇÃO DE CÉLULAS T HUMANAS PRIMÁRIAS EXPRESSANDO MUTANTES DE TCR18168 CO-CULTIVADAS COM CÉLULAS ALVO T2 PULSADAS COM PEPTÍDEO

[0270].As moléculas de mRNA que codificam construtos de fusão das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  de TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038, TCR0070 ou um TCR de referência específico para o peptídeo NY-ESO-1 ligado a tetrâmero HLA-A\*0201 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1), foram gerados através de transcrição *in vitro* utilizando o kit mMMESSAGE mMACHINE T7 Ultra (Ambion, Cat. n°: AMB13455). Cada mRNA foi expresso a partir de um vetor que codifica, na ordem 5' para 3', a cadeia de TCR, um sítio de clivagem de Furina, um sítio de clivagem de P2A e a cadeia  $\alpha$  de TCR. As células T primárias humanas foram, então, transfectadas com cada um desses mRNA por eletroporação utilizando um eletroporador MaxCyte GT. A eficiência da transfecção foi avaliada 16 horas após a eletroporação utilizando um Tetrâmero de APC SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) HLA-A\*0201 (MBL Cat. No. T10605). Utilizando uma placa de fundo redondo de 96 poços, as células T primárias transfectadas marcadas com Cell Trace Violet (CTV) foram co-cultivadas, em uma razão de efector-alvo de 1:1, com células alvo T2 marcadas com terço de succinimidilo de Carboxifluoresceína (CFSE). que tinha sido pulsado com concentrações variáveis do peptídeo SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1) de uma dose elevada de 1.000 nM para uma concentração baixa de 12,8 pM por diluições em série de 5x. Após 16 horas de cocultura sob 37 °C e CO<sub>2</sub> a 5%, os poços foram analisados com um analisador de células BD LSRFortessa™ para avaliar biomarcadores de ativação celular (CD25, Figuras 9A-9H), desgranulação (CD107a, Figuras 10A- 10H) e células viáveis (Figuras 11A-11H). A análise foi realizada utilizando FlowJo®, Microsoft® Excel® e GraphPad Prism.

[0271].Como mostrado nas Figuras 9A-9H, todos os TCRs específicos de NY-ESO-1 testados (TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028,

TCR0038 e TCR0070, e o TCR de referência) induziram a ativação celular, como mostrado pela superfície celular Expressão CD25. A porcentagem de expressão de CD25 aumentou quando foram usados níveis mais elevados do peptídeo NY-ESO-1 para pulsação. Similarmente, todos esses TCRs demonstraram um aumento do potencial citolítico e degranulação celular (mostrado nas Figuras 10A-10H pela expressão de CD107a na superfície da célula) em relação ao controle negativo. Os controles negativos para as experiências representadas nas Figuras 9A-9H e 10A-10H foram células T primárias humanas transfectadas com um TCR dirigido a peptídeo Mart-1, DMF4 e co-cultivadas com células T2 pulsadas com 1  $\mu$ M de NY-ESO-1. Além disso, as células T primárias que expressam cada um dos TCR específicos para NY-ESO-1 apresentaram citotoxicidade aumentada relativamente ao controle negativo (apresentado nas Figuras 11A-11H pelos números decrescidos de células T2 alvo viáveis). Utilizou-se 1  $\mu$ M de peptídeo Mart-1 como controle negativo para as células T2 do pulso.

#### 6.3.6 CARACTERIZAÇÃO DE CÉLULAS T HUMANAS PRIMÁRIAS EXPRESSANDO MUTANTES DE TCR18168 CO-CULTIVADAS COM LINHAS DE CÉLULAS TUMORAIS QUE EXPRESSAM PEPTÍDEOS

[0272].As moléculas de mRNA como descritas na Seção 6.3.5 foram preparadas e transfectadas em células T primárias por eletroporação, usando os mesmos métodos da Seção 6. 3. 5. As células T que expressam TCR foram então co-cultivadas, em várias razões de efetor-alvo, com a linha celular de leucemia mieloide crônica K562, que expressa o NY-ESO-1 endógeno. Especificamente, as células K562 foram marcadas com CFSE e transduzidas com HLA-A\*0201 e NY-ESO-1 humanos (para superexpressar a proteína). Os

números fixos de células K562 alvo foram plaqueados em uma placa de cultura de tecidos de fundo redondo de 96 poços e co-cultivados com quantidades variáveis de células T transfectadas em triplicado. A co-cultura foi incubada a 37 °C, CO<sub>2</sub> a 5% durante 16 horas e medida para biomarcadores de ativação (CD25), desgranulação (CD107a) e viabilidade celular alvo, como descrito na secção 6.3.5.

[0273].Como mostrado nas Figuras 12A-12H, todos os TCRs específicos de NY-ESO-1 testados (TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038 e TCR0070, e o TCR de referência) induziram ativação celular, como mostrado pela superfície celular CD25 expressão, sob várias razões efetor-alvo. Similarmente, esses TCRs demonstraram um potencial citolítico aumentado e degranulação celular (mostrado nas Figuras 13A-13H pela expressão de CD107a na superfície da célula). Para detectar tanto a expressão de CD25 como de CD107a, utilizaram-se células T primárias humanas transfectadas com DMF4 como controles negativos. Além disso, células T primárias expressando qualquer um dos TCRs específicos de NY-ESO-1 exibiram citotoxicidade aumentada em relação ao controle negativo nas razões de efetor:alvo de 5:1 e 10:1 (mostrado nas Figuras 14A-14H pelo número reduzido de células K562 alvo viáveis). Para os ensaios de citotoxicidade, células T transfectadas com DMF4 foram co-cultivadas com as células alvo e testadas como controles negativos.

[0274].Em outro experimento, células T transfectadas com mRNA codificando o TCR de referência descrito acima, TCR0002, TCR0014, TCR0018, TCR0022, TCR0028, TCR0038, TCR0070 ou TCR DMF4 de controle negativo foram, cada, co-cultivadas, em uma razão de efetor-alvo de

5:1., com uma mistura de números iguais de dois grupos de células alvo K562. O primeiro grupo de células K562 (Grupo 1) foi transduzido com HLA-A\*0201 e proteína NY-ESO-1 humanas, de modo a apresentar o complexo HLA-peptídeo cognato reconhecido pelos TCRs de teste, e foi marcado com 4  $\mu$ M de CFSE. O segundo grupo de células K562 (Grupo 2) foi transduzido com HLA-B\*0702 humano e marcado com 0,20  $\mu$ M de CFSE. Em paralelo, foi preparada uma mistura idêntica de células K562, mas não co-cultivada com células T. Em cada caso, os números de cada conjunto de células alvo K562 viáveis restantes foram determinados por citometria de fluxo, e um valor de “porcentagem de morte” foi determinado para cada TCR testado determinando a razão de células viáveis do Grupo 1 restantes para células do Grupo 2 restantes viáveis na mistura de co-cultura de células T; determinar a proporção de células do Grupo 1 viáveis remanescentes para as células do Grupo 2 viáveis remanescentes na mistura de culturas em células não T; calculando a relação entre essas duas razões; subtraindo de 1; e multiplicando por 100%. Um valor positivo indicou morte preferencial de células do Grupo 1 em comparação com as células do Grupo 2. Como mostrado na Figura 15, todos os TCRs testados, além do controle negativo, resultaram em substancial morte preferencial de células K562 transduzidas com HLA-A\*0201 e proteína NY-ESO-1 humanas. A amostra de controle negativo não exibiu morte preferencial detectável.

[0275].Em outro experimento, as células tumorais alvo foram co-cultivadas com células T primárias que expressam TCR sem superexpressão de NY-ESO-1 ou HLA-A\*0201. Especificamente, as células de melanoma SLM2-mel que expressam o NY-ESO-1 endógeno e o HLA-A\*0201 foram utilizadas como células alvo e marcadas com CTV. O número fixo de células

alvo foi co-cultivado em uma placa de cultura de tecidos de fundo redondo de 96 poços com um número variado de células T primárias transfectadas expressando os TCRs em triplicados. A placa de co-cultura foi incubada a 37 °C, CO<sub>2</sub> a 5% durante 16 horas e o número de células viáveis foi avaliado usando o mesmo citometria de fluxo, como descrito neste e em seções anteriores. Todos os TCR2 específicos para NY-ESO-1 testaram expressão percentual CD25 aumentada (Figuras 16A-16F) e CD107a (Figuras 17A-17F) em relação ao controle negativo. Como mostrado nas Figuras 18A-18F, todos os TCRs específicos para NY-ESO-1 testados exibiram citotoxicidade aumentada em relação ao controle negativo. Como controles negativos para as Figuras 16A-16F, 17A-17F e 18A-18F, células T transfectadas com PBS foram co-cultivadas com células alvo a razões de efector-alvo correspondentes.

#### 6.3.7 CARACTERIZAÇÃO DOS PERFIS DE ESPECIFICIDADE DO TCR NY-ESO-1

[0276].Esse Exemplo ilustra a utilização de um método de varredura para avaliar a especificidade alvo de vários TCR específicos de NY-ESO-1 aqui descritos.

[0277].Resumidamente, foi preparado um grupo de polipeptídeos curtos com elevada similaridade com a sequência peptídica NY-ESO-1 de SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1). Uma variante não otimizada por âncora com uma valina no terminal C (SLLMWITQV, SEQ ID NO: 2) foi utilizada como a sequência parental para a mutagênese. Cada posição, exceto para a posição de ancoragem P2 (G) e P9 (V), de SEQ ID NO: 2 foi individualmente substituído com todos os outros 19 aminoácidos que ocorrem naturalmente possíveis, resultando em um conjunto total de 133 peptídeos alterados (SEQ ID

NO: 275-407 como mostrado na Tabela 10). O perfil de especificidade de cada TCR foi avaliado medindo a ativação de células efectoras que expressam TCR após co-cultivar com células alvo T2 carregadas com um dos 133 peptídeos ou com a SEQ ID NO: 2 parental.

[0278].As células efectoras (células NY-ESO AK-D10R3) foram geradas a partir de células de timoma negativas de TCR de camundongo, como descrito na Seção 6.1, e estavelmente transduzidas com TCRs quiméricos TCR0001, TCR0017, TCR0021, TCR0037, ou um TCR de referência específico para peptídeo NY-ESO-1 SLLMWITQC (SEQ ID NO: 1); um camundongo quimérico/CD8 humano; e um construto repórter de EGFP ligado a um promotor de IL-2 mimó, que compreende três sítios de ligação a NFAT (3xNFAT). As células foram cultivadas em SF-IMDM (Amimed, UK) suplementado com Soro Fetal de Vitelo a 3% (FCS; Amimed), Penicilina/Estreptomicina a 1% (SIGMA-ALDRICH, St. Louis, MO) e 50  $\mu$ M de  $\beta$ -mercaptoetanol (Gibco, Fisher Scientific, UK) a 37 °C e CO<sub>2</sub> a 10%. O antígeno que apresenta células T2 (174 x CEM.T2) deficientes em Tap de ATCC foi mantido em RPMI 1640 (SIGMA-ALDRICH) suplementado com FCS a 10% e penicilina/estreptomicina a 1% a 37 °C e CO<sub>2</sub> a 5%.

[0279].Os peptídeos (adquiridos junto à Peptides and Elephants, Alemanha, ou produzidos internamente) foram suspensos em DMSO e a concentração foi ajustada para 4 mg/ml. Resumidamente, células T2 foram lavadas em PBS (Gibco) e incubadas com 80  $\mu$ g de peptídeo por  $1 \times 10^6$  células durante 2 horas a 37 °C e CO<sub>2</sub> a 5%. Após a incubação, as células T2 foram lavadas em PBS/FCS a 2% e depois ressuspensas em meio SF-IMDM. As células efectoras que expressam o TCR de interesse foram co-cultivadas com

células T2 pulsadas com peptídeo em uma razão de 2:1 (total de 150.000 células por poço de uma placa de 96 poços) durante 16 horas em meio SF-IMDM a 37 °C e CO<sub>2</sub> a 10%. Lavaram-se as células duas vezes em FBS/PBS a 2% e mancharam-se com o clone da cadeia de TCR-β anti-camundongo H57-597 (BD Pharmingen, San Jose, CA, 1:500) durante 30 min à temperatura ambiente. As células foram lavadas duas vezes, seguidas por análise FACS utilizando um BD FACS Canto II.

[0280].A análise de dados foi realizada usando o software FlowJo V10. A ativação foi calculada como a proporção de células que expressam EGFP na população AK-D10R3 de NY-ESO (as células AK-D10R3 foram identificadas com base na expressão de TCR). A ativação de fundo (sem peptídeo carregado) foi subtraída de todas as amostras carregadas com peptídeo (sequências alteradas e nativas). A média e o erro padrão da média (SEM) dos valores de fundo subtraído foram calculados de todas as réplicas (pelo menos 3 réplicas para cada TCR) e os valores foram normalizados para aqueles do peptídeo de sequência nativa, com valores normalizados cortados para um mínimo de 0,0 (apenas mapas de calor) e até um máximo de 1,0 (mapas de calor e gráficos de barras) para fins de exibição. Os valores normalizados são mostrados no formato do mapa de calor nas Figuras 19A (referência TCR), 19B (TCR0001), 19C (TCR0017), 19D (TCR 0021) e 19E (TCR0037) e no formato de gráfico de barras nas Figuras 20A (referência TCR), 20B (TCR0001), 20C (TCR0017), 20D (TCR 0021) e 20E (TCR0037).

[0281].Os mapas de calor e gráficos de barras revelam os perfis distintos de especificidade de cada TCR testado. Em geral, uma porcentagem maior de brancos (valores normalizados baixos) indica menor tolerância para

mutações no peptídeo cognato NY-ESO-1, indicando um maior grau de especificidade para o peptídeo cognato NY-ESO-1 no contexto do ensaio supracitado. Como mostrado nas Figuras 19A-19E, TCR0001, TCR0017, TCR0021 e TCR0037 todos exibiram um grau de especificidade substancialmente mais elevado para o peptídeo cognato NY-ESO-1 do que o TCR de referência para os peptídeos mutantes avaliados. Do mesmo modo, os gráficos de barras nas Figuras 20A-20E revelam uma maior porcentagem de valores de ativação normalizados baixos para os peptídeos mutantes para cada um dos TCR0001, TCR0017, TCR0021 e TCR0037 em comparação com o TCR de referência.

Tabela 10 Peptídeos alterados usados para gerar perfis de especificidade de TCRs quiméricos.

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
275	ALLMWITQV
276	CLLMWITQV
277	DLLMWITQV
278	ELLMWITQV
279	FLLMWITQV
280	GLLMWITQV
281	HLLMWITQV
282	ILLMWITQV
283	KLLMWITQV
284	LLLMWITQV
285	MLLMWITQV

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
286	NLLMWITQV
287	PLLMWITQV
288	QLLMWITQV
289	RLLMWITQV
290	TLLMWITQV
291	VLLMWITQV
292	WLLMWITQV
293	YLLMWITQV
294	SLAMWITQV
295	SLCMWITQV
296	SLDMWITQV
297	SLEMWITQV
298	SLFMWITQV
299	SLGMWITQV
300	SLHMWITQV
301	SLIMWITQV
302	SLKMWITQV
303	SLMMWITQV
304	SLNMWITQV
305	SLPMWITQV
306	SLQMWITQV
307	SLRMWITQV
308	SLSMWITQV

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
309	SLTMWITQV
310	SLVMWITQV
311	SLWMWITQV
312	SLYMWITQV
313	SLLAWITQV
314	SLLCWITQV
315	SLLDWITQV
316	SLLWITQV
317	SLLFWITQV
318	SLLGWITQV
319	SLLHWITQV
320	SLLIWITQV
321	SLLKWITQV
322	SLLLWITQV
323	SLLNWITQV
324	SLLPWITQV
325	SLLQWITQV
326	SLLRWITQV
327	SLLSWITQV
328	SLLTWITQV
329	SLLVWITQV
330	SLLWWITQV
331	SLLYWITQV

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
332	SLLMAITQV
333	SLLMCITQV
334	SLLMDITQV
335	SLLMEITQV
336	SLLMFITQV
337	SLLMGITQV
338	SLLMHITQV
339	SLLMIITQV
340	SLLMKITQV
341	SLLMLITQV
342	SLLMMITQV
343	SLLMNITQV
344	SLLMPITQV
345	SLLMQITQV
346	SLLMRITQV
347	SLLMSITQV
348	SLLMTITQV
349	SLLMVITQV
350	SLLMYITQV
351	SLLMWATQV
352	SLLMWCTQV
353	SLLMWDTQV
354	SLLMWETQV

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
355	SLLMWFTQV
356	SLLMWGTQV
357	SLLMWHTQV
358	SLLMWKTQV
359	SLLMWLTQV
360	SLLMWMTQV
361	SLLMWNTQV
362	SLLMWPTQV
363	SLLMWQTQV
364	SLLMWRTQV
365	SLLMWSTQV
366	SLLMWTTQV
367	SLLMWVTQV
368	SLLMWWTQV
369	SLLMWYTQV
370	SLLMWIAQV
371	SLLMWICQV
372	SLLMWIDQV
373	SLLMWIEQV
374	SLLMWIFQV
375	SLLMWIGQV
376	SLLMWIHQV
377	SLLMWIIQV

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
378	SLLMWIKQV
379	SLLMWILQV
380	SLLMWIMQV
381	SLLMWINQV
382	SLLMWIPQV
383	SLLMWIQQV
384	SLLMWIRQV
385	SLLMWISQV
386	SLLMWIVQV
387	SLLMWIWQV
388	SLLMWIYQV
389	SLLMWITAV
390	SLLMWITCV
391	SLLMWITDV
392	SLLMWITEV
393	SLLMWITFV
394	SLLMWITGV
395	SLLMWITHV
396	SLLMWITIV
397	SLLMWITKV
398	SLLMWITLV
399	SLLMWITMV
400	SLLMWITNV

SEQ ID NO	Sequência Peptídica Alvo
401	SLLMWITPV
402	SLLMWITRV
403	SLLMWITSV
404	SLLMWITTV
405	SLLMWITVV
406	SLLMWITWV
407	SLLMWITYV
2	SLLMWITQV (controle)

[0282].A invenção não deve ser limitada no seu escopo pelas modalidades específicas aqui descritas. De fato, várias modificações da invenção além daquelas descritas se tornarão evidentes para os versados na técnica a partir da descrição anterior e figuras anexas. Tais modificações destinam-se a se encontrar dentro do escopo das reivindicações anexas.

[0283].Todas as referências (por exemplo, publicações ou patentes ou pedidos de patentes) aqui citadas são incorporadas aqui a título de referência em suas totalidades e para todos os propósitos na mesma extensão como se cada referência individual (por exemplo, publicação ou patente ou pedido de patente) fosse específica e individualmente indicada a ser incorporada a título de referência em sua totalidade para todos os fins.

[0284].Outras modalidades estão dentro das seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Receptor de células T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende a região determinante de complementaridade CDR3 $\alpha$ , em que CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 ou 65.

2. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 64 ou 65.

3. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7 e 39-60.

4. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 e 54.

5. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$  e CDR2 $\alpha$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5 e 6, respectivamente.

6. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42;

5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58; 5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente.

7. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 87-91.

8. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 3 e 66-86.

9. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 e 80.

10. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415.

11. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412.

12. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o TCR compreende uma

região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende CDR3  $\beta$ , em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

13. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$  que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente.

14. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

15. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12-14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

16. Receptor de células T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende a região determinante de complementaridade CDR3 $\beta$ , em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

17. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$  que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente.

18. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\beta$  compreende a sequência de

aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

19. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16-18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

20. Receptor de células T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18.

21. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18.

22. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende uma sequência de aminoácidos de pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

23. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

24. Receptor de células T isolado (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região

variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 19.

25. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a  $V\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

26. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , e uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3  $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

27. TCR isolado **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) que compreende regiões determinantes de complementaridade CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3  $\alpha$ , e uma região variável da cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) que compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6,

44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

28. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as V $\alpha$  e V $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 3 e 4, 66 e 4, 67 e 4, 68 e 4, 69 e 4, 70 e 4, 71 e 4, 72 e 4, 73 e 4, 74 e 4, 75 e 4, 76 e 4, 77 e 4, 78 e 4, 79 e 4, 80 e 4, 81 e 4, 82 e 4, 83 e 4, 84 e 4, 85 e 4 ou 86 e 4, respectivamente.

29. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 e 12-28, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, 26 ou 92.

30. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, 16-18 e 20-29, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma região constante da cadeia  $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16 ou 17.

31. TCR isolado **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ , em que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

32. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  sequência de compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

33. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 31 ou 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 13 e 97; 13 e 98; 13 e 99; 13 e 100; 13 e 101; 13 e 102; 13 e 103; 13 e 104; 93 e 14; 93 e 25; 93 e 97; 93 e 98; 93 e 99; 93 e 100; 93 e 101; 93 e 102; 93 e 103; 93 e 104; 94 e 14; 94 e 25; 94 e 97; 94 e 98; 94 e 99; 94 e 100; 94 e 101; 94 e 102; 94 e 103; 94 e 104; 95 e 14; 95 e 25; 95 e 97; 95 e 98; 95 e 99; 95 e 100; 95 e 101; 95 e 102; 95 e 103; 95 e 104; 96 e 14; 96 e 25; 96 e 97; 96 e 98; 96 e 99; 96 e 100; 96 e 101; 96 e 102; 96 e 103; 96 e 104; 105 e 14; 105 e 25; 105 e 97; 105 e 98; 105 e 99; 105 e 100; 105 e 101; 105 e 102; 105 e 103; 105 e 104; 106 e 14; 106 e 25; 106 e 97; 106 e 98; 106 e 99; 106 e 100; 106 e 101; 106 e 102; 106 e 103; 106 e 104; 107 e 14; 107 e 25; 107 e 97; 107 e 98; 107 e 99; 107 e 100; 107 e 101; 107 e 102; 107 e 103; 107 e 104; 108 e 14; 108 e 25; 108 e 97; 108 e 98; 108 e 99; 108 e 100; 108 e 101; 108 e 102; 108 e 103; 108 e 104; 109 e 14; 109 e 25; 109 e 97; 109 e 98; 109 e 99; 109 e 100; 109 e 101; 109 e 102; 109 e 103; 109 e 104; 110 e 14; 110 e 25; 110 e 97; 110 e 98; 110 e 99; 110 e 100; 110 e 101; 110 e 102; 110 e 103; 110 e 104; 111 e 14; 111 e 25; 111 e 97; 111 e 98; 111 e 99; 111 e 100; 111 e 101; 111 e 102; 111 e 103; 111 e 104; 112 e 14; 112 e 25; 112 e 97; 112 e 98; 112 e 99; 112 e 100; 112 e 101;

112 e 102; 112 e 103; 112 e 104; 113 e 14; 113 e 25; 113 e 97; 113 e 98; 113 e 99; 113 e 100; 113 e 101; 113 e 102; 113 e 103; 113 e 104; 114 e 14; 114 e 25; 114 e 97; 114 e 98; 114 e 99; 114 e 100; 114 e 101; 114 e 102; 114 e 103; 114 e 104; 115 e 14; 115 e 25; 115 e 97; 115 e 98; 115 e 99; 115 e 100; 115 e 101; 115 e 102; 115 e 103; 115 e 104; 116 e 14; 116 e 25; 116 e 97; 116 e 98; 116 e 99; 116 e 100; 116 e 101; 116 e 102; 116 e 103; 116 e 104; 117 e 14; 117 e 25; 117 e 97; 117 e 98; 117 e 99; 117 e 100; 117 e 101; 117 e 102; 117 e 103; 117 e 104; 118 e 14; 118 e 25; 118 e 97; 118 e 98; 118 e 99; 118 e 100; 118 e 101; 118 e 102; 118 e 103; 118 e 104; 120 e 14; 120 e 25; 120 e 97; 120 e 98; 120 e 99; 120 e 100; 120 e 101; 120 e 102; 120 e 103; 120 e 104; 121 e 14; 121 e 25; 121 e 97; 121 e 98; 121 e 99; 121 e 100; 121 e 101; 121 e 102; 121 e 103; 121 e 104; 122 e 14; 122 e 25; 122 e 97; 122 e 98; 122 e 99; 122 e 100; 122 e 101; 122 e 102; 122 e 103; 122 e 104; 123 e 14; 123 e 25; 123 e 97; 123 e 98; 123 e 99; 123 e 100; 123 e 101; 123 e 102; 123 e 103; 123 e 104; 125 e 14; 125 e 25; 125 e 97; 125 e 98; 125 e 99; 125 e 100; 125 e 101; 125 e 102; 125 e 103; 125 e 104; 126 e 14; 126 e 25; 126 e 97; 126 e 98; 126 e 99; 126 e 100; 126 e 101; 126 e 102; 126 e 103; 126 e 104; 127 e 14; 127 e 25; 127 e 97; 127 e 98; 127 e 99; 127 e 100; 127 e 101; 127 e 102; 127 e 103; 127 e 104; 128 e 14; 128 e 25; 128 e 97; 128 e 98; 128 e 99; 128 e 100; 128 e 101; 128 e 102; 128 e 103; 128 e 104; 408 e 14; 408 e 25; 408 e 97; 408 e 98; 408 e 99; 408 e 100; 408 e 101; 408 e 102; 408 e 103; 408 e 104; 409 e 14; 409 e 25; 409 e 97; 409 e 98; 409 e 99; 409 e 100; 409 e 101; 409 e 102; 409 e 103; 409 e 104; 410 e 14; 410 e 25; 410 e 97; 410 e 98; 410 e 99; 410 e 100; 410 e 101; 410 e 102; 410 e 103; 410 e 104; 411 e 14; 411 e 25; 411 e 97; 411 e 98; 411 e 99; 411 e 100; 411 e 101; 411 e 102; 411 e 103; 411 e 104; 412 e 14; 412 e 25; 412 e 97; 412 e 98; 412 e

99; 412 e 100; 412 e 101; 412 e 102; 412 e 103; 412 e 104; 413 e 14; 413 e 25; 413 e 97; 413 e 98; 413 e 99; 413 e 100; 413 e 101; 413 e 102; 413 e 103; 413 e 104; 414 e 14; 414 e 25; 414 e 97; 414 e 98; 414 e 99; 414 e 100; 414 e 101; 414 e 102; 414 e 103; 414 e 104; 415 e 14; 415 e 25; 415 e 97; 415 e 98; 415 e 99; 415 e 100; 415 e 101; 415 e 102; 415 e 103; ou 415 e 104, respectivamente.

34. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 105 e 14; 105 e 25; 110 e 14; 110 e 25; 115 e 14; 115 e 25; 120 e 14; 120 e 25; 125 e 14; 125 e 25; 408 e 14; 408 e 25; 412 e 14; ou 412 e 25, respectivamente.

35. TCR isolado, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 105 e 14; 110 e 14; 115 e 14; 120 e 14; 125 e 14; 408 e 14; ou 412 e 14, respectivamente.

36. TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 31-35, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2.

37. Polipeptídeo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma região variável de cadeia  $\alpha$  ( $V\alpha$ ) e uma região variável de cadeia  $\beta$  ( $V\beta$ ) de um receptor de células T (TCR) que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que a  $V\alpha$  compreende a região determinante de complementaridade CDR3 $\alpha$ , em que o

CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64 ou 65.

38. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a CDR3 $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 64 ou 65.

39. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 37 ou 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7 e 39-60.

40. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a CDR3 $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 7, 39, 40, 43, 45, 47, 49 e 54.

41. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$  e CDR2 $\alpha$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 5 e 6, respectivamente.

42. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6 e 7; 5, 6 e 39; 5, 6 e 40; 5, 6 e 41; 5, 6 e 42; 5, 6 e 43; 5, 6 e 44; 5, 6 e 45; 5, 6 e 46; 5, 6 e 47; 5, 6 e 48; 5, 6 e 49; 5, 6 e 50; 5, 6 e 51; 5, 6 e 52; 5, 6 e 53; 5, 6 e 54; 5, 6 e 55; 5, 6 e 56; 5, 6 e 57; 5, 6 e 58; 5, 6 e 59; ou 5, 6 e 60, respectivamente.

43. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende uma sequência de

aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 87-91.

44. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 3 e 66-86.

45. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 44, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 3, 66, 69, 71, 73, 75 e 80.

46. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415.

47. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412.

48. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende CDR3 $\beta$ , em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

49. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$  que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente.

50. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 48 ou 49,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

51. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 48-50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

52. Polipeptídeo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma Va e uma V $\beta$  de um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que a V $\beta$  compreende a região determinante de complementaridade CDR3 $\beta$  e em que a CDR3 $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

53. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$  e CDR2 $\beta$ , que compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 8 e 9, respectivamente.

54. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 52 ou 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4.

55. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 52-54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

56. Polipeptídeo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma Va e uma V $\beta$  de um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que a Va compreende

uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85 %, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18.

57. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 18.

58. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 56 ou 57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID. NÃO: 19.

59. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

60. Polipeptídeo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma V $\alpha$  e um V $\beta$  de um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, em que a V $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos de pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% idêntica à sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

61. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\beta$  compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 19.

62. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a V $\alpha$  compreende CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , e a V $\beta$  compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem sequências de

ácido apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

63. Polipeptídeo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma  $V\alpha$  e uma  $V\beta$  de um TCR, em que a  $V\alpha$  compreende regiões determinantes de complementaridade CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$  e CDR3 $\alpha$ , e a  $V\beta$  compreende CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$ , em que CDR1 $\alpha$ , CDR2 $\alpha$ , CDR3 $\alpha$ , CDR1 $\beta$ , CDR2 $\beta$  e CDR3 $\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 5, 6, 7, 8, 9 e 10; 5, 6, 39, 8, 9 e 10; 5, 6, 40, 8, 9 e 10; 5, 6, 41, 8, 9 e 10; 5, 6, 42, 8, 9 e 10; 5, 6, 43, 8, 9 e 10; 5, 6, 44, 8, 9 e 10; 5, 6, 45, 8, 9 e 10; 5, 6, 46, 8, 9 e 10; 5, 6, 47, 8, 9 e 10; 5, 6, 48, 8, 9 e 10; 5, 6, 49, 8, 9 e 10; 5, 6, 50, 8, 9 e 10; 5, 6, 51, 8, 9 e 10; 5, 6, 52, 8, 9 e 10; 5, 6, 53, 8, 9 e 10; 5, 6, 54, 8, 9 e 10; 5, 6, 55, 8, 9 e 10; 5, 6, 56, 8, 9 e 10; 5, 6, 57, 8, 9 e 10; 5, 6, 58, 8, 9 e 10; 5, 6, 59, 8, 9 e 10; ou 5, 6, 60, 8, 9 e 10, respectivamente.

64. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 63, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $V\alpha$  e  $V\beta$  compreendem as sequências de aminoácidos apresentadas nas SEQ ID NO: 3 e 4, 66 e 4, 67 e 4, 68 e 4, 69 e 4, 70 e 4, 71 e 4., 72 e 4, 73 e 4, 74 e 4, 75 e 4, 76 e 4, 77 e 4, 78 e 4, 79 e 4, 80 e 4, 81 e 4, 82 e 4, 83 e 4, 84 e 4, 85 e 4, ou 86 e 4, respectivamente.

65. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-45 e 48-62, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$

que compreende uma região constante da cadeia  $\alpha$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 15, 26 ou 92.

66. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-50, 52-54 e 56-64, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\beta$  que compreende uma região constante da cadeia  $\beta$  que compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 16 ou 17.

67. Polipeptídeo **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$  de um TCR, em que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 93-96, 105-118, 120-123, 125-128 e 408-415, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

68. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 67, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 14, 25 e 97-104.

69. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 67 ou 68, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 13, 105, 110, 115, 120, 125, 408 e 412, e a cadeia  $\beta$  sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em SEQ ID NO: 14, 97, 99, 101 e 103.

70. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-69, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem

as sequências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 13 e 97; 13 e 98; 13 e 99; 13 e 100; 13 e 101; 13 e 102; 13 e 103; 13 e 104; 93 e 14; 93 e 25; 93 e 97; 93 e 98; 93 e 99; 93 e 100; 93 e 101; 93 e 102; 93 e 103; 93 e 104; 94 e 14; 94 e 25; 94 e 97; 94 e 98; 94 e 99; 94 e 100; 94 e 101; 94 e 102; 94 e 103; 94 e 104; 95 e 14; 95 e 25; 95 e 97; 95 e 98; 95 e 99; 95 e 100; 95 e 101; 95 e 102; 95 e 103; 95 e 104; 96 e 14; 96 e 25; 96 e 97; 96 e 98; 96 e 99; 96 e 100; 96 e 101; 96 e 102; 96 e 103; 96 e 104; 105 e 14; 105 e 25; 105 e 97; 105 e 98; 105 e 99; 105 e 100; 105 e 101; 105 e 102; 105 e 103; 105 e 104; 106 e 14; 106 e 25; 106 e 97; 106 e 98; 106 e 99; 106 e 100; 106 e 101; 106 e 102; 106 e 103; 106 e 104; 107 e 14; 107 e 25; 107 e 97; 107 e 98; 107 e 99; 107 e 100; 107 e 101; 107 e 102; 107 e 103; 107 e 104; 108 e 14; 108 e 25; 108 e 97; 108 e 98; 108 e 99; 108 e 100; 108 e 101; 108 e 102; 108 e 103; 108 e 104; 109 e 14; 109 e 25; 109 e 97; 109 e 98; 109 e 99; 109 e 100; 109 e 101; 109 e 102; 109 e 103; 109 e 104; 110 e 14; 110 e 25; 110 e 97; 110 e 98; 110 e 99; 110 e 100; 110 e 101; 110 e 102; 110 e 103; 110 e 104; 111 e 14; 111 e 25; 111 e 97; 111 e 98; 111 e 99; 111 e 100; 111 e 101; 111 e 102; 111 e 103; 111 e 104; 112 e 14; 112 e 25; 112 e 97; 112 e 98; 112 e 99; 112 e 100; 112 e 101; 112 e 102; 112 e 103; 112 e 104; 113 e 14; 113 e 25; 113 e 97; 113 e 98; 113 e 99; 113 e 100; 113 e 101; 113 e 102; 113 e 103; 113 e 104; 114 e 14; 114 e 25; 114 e 97; 114 e 98; 114 e 99; 114 e 100; 114 e 101; 114 e 102; 114 e 103; 114 e 104; 115 e 14; 115 e 25; 115 e 97; 115 e 98; 115 e 99; 115 e 100; 115 e 101; 115 e 102; 115 e 103; 115 e 104; 116 e 14; 116 e 25; 116 e 97; 116 e 98; 116 e 99; 116 e 100; 116 e 101; 116 e 102; 116 e 103; 116 e 104; 117 e 14; 117 e 25; 117 e 97; 117 e 98; 117 e 99; 117 e 100; 117 e 101; 117 e 102; 117 e 103; 117 e 104; 118 e 14; 118 e 25; 118 e 97; 118 e 98; 118 e 99; 118 e 100; 118 e 101;

118 e 102; 118 e 103; 118 e 104; 120 e 14; 120 e 25; 120 e 97; 120 e 98; 120 e 99; 120 e 100; 120 e 101; 120 e 102; 120 e 103; 120 e 104; 121 e 14; 121 e 25; 121 e 97; 121 e 98; 121 e 99; 121 e 100; 121 e 101; 121 e 102; 121 e 103; 121 e 104; 122 e 14; 122 e 25; 122 e 97; 122 e 98; 122 e 99; 122 e 100; 122 e 101; 122 e 102; 122 e 103; 122 e 104; 123 e 14; 123 e 25; 123 e 97; 123 e 98; 123 e 99; 123 e 100; 123 e 101; 123 e 102; 123 e 103; 123 e 104; 125 e 14; 125 e 25; 125 e 97; 125 e 98; 125 e 99; 125 e 100; 125 e 101; 125 e 102; 125 e 103; 125 e 104; 126 e 14; 126 e 25; 126 e 97; 126 e 98; 126 e 99; 126 e 100; 126 e 101; 126 e 102; 126 e 103; 126 e 104; 127 e 14; 127 e 25; 127 e 97; 127 e 98; 127 e 99; 127 e 100; 127 e 101; 127 e 102; 127 e 103; 127 e 104; 128 e 14; 128 e 25; 128 e 97; 128 e 98; 128 e 99; 128 e 100; 128 e 101; 128 e 102; 128 e 103; 128 e 104; 408 e 14; 408 e 25; 408 e 97; 408 e 98; 408 e 99; 408 e 100; 408 e 101; 408 e 102; 408 e 103; 408 e 104; 409 e 14; 409 e 25; 409 e 97; 409 e 98; 409 e 99; 409 e 100; 409 e 101; 409 e 102; 409 e 103; 409 e 104; 410 e 14; 410 e 25; 410 e 97; 410 e 98; 410 e 99; 410 e 100; 410 e 101; 410 e 102; 410 e 103; 410 e 104; 411 e 14; 411 e 25; 411 e 97; 411 e 98; 411 e 99; 411 e 100; 411 e 101; 411 e 102; 411 e 103; 411 e 104; 412 e 14; 412 e 25; 412 e 97; 412 e 98; 412 e 99; 412 e 100; 412 e 101; 412 e 102; 412 e 103; 412 e 104; 413 e 14; 413 e 25; 413 e 97; 413 e 98; 413 e 99; 413 e 100; 413 e 101; 413 e 102; 413 e 103; 413 e 104; 414 e 14; 414 e 25; 414 e 97; 414 e 98; 414 e 99; 414 e 100; 414 e 101; 414 e 102; 414 e 103; 414 e 104; 415 e 14; 415 e 25; 415 e 97; 415 e 98; 415 e 99; 415 e 100; 415 e 101; 415 e 102; 415 e 103; ou 415 e 104, respectivamente.

71. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 70, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem as

seqüências de aminoácidos apresentadas na SEQ ID NO: 13 e 14; 13 e 25; 105 e 14; 105 e 25; 110 e 14; 110 e 25; 115 e 14; 115 e 25; 120 e 14; 120 e 25; 125 e 14; 125 e 25; 408 e 14; 408 e 25; 412 e 14; ou 412 e 25, respectivamente.

72. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-71, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$  compreendem a seqüência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 13 e 14; 105 e 14; 110 e 14; 115 e 14; 120 e 14; 125 e 14; 408 e 14; ou 412 e 14, respectivamente.

73. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 61-72, em que o TCR é **CARACTERIZADO** pelo fato de que se liga a um peptídeo que consiste na seqüência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2.

74. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-73, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende apenas uma cadeia  $\alpha$  e uma cadeia  $\beta$ .

75. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 74, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  é N-terminal para a cadeia  $\beta$ .

76. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 74, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a cadeia  $\alpha$  é C-terminal para a cadeia  $\beta$ .

77. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-76, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda um ligante peptídico entre a cadeia  $\alpha$  e a cadeia  $\beta$ .

78. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 77, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante compreende um sítio de clivagem proteolítica.

79. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 78, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem proteolítica compreende um sítio de clivagem de Furina e/ou um sítio de clivagem de 2A.

80. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem da Furina compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 29-31 e 131-133.

81. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 80, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem da Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132.

82. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem 2A compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 32-38, 130 e 134-140.

83. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 79, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem de 2A compreende um sítio de clivagem de teschovirus-1 2A (P2A) porcino.

84. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 83, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem de P2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134.

85. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 78-84, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem proteolítico compreende um sítio de clivagem de Furina e um sítio de clivagem de 2A.

86. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 85, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem de Furina compreende

a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132 e o sítio de clivagem de 2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO33 ou 134.

87. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-86, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente Gly-Ser no terminal C do polipeptídeo.

88. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-75 e 77-87, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 28, 141-143, 158-161, 176-179, 194, 196, 212, 214, 230, 232, 248, 250, 416 e 417.

89. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 88, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- i) SEQ ID NO: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 e 416;
- ii) SEQ ID NO: 141, 159 e 177; ou
- iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 e 417.

90. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-76 e 78-87, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188-191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 e 418-421.

91. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 90, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 e 418;

- ii) SEQ ID NO: 147, 165 e 183;
- iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 e 419;
- iv) SEQ ID NO: 149, 167 e 185;
- v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 e 420;
- vi) SEQ ID NO: 153, 171 e 189;
- vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 e 421; ou
- viii) SEQ ID NO: 155, 173 e 191.

92. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o TCR é um TCR humano.

93. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o TCR é um TCR de comprimento total, um TCR solúvel ou um TCR de cadeia simples.

94. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o peptídeo é apresentado no contexto de HLA-A\*0201.

95. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que quando o TCR é expresso na superfície de uma célula T, a célula T é ativada quando co-cultivada com uma segunda célula que apresenta o peptídeo apresentado no contexto de HLA -A\*0201.

96. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 95, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula T apresenta (a) expressão de superfície CD69 aumentada, (b) expressão de superfície CD25 aumentada, (c) expressão de superfície aumentada de CD107a, (d) secreção aumentada de

IFN $\gamma$  ou (e) fator nuclear aumentado da ativação de células T ativadas (NFAT) quando co-cultivadas com a segunda célula exibindo o peptídeo apresentado no contexto de HLA-A\*0201.

97. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 95 ou 96, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula T induz a apoptose ou morte da segunda célula apresentando o peptídeo apresentado no contexto de HLA-A\*0201.

98. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o TCR ou o polipeptídeo é **CARACTERIZADO** pelo fato de que é conjugado com uma porção efetora.

99. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 98, **CARACTERIZADO** pelo fato de que porção efetora é um agente citotóxico, agente citostático, toxina, radionucleotídeo, marcador detectável ou porção de ligação.

100. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 99, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção de ligação é um anticorpo.

101. TCR isolado ou polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 99, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção de ligação é uma região Fc de anticorpo.

102. Polinucleotídeo isolado **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(a) uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica uma V $\alpha$  e/ou uma segunda sequência de ácidos nucleicos que codifica uma V $\beta$ ; ou

(b) uma primeira sequência de ácidos nucleicos que codifica uma cadeia  $\alpha$  e/ou uma segunda sequência de ácidos nucleicos que codifica uma

cadeia  $\beta$  do TCR de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36 e 92-101, opcionalmente em que a primeira e segunda sequências de ácidos nucleicos estão no quadro.

103. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 102, caracterizado pelo fato de que a primeira sequência de ácidos nucleicos é 5' para a segunda sequência de ácido nucleico.

104. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 102, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a primeira sequência de ácidos nucleicos é 3' para a segunda sequência de ácido nucleico.

105. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-104, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda uma terceira sequência de ácidos nucleicos que codifica um ligante peptídico entre a primeira e segunda sequências de ácidos nucleicos, em que a primeira, segunda e terceira sequências de ácidos nucleicos estão no quadro.

106. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 105, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante compreende um sítio de clivagem proteolítica.

107. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 106, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem proteolítica compreende um sítio de clivagem de Furina e/ou um sítio de clivagem de 2A.

108. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 107, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem da Furina compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 29-31 e 131-133.

109. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 108,

**caracterizado** pelo fato de que o sítio de clivagem da Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132.

110. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 107, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem 2A compreende uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 32-38, 130 e 134-140.

111. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 110, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem de 2A compreende um sítio de clivagem de teschovirus-1 2A (P2A) porcino.

112. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 111, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem de P2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 33 ou 134.

113. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 107-112, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem proteolítico compreende um sítio de clivagem de Furina e um sítio de clivagem de 2A.

114. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 113, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sítio de clivagem de Furina compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 132 e o sítio de clivagem de 2A compreende a sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO33 ou 134.

115. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-114, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda uma sequência de ácidos nucleicos codificando Gly-Ser 3' para a primeira e segunda sequência de ácido nucleico.

116. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações

102, 103 e 105-115, **CARACTERIZADO** pelo fato de que codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 28, 141-143, 158-161, 176-179, 194, 196, 212., 214, 230, 232, 248, 250, 416 e 417.

117. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 116, **CARACTERIZADO** pelo fato de que codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- i) SEQ ID Nos: 28, 158, 176, 194, 212, 230, 248 e 416;
- ii) SEQ ID NO: 141, 159 e 177; ou
- iii) SEQ ID NO: 142, 160, 178, 196, 214, 232, 250 e 417.

118. Polinucleotídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 102 e 104-115, **CARACTERIZADO** pelo fato de que codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste na SEQ ID NO: 146-149, 152-155, 164-167, 170-173, 182-185, 188- 191, 200, 202, 206, 208, 218, 220, 224, 226, 236, 238, 242, 244, 254, 256, 260, 262 e 418-421.

119. Polinucleotídeo, de acordo com a reivindicação 118, **CARACTERIZADO** pelo fato de que codifica uma sequência de aminoácidos selecionada do grupo que consiste em:

- i) SEQ ID NO: 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254 e 418;
- ii) SEQ ID NO: 147, 165 e 183
- iii) SEQ ID NO: 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256 e 419;
- iv) SEQ ID NO: 149, 167 e 185;
- v) SEQ ID NO: 152, 170, 188, 206, 224, 242, 260 e 420;
- vi) SEQ ID NO: 153, 171 e 189;
- vii) SEQ ID NO: 154, 172, 190, 208, 226, 244, 262 e 421; ou

viii) SEQ ID NO: 155, 173 e 191.

120. Polinucleotídeo isolado **CARACTERIZADO** pelo fato de que codifica o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-101.

121. Vetor isolado **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o polinucleotídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-120.

122. Vetor isolado, de acordo com a reivindicação 121, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um vetor viral selecionado do grupo que consiste em um vetor lentiviral, um vetor retroviral, um vetor adenoviral, um vetor viral adeno-associado e um vetor baculoviral.

123. Célula manipulada **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o polinucleotídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-120 ou o vetor de acordo com a reivindicação 121 ou 122.

124. Célula manipulada **CARACTERIZADA** pelo fato de que apresenta o TCR de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36 e 92-101 na superfície celular.

125. Célula modificada, de acordo com a reivindicação 124, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula expressa o TCR.

126. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 123-125, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula é um linfócito humano.

127. Célula modificada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 123-126, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a célula é selecionada do grupo que consiste em uma célula T, uma célula T CD8+, uma célula T CD4+, uma célula assassina natural T (NKT), um célula natural killer invariante T (iNKT), uma célula T invariante associada à mucosa (MAiT) e uma

célula natural killer (NK).

128. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36 e 92-101, o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-101, o polinucleotídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-120, o vetor de acordo com a reivindicação 121 ou 122, ou a célula manipulada de acordo com qualquer uma das reivindicações 123-127, e um veículo farmacologicamente aceitável.

129. Método para produzir um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende cultivar a célula manipulada de acordo com qualquer uma das reivindicações 123-127 de modo que o polinucleotídeo seja expresso e o TCR seja produzido.

130. TCR isolado **CARACTERIZADO** pelo fato de que é produzido pelo método de acordo com a reivindicação 129.

131. Método para produzir uma célula manipulada expressando um TCR que se liga a um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende colocar uma célula em contato com o vetor de acordo com a reivindicação 121 ou 122 sob condições que permitem introdução do vetor na célula.

132. Método, de acordo com a reivindicação 131, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula é um linfócito humano.

133. Método, de acordo com a reivindicação 131 ou 132, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a célula é selecionada do grupo que

consiste em uma célula T, uma célula T CD8+, uma célula T CD4+, uma célula T natural killer (NKT), uma célula natural killer invariante T (iNKT), uma célula T invariante associada à mucosa (MAiT) e uma célula natural killer (NK).

134. Método para induzir uma resposta imune a uma célula apresentando um peptídeo que consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1 ou 2 em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz do TCR isolado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36 e 92-101, o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-101, o polinucleotídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-120, o vetor de acordo com a reivindicação 121 ou 122, a célula manipulada de acordo com qualquer uma das reivindicações 123- 127, ou a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 128.

135. Método de tratamento do câncer em um indivíduo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz do TCR isolado, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-36 e 92-101, o polipeptídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 37-101, o polinucleotídeo de acordo com qualquer uma das reivindicações 102-120, o vetor de acordo com a reivindicação 121 ou 122, a célula manipulada de acordo com qualquer uma das reivindicações 123-127, ou a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 128.

136. Método, de acordo com a reivindicação 134 ou 135, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o TCR, o polinucleotídeo, o vetor, a célula manipulada ou a composição farmacêutica é administrada intravenosamente.

137. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 134-136,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende adicionalmente administrar um agente terapêutico adicional ao indivíduo.

138. Método, de acordo com a reivindicação 137, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um agente quimioterápico, radioterápico ou de direcionamento de ponto de verificação.

139. Método, de acordo com a reivindicação 138, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente de direcionamento de pontos de verificação é selecionado do grupo que consiste em um anticorpo antagonista anti-PD-1, um anticorpo antagonista anti-PD-L1, um anticorpo antagonista anti-PD-L2, um anticorpo antagonista anti-CTLA-4, um anticorpo antagonista anti-TIM-3, um anticorpo antagonista anti-LAG-3, um anticorpo antagonista anti-CEACAM1, um anticorpo antagonista anti-TIGIT, um anticorpo agonista anti-CD137, um anticorpo agonista anti-GITR, e um anticorpo agonista anti-OX40.

140. Método, de acordo com a reivindicação 137, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um anticorpo anti-PD-1, opcionalmente, em que o anticorpo anti-PD-1 é pembolizumab ou nivolumab.

141. Método, de acordo com a reivindicação 137, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é um inibidor da indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO).

142. Método, de acordo com a reivindicação 141, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor é selecionado do grupo que consiste em epacadostat, F001287, indoximod e NLG919.

143. Método, de acordo com a reivindicação 142, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor é epacadostat.

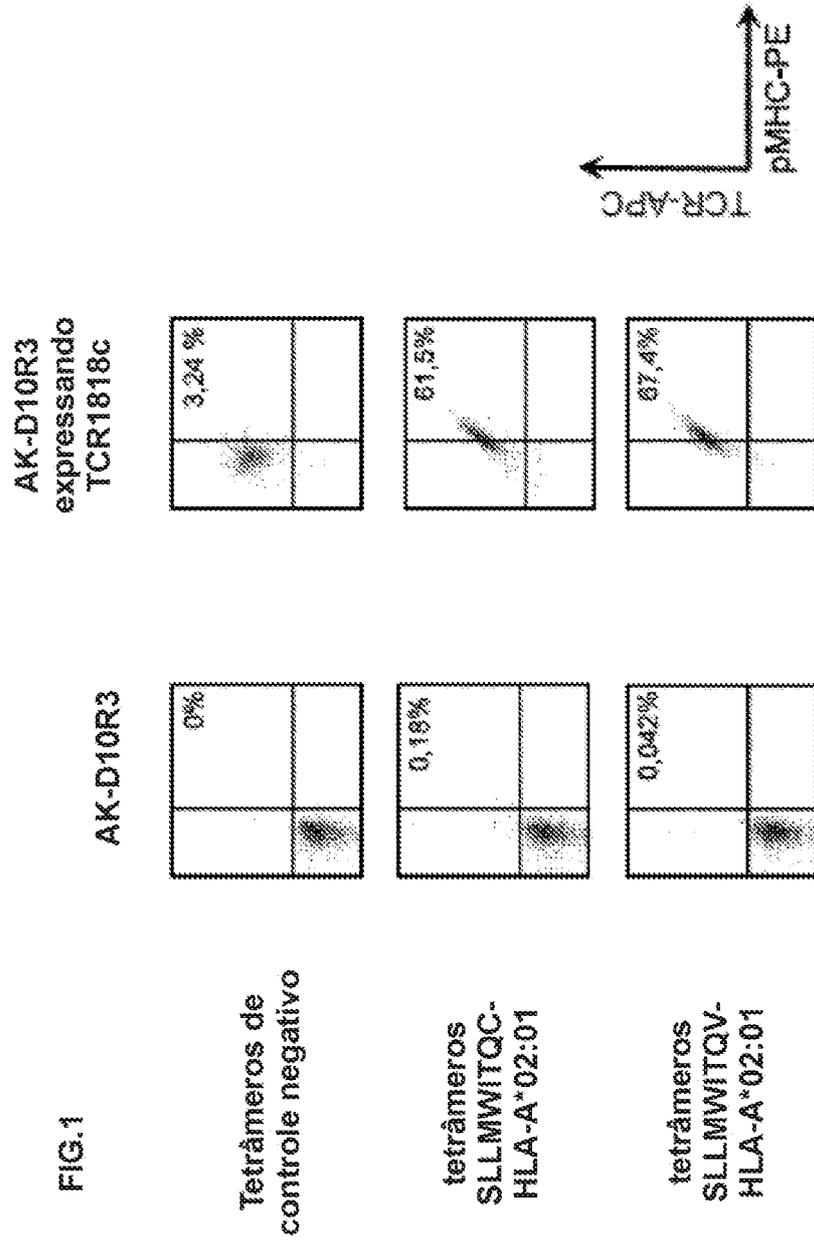
144. Método, de acordo com a reivindicação 137, **CARACTERIZADO**

pelo fato de que o agente terapêutico adicional é uma vacina.

145. Método, de acordo com a reivindicação 144, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a vacina compreende um complexo de peptídeo proteico de choque térmico (HSPPC) que compreende uma proteína de choque térmico complexada com um peptídeo antigênico.

146. Método, de acordo com a reivindicação 145, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a proteína de choque térmico é hsc70 e é complexada com um peptídeo antigênico associado a tumor.

147. Método, de acordo com a reivindicação 146, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a proteína de choque térmico é gp96 e é complexada com um peptídeo antigênico associado a tumor, em que a HSPPC é derivada de um tumor obtido de um indivíduo.



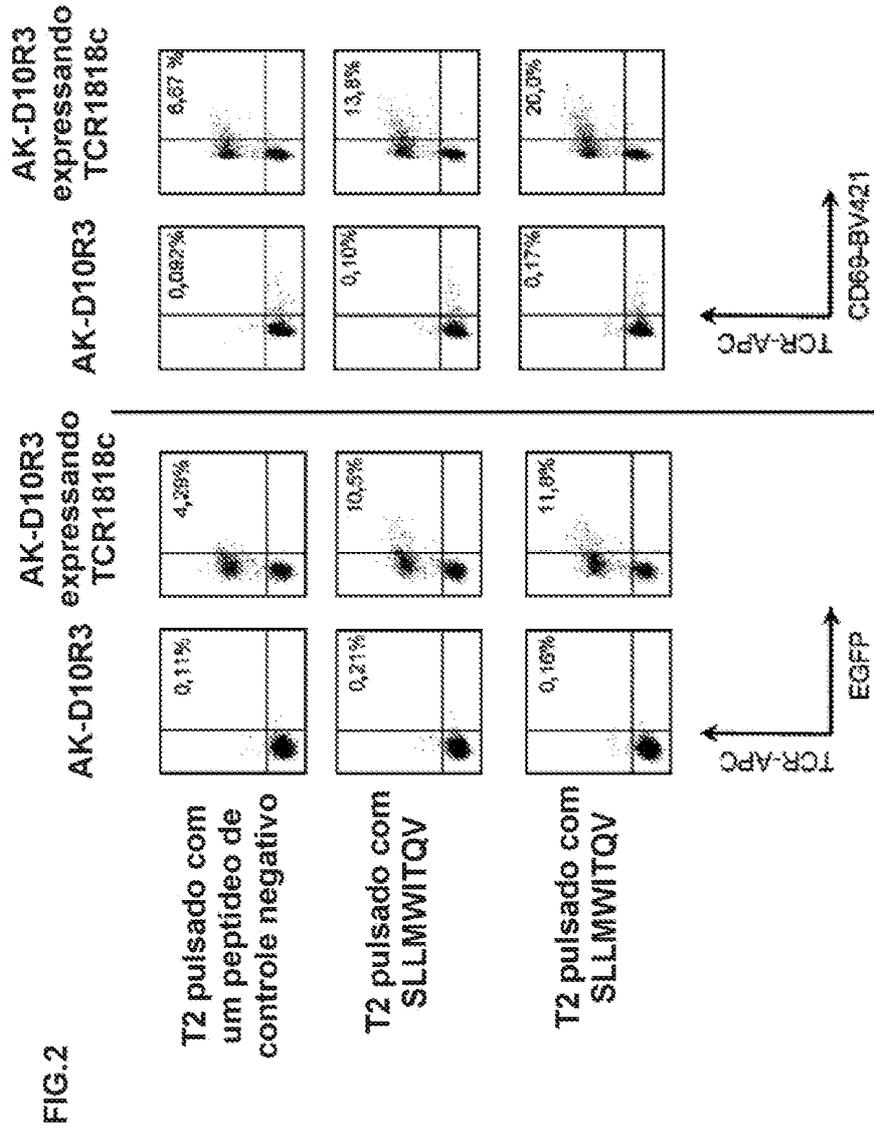
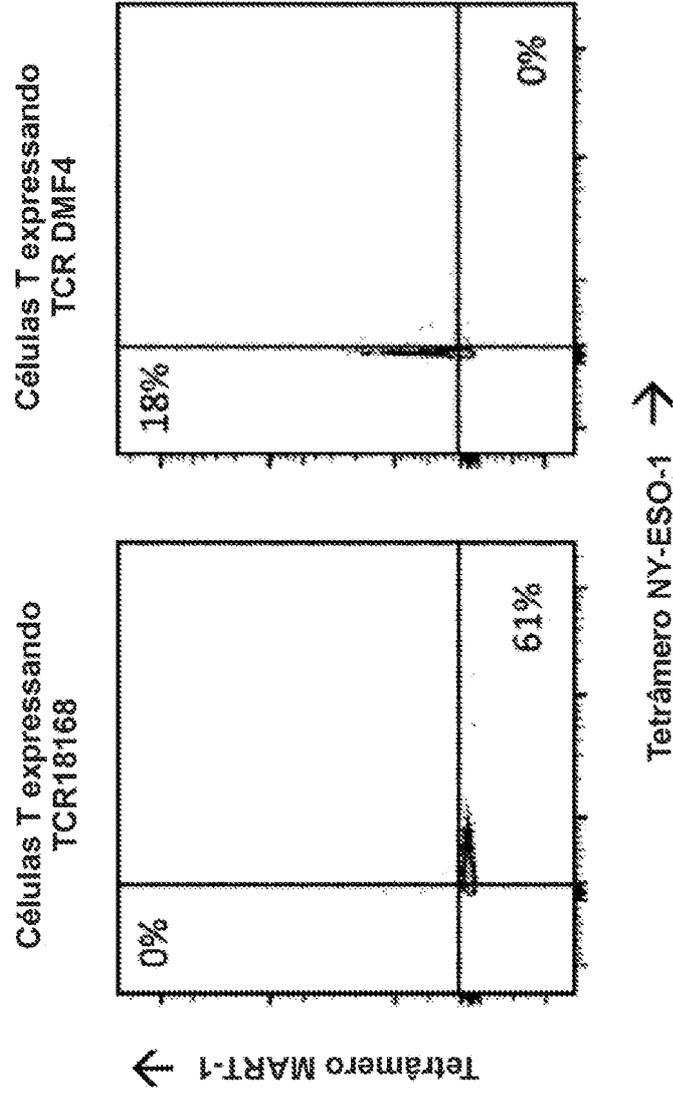
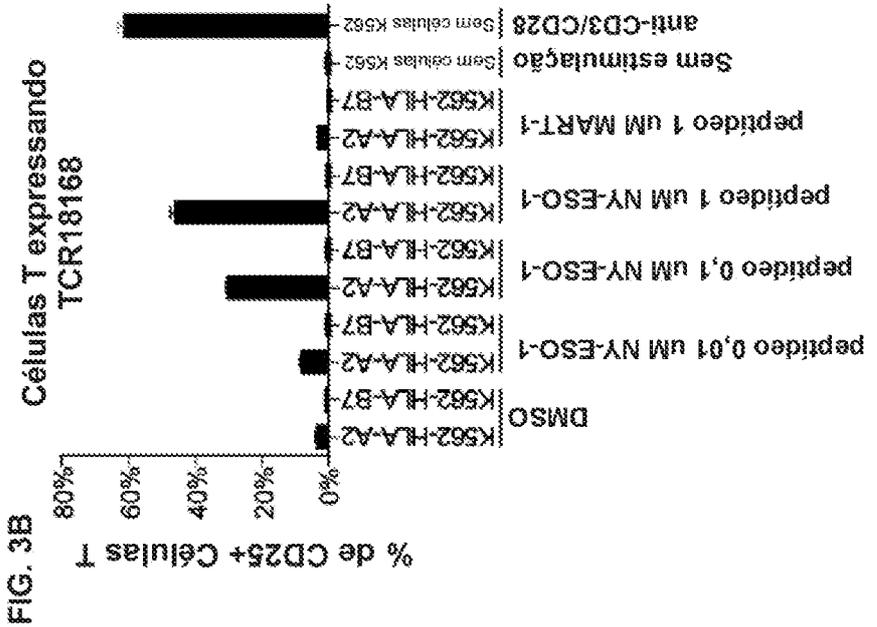
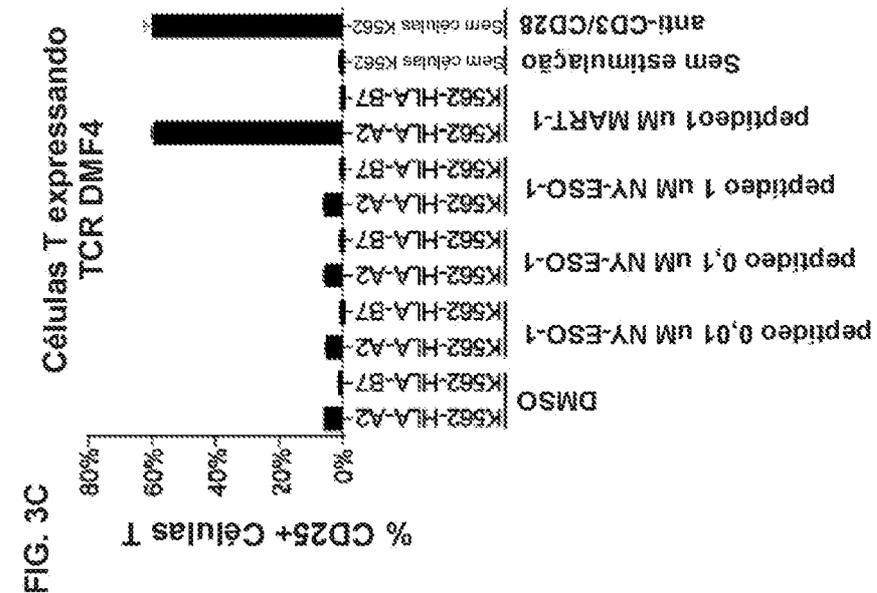
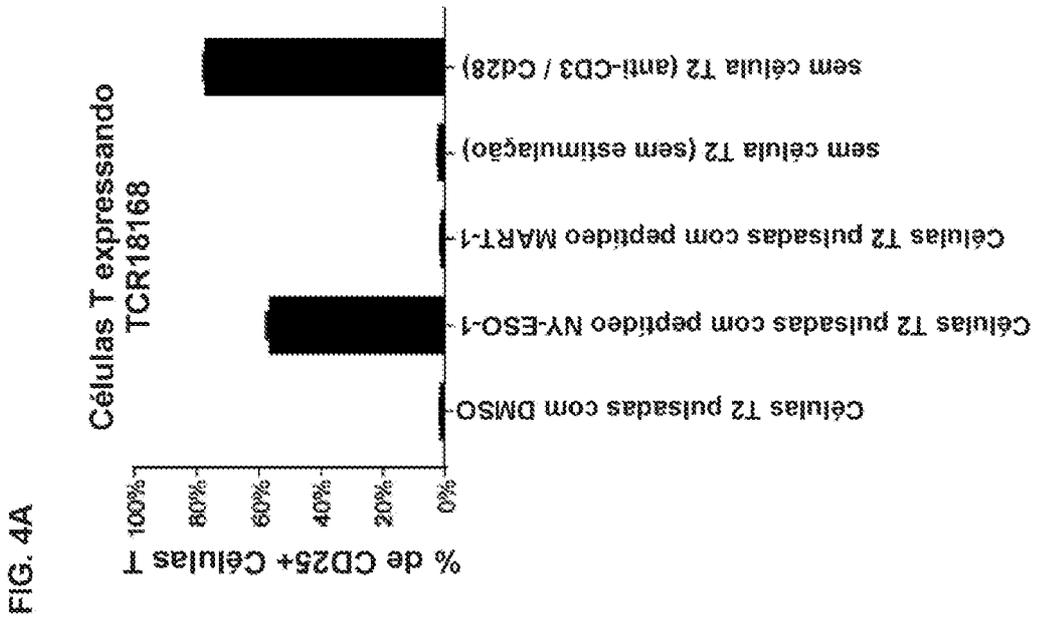
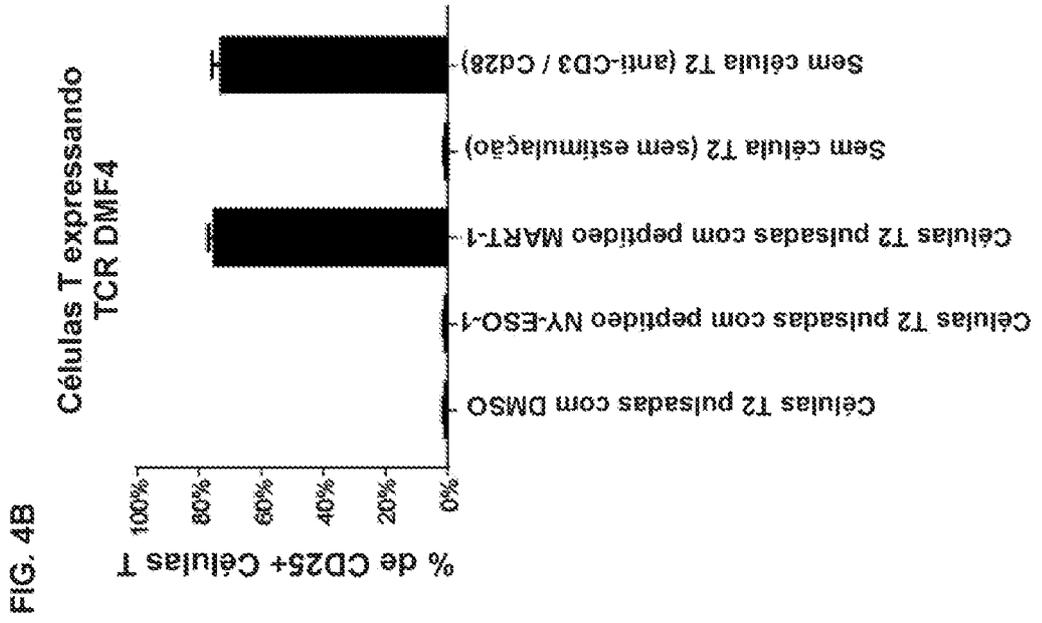


FIG. 3A









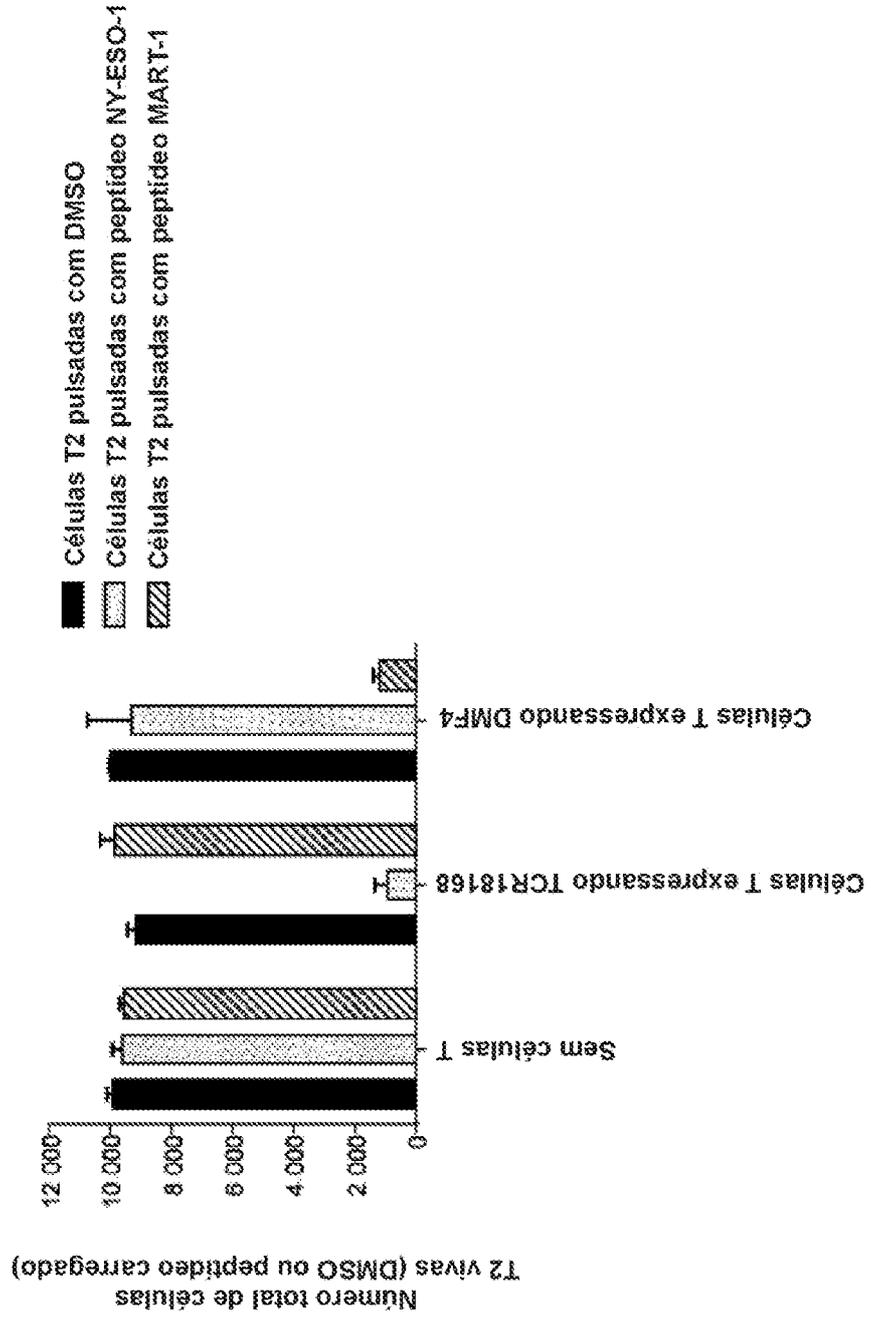


FIG. 5A

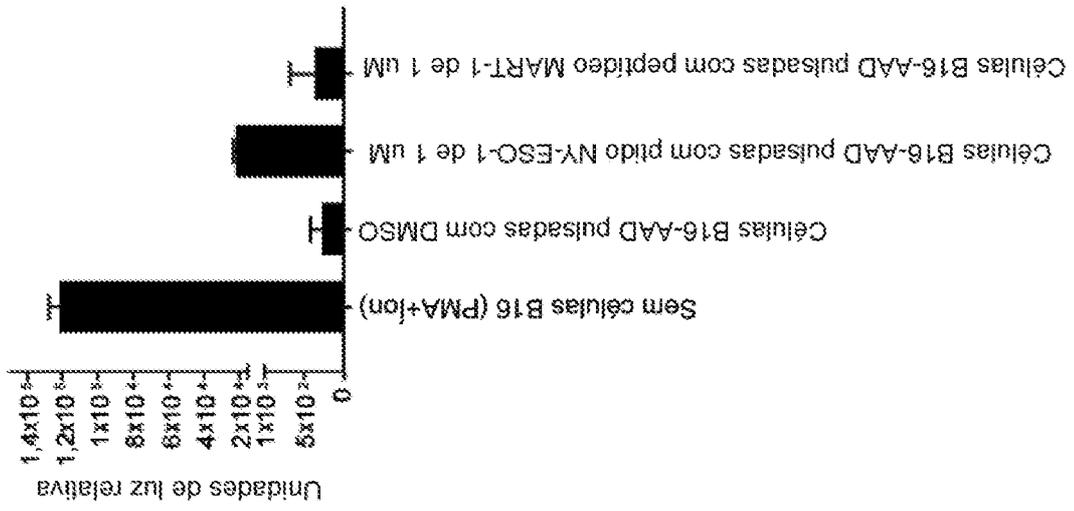


FIG. 5B

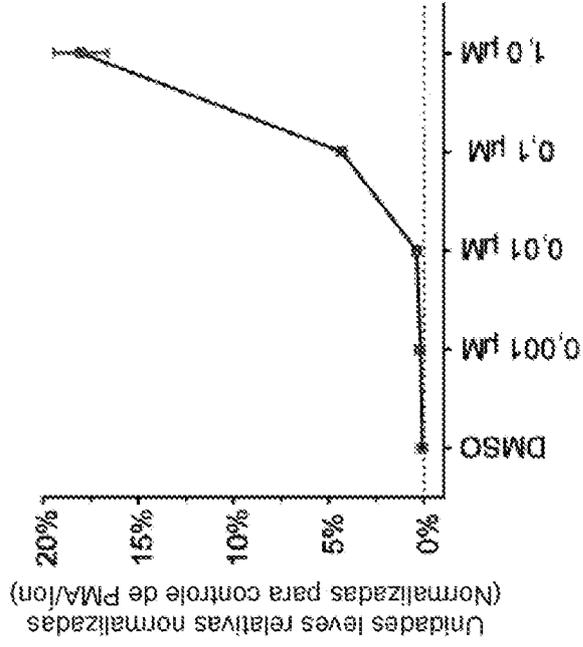


FIG. 6

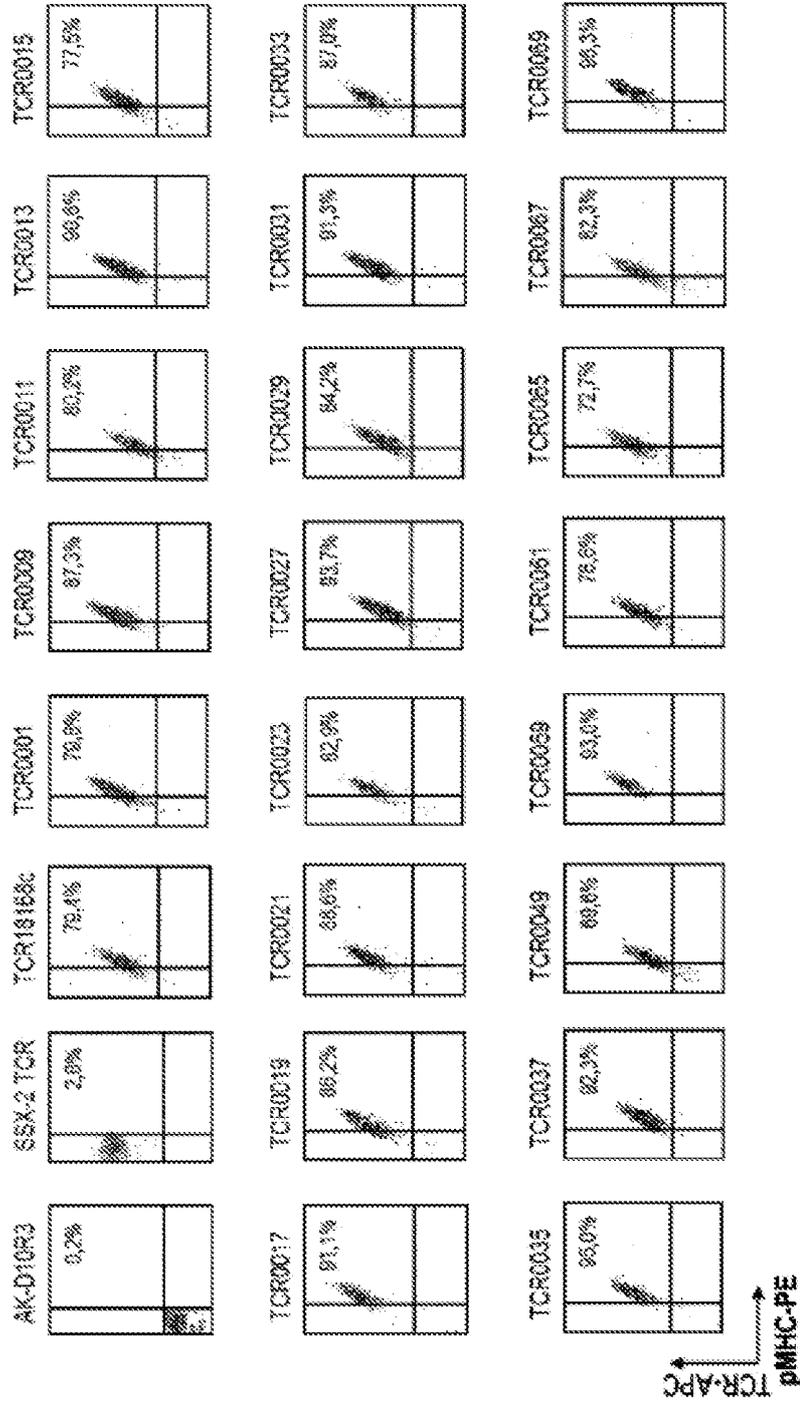
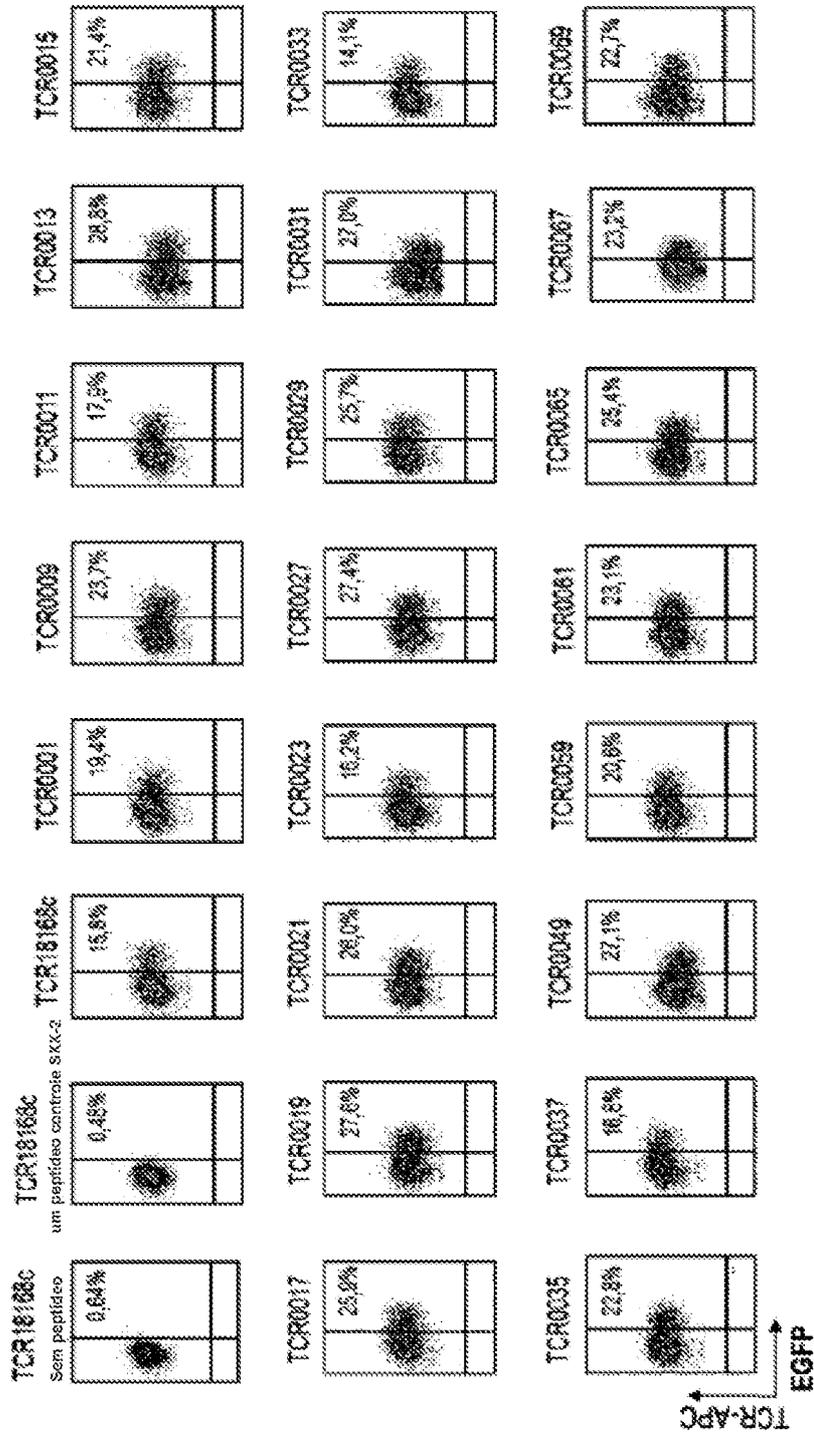


FIG. 7



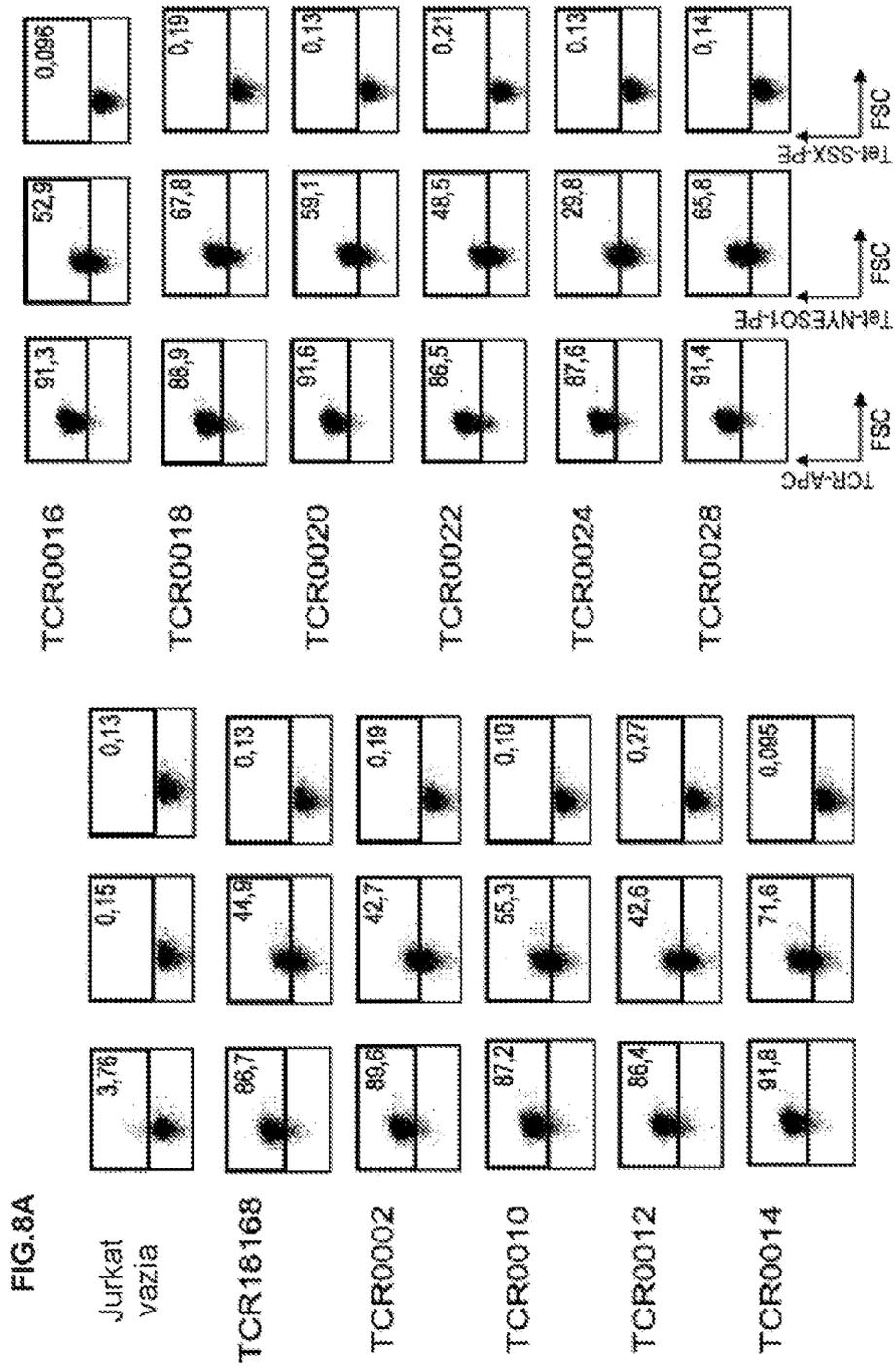
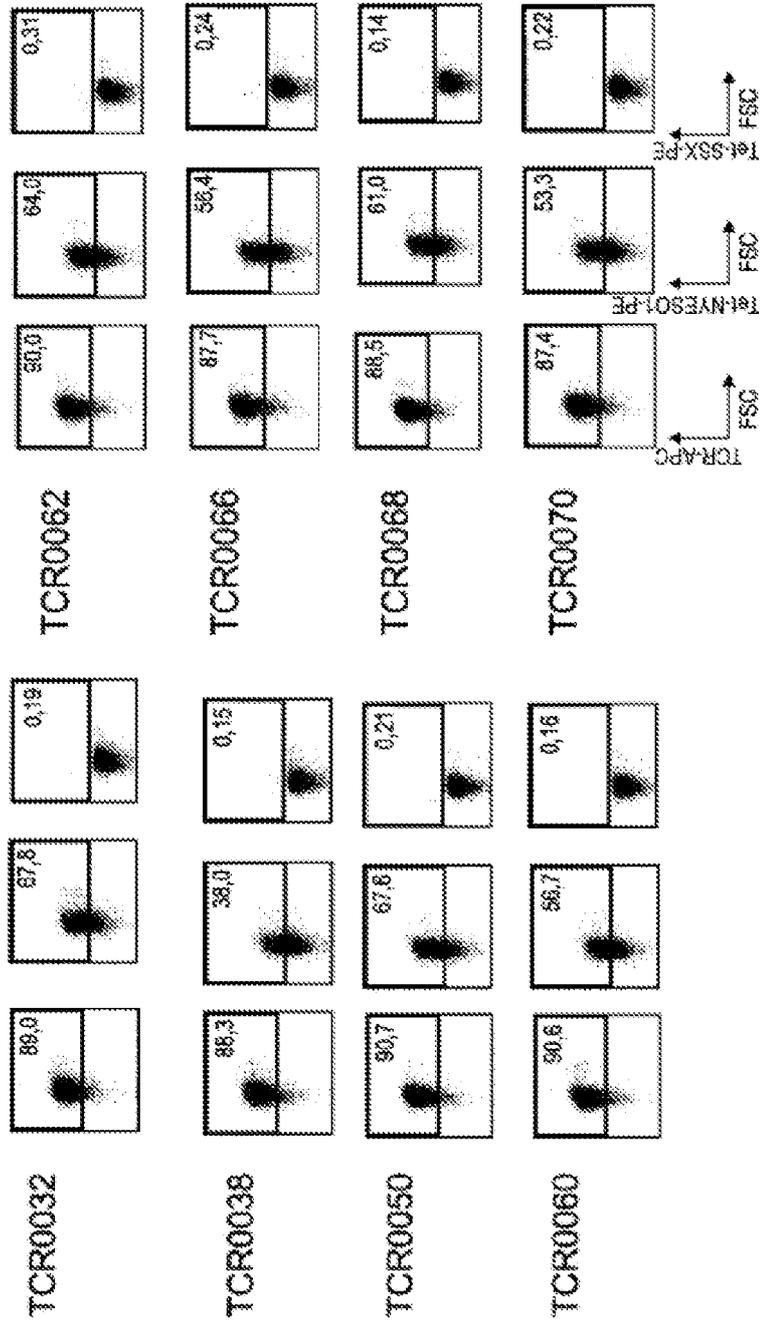


FIG.8B



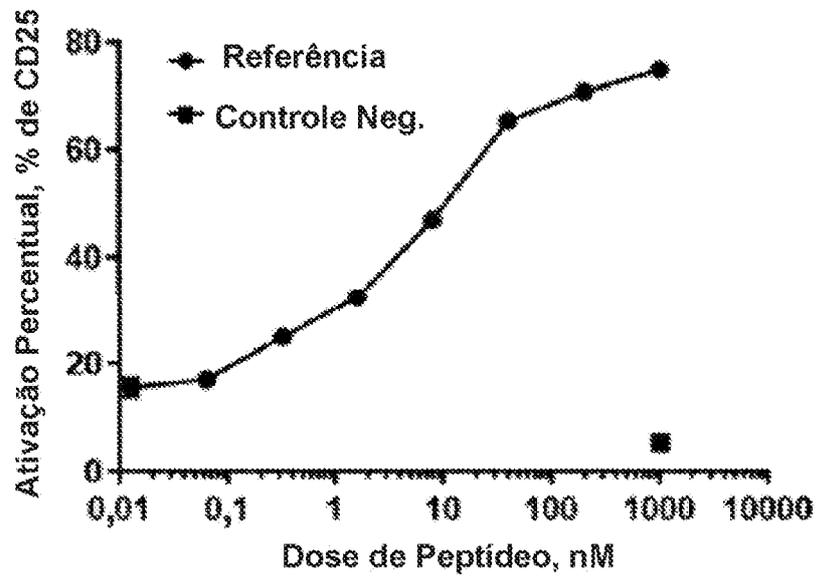


FIG.9A

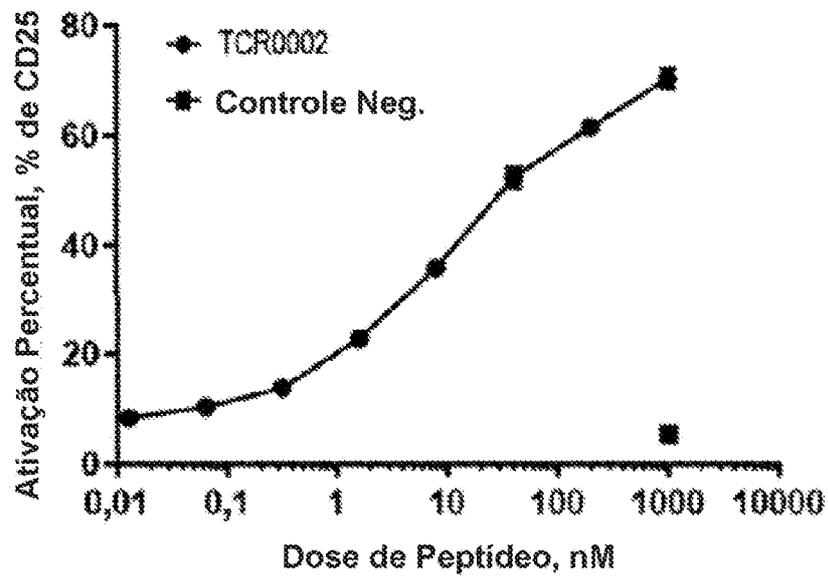


FIG.9B

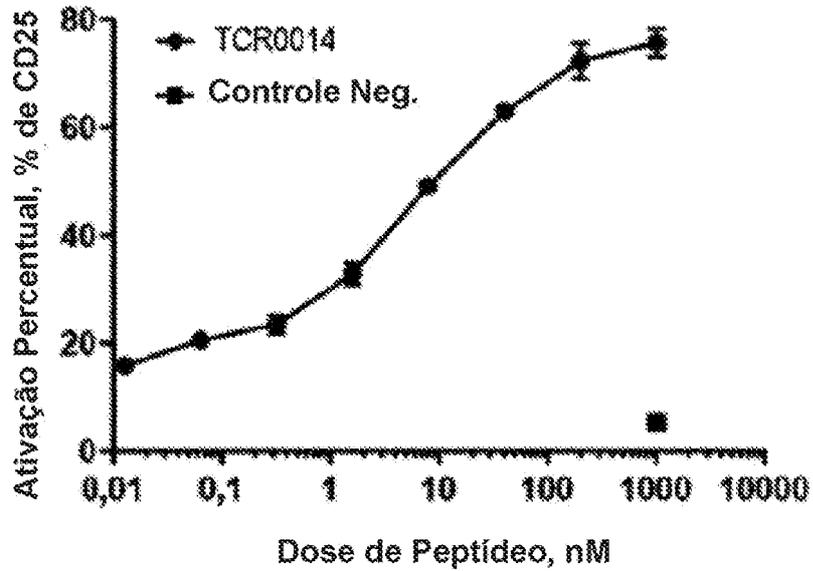


FIG.9C

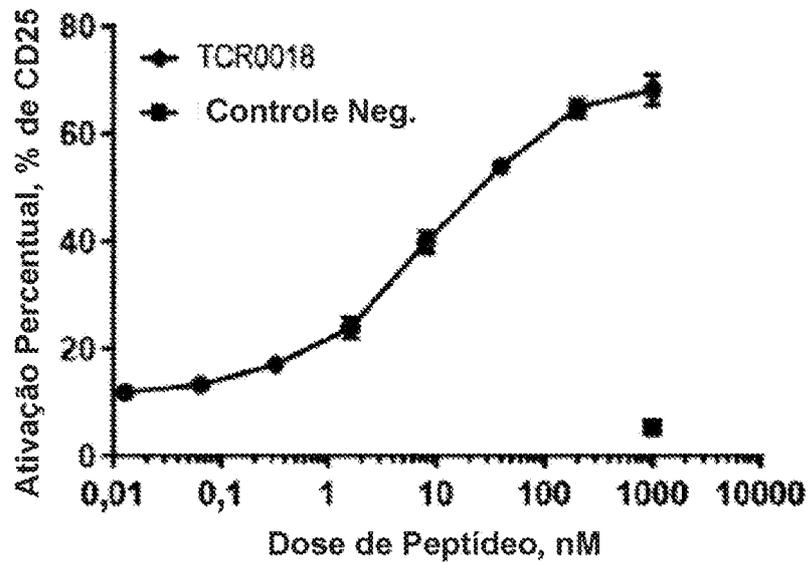


FIG.9D

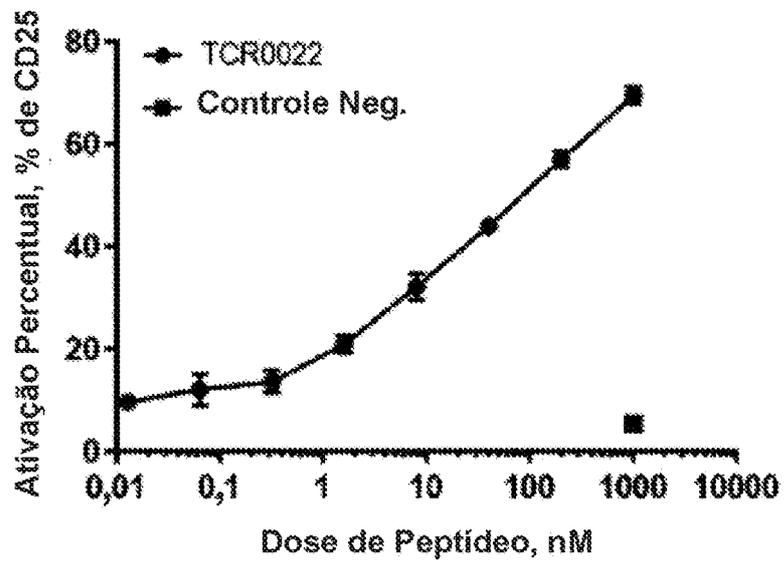


FIG.9E

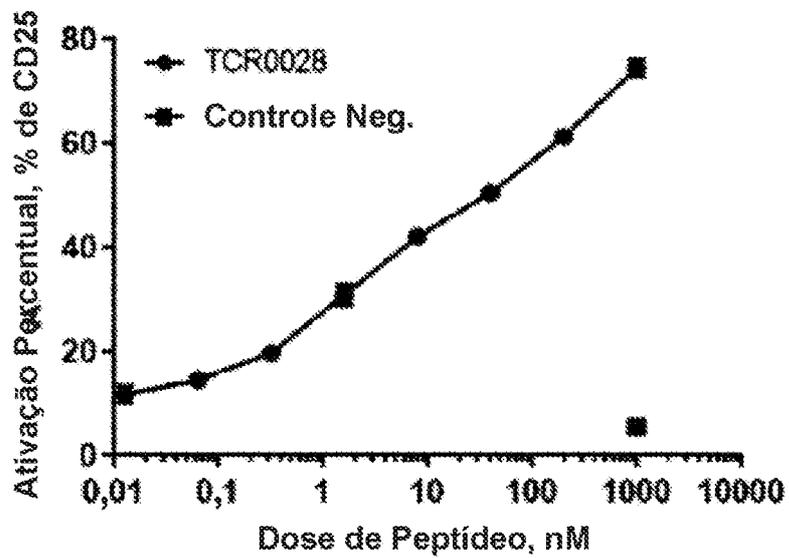


FIG.9F

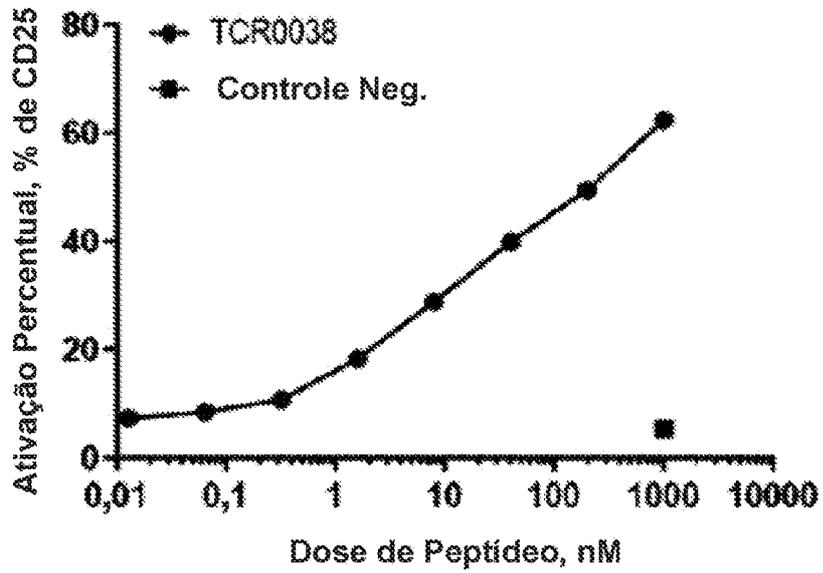


FIG.9G

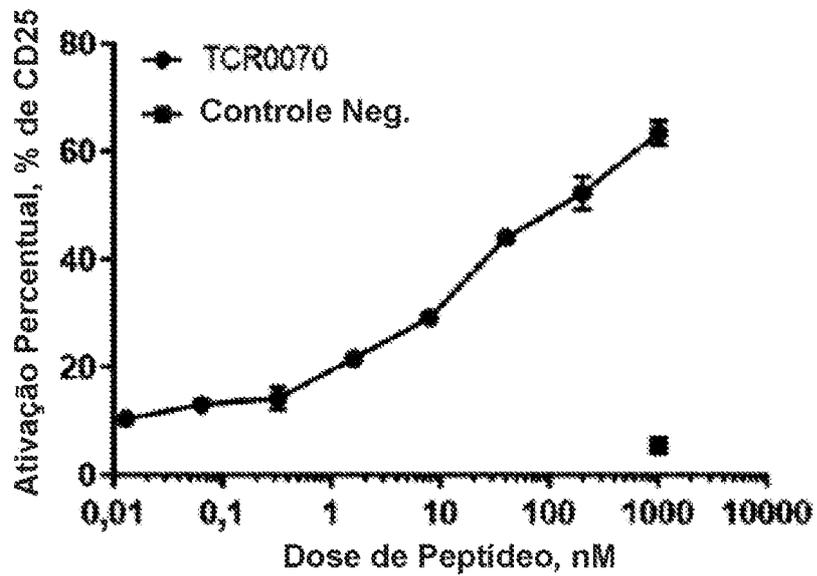


FIG.9H

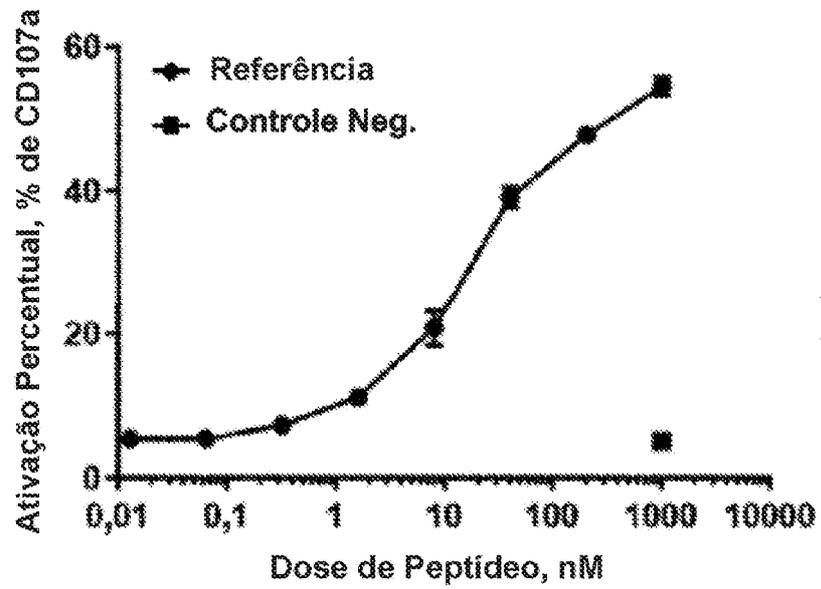


FIG.10A

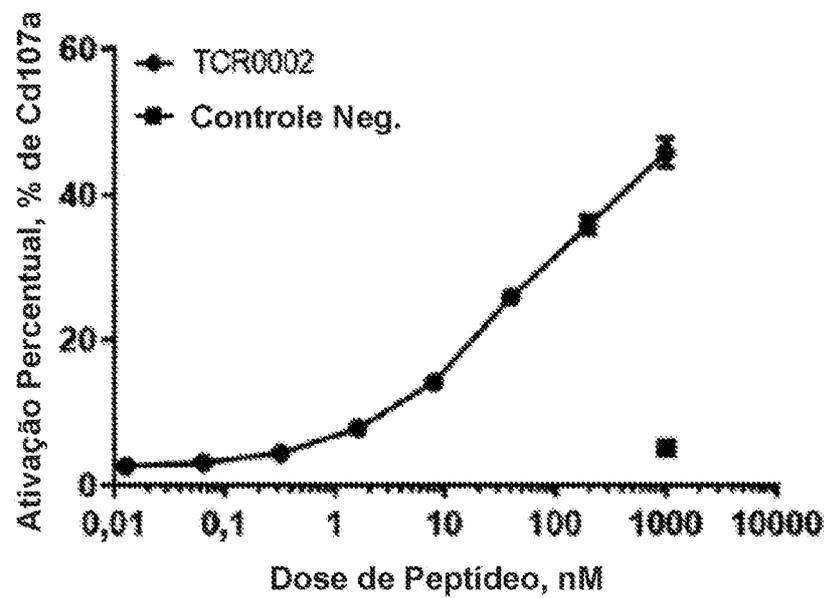


FIG.10B

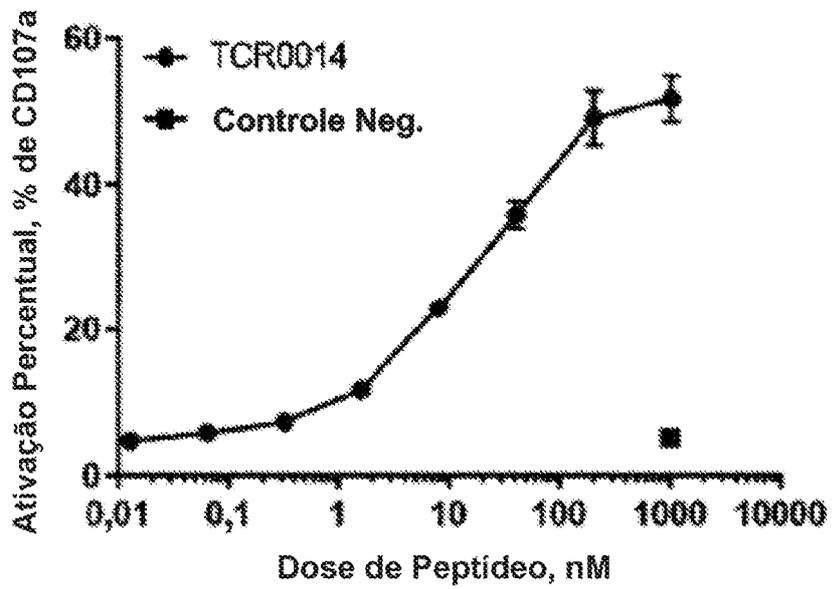


FIG.10C

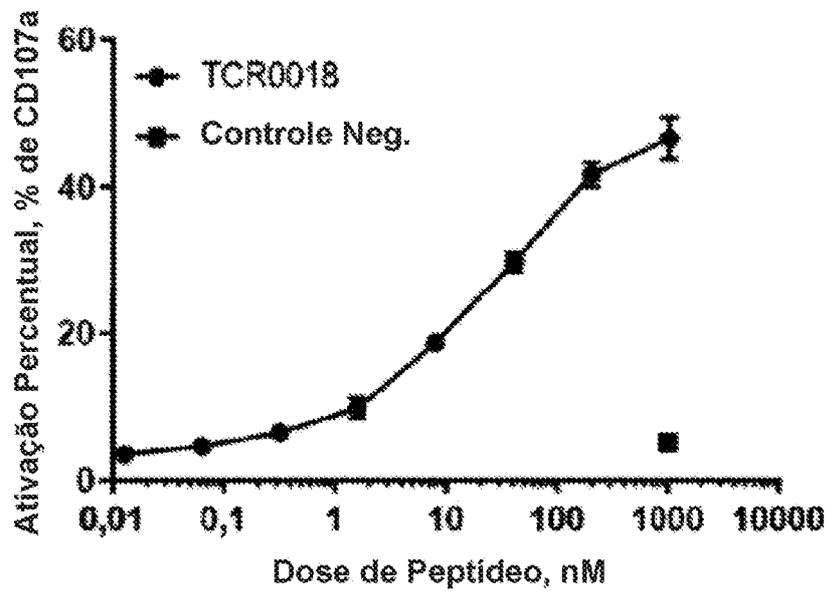


FIG.10D

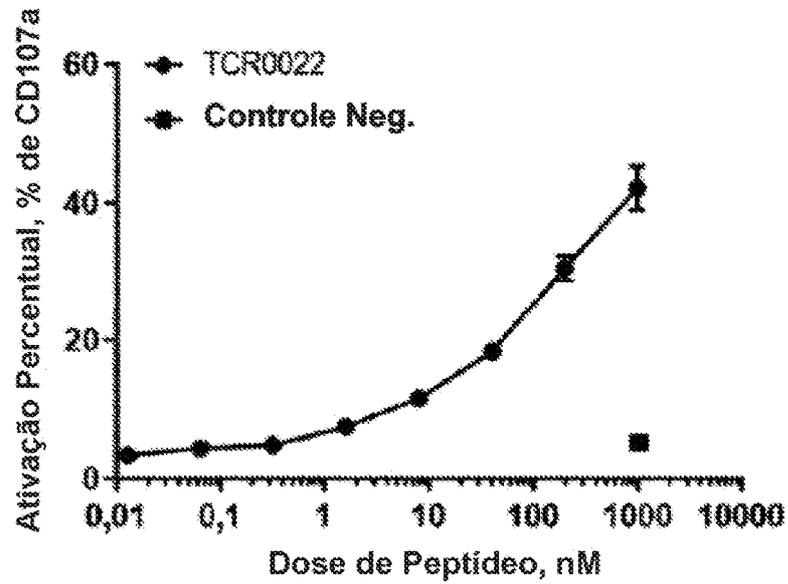


FIG.10E

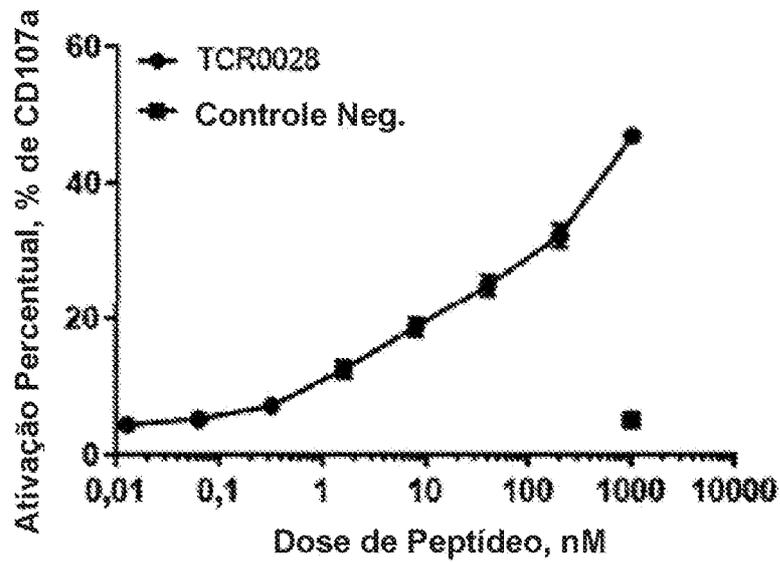


FIG.10F

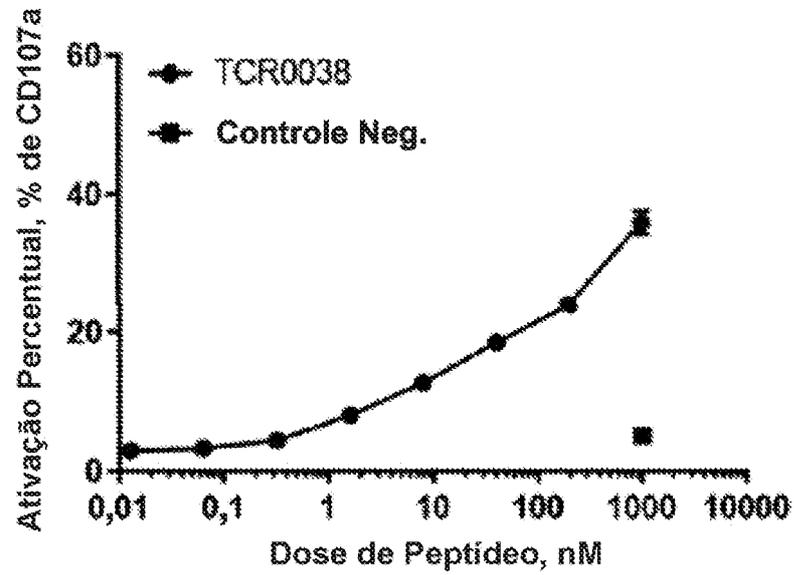


FIG.10G

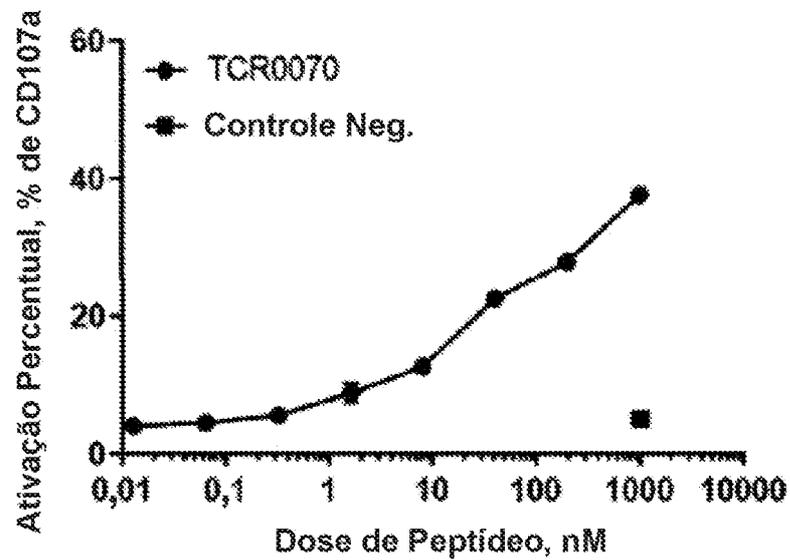


FIG.10H

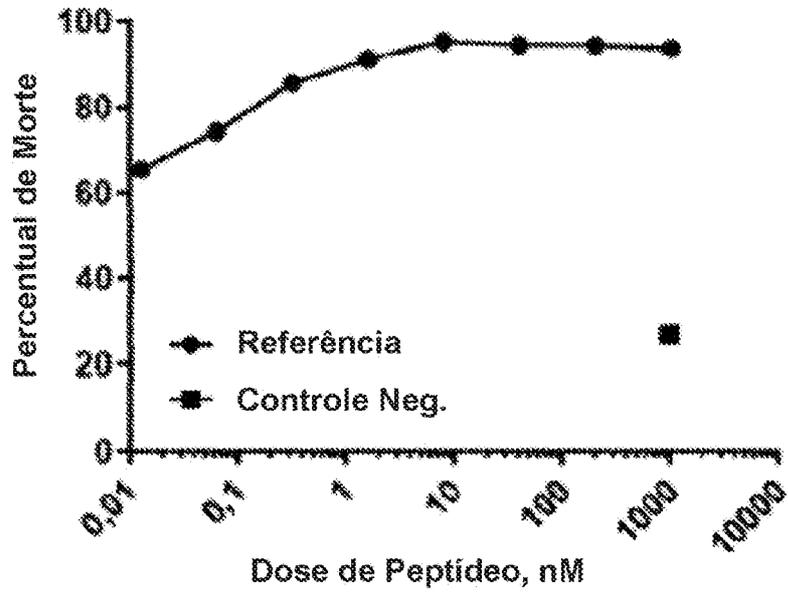


FIG. 11A

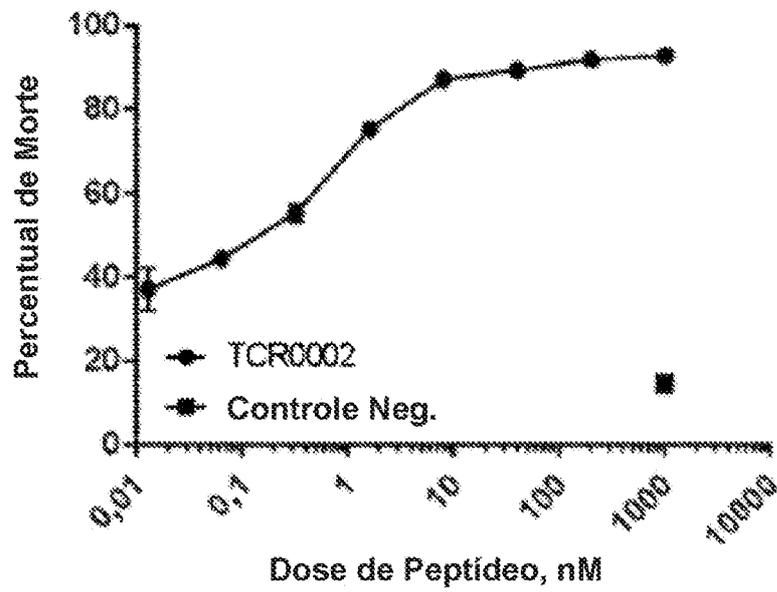


FIG. 11B

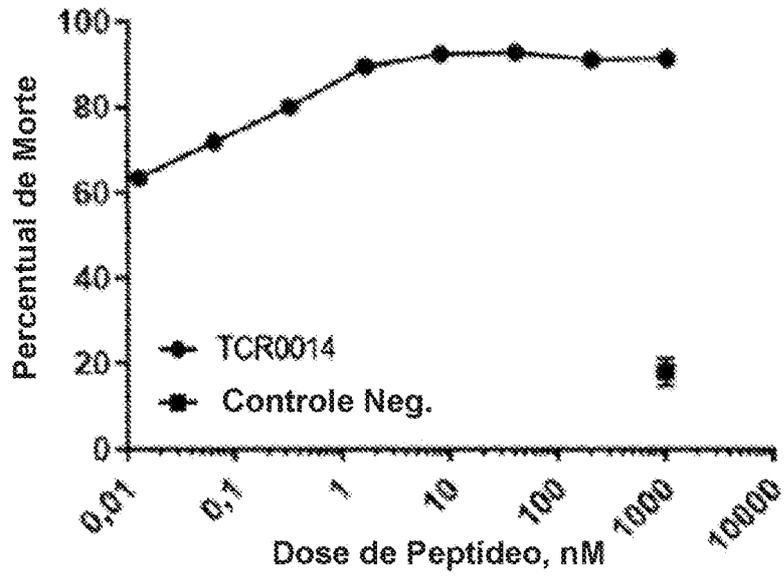


FIG. 11C

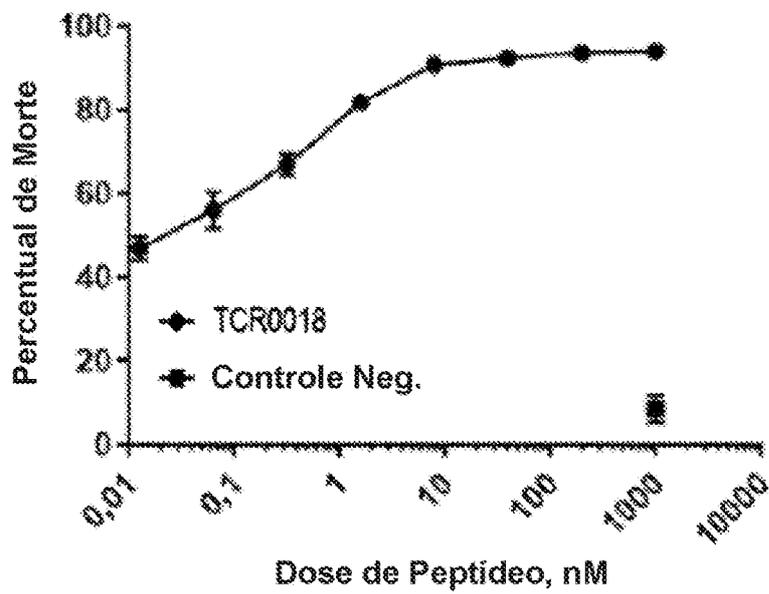


FIG. 11D

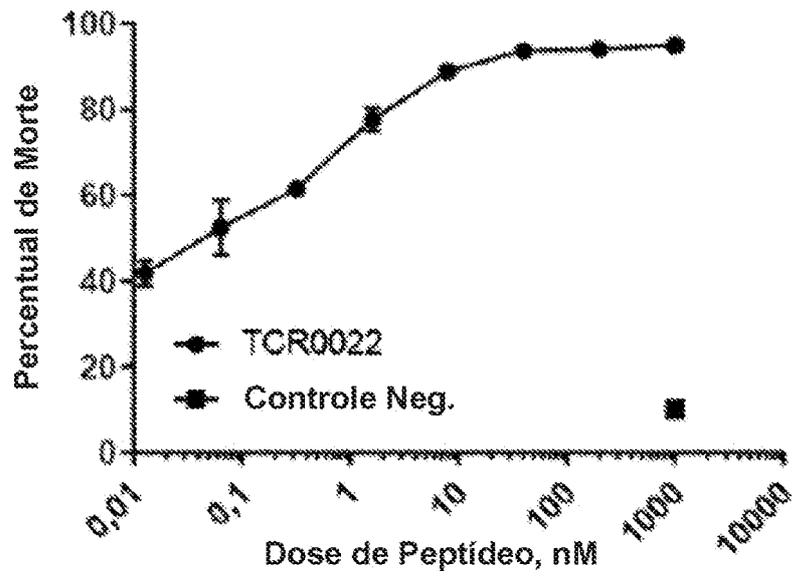


FIG.11E

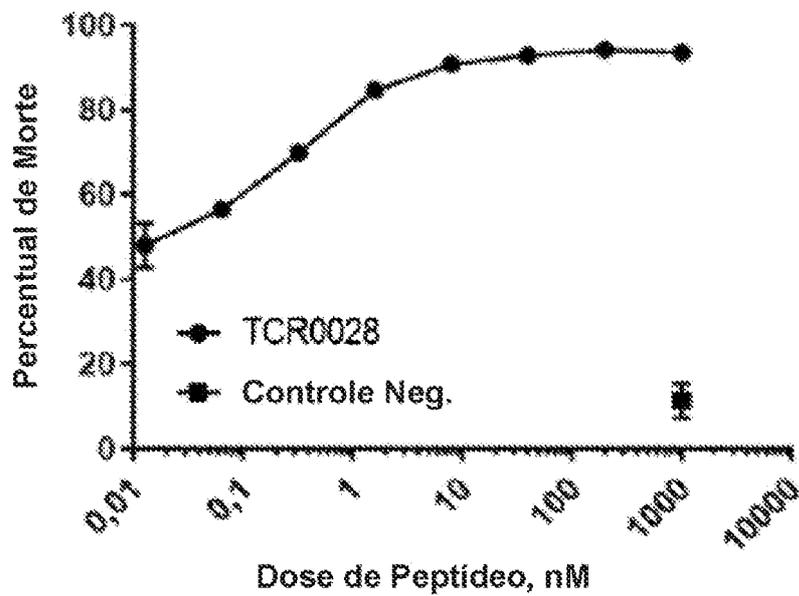


FIG.11F

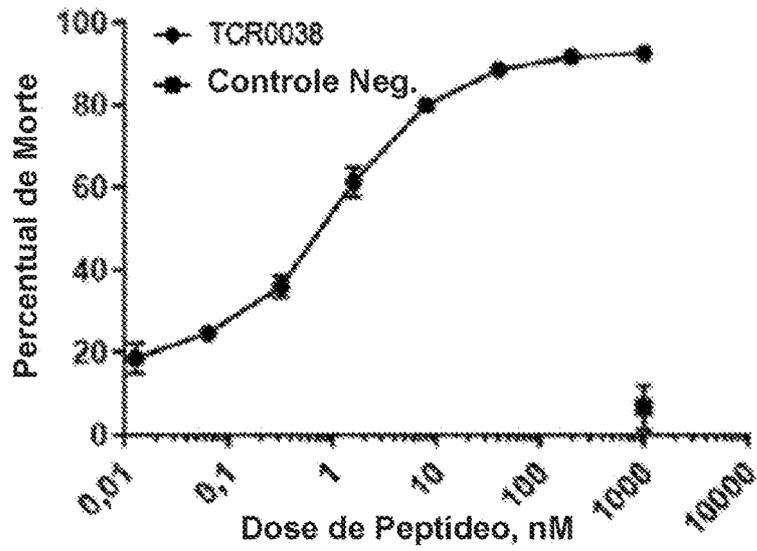


FIG.11G

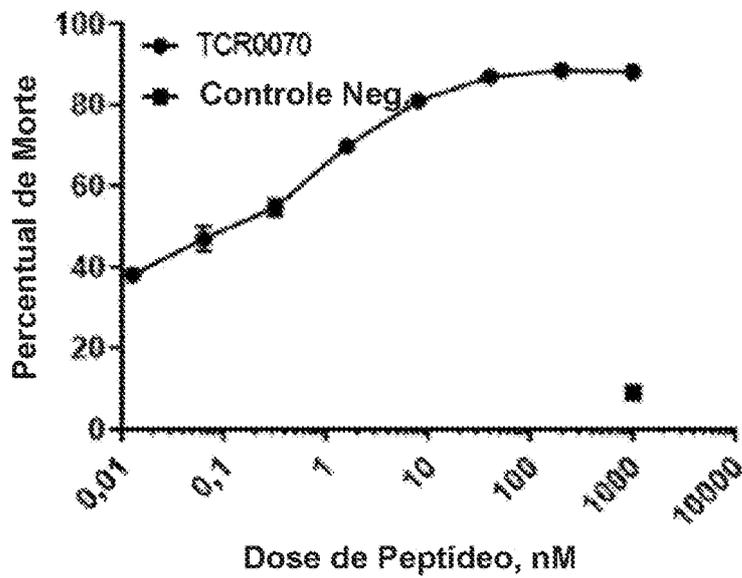


FIG.11H

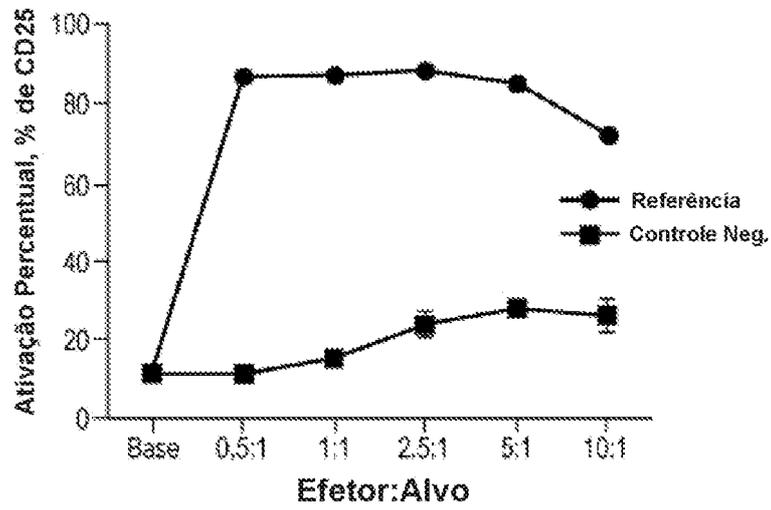


FIG.12A

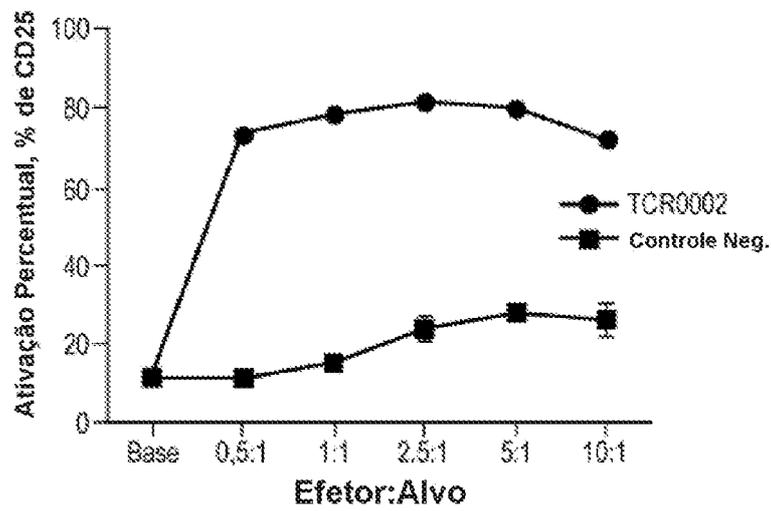


FIG.12B

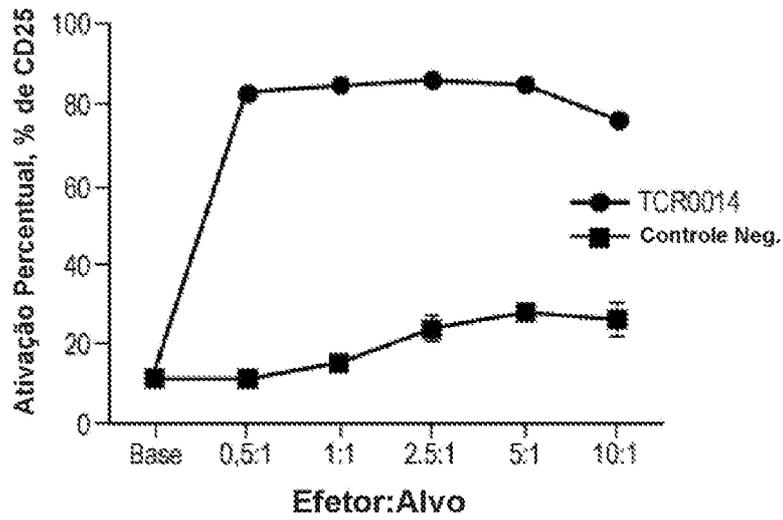


FIG.12C

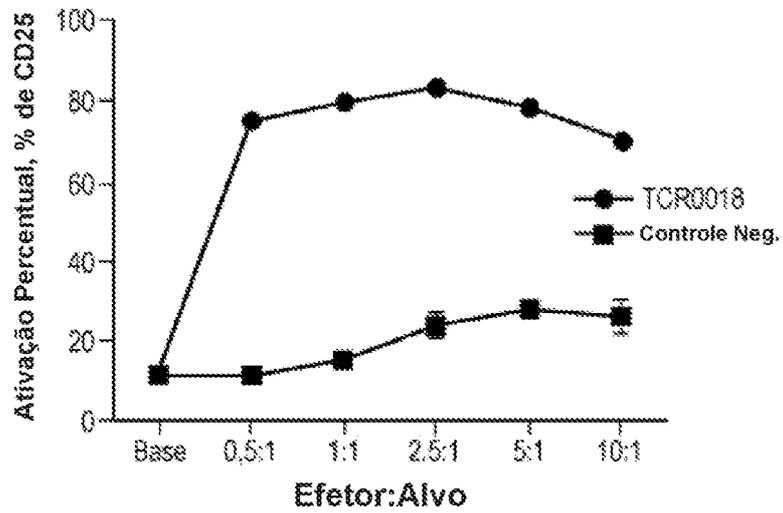


FIG.12D

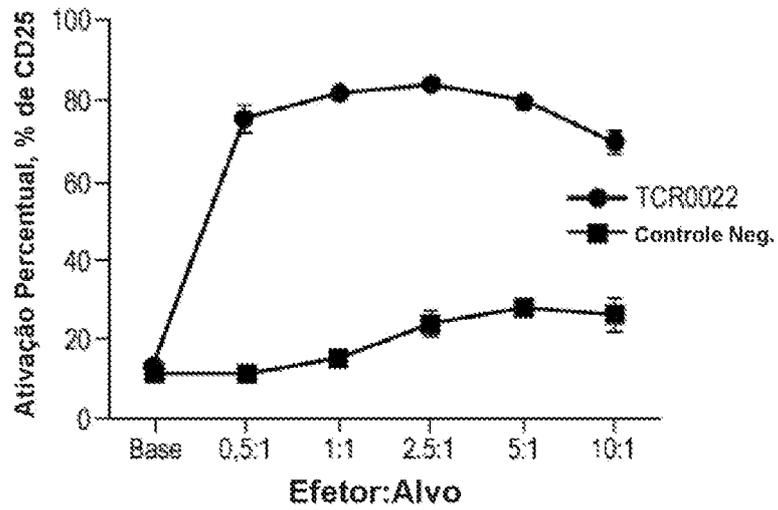


FIG.12E

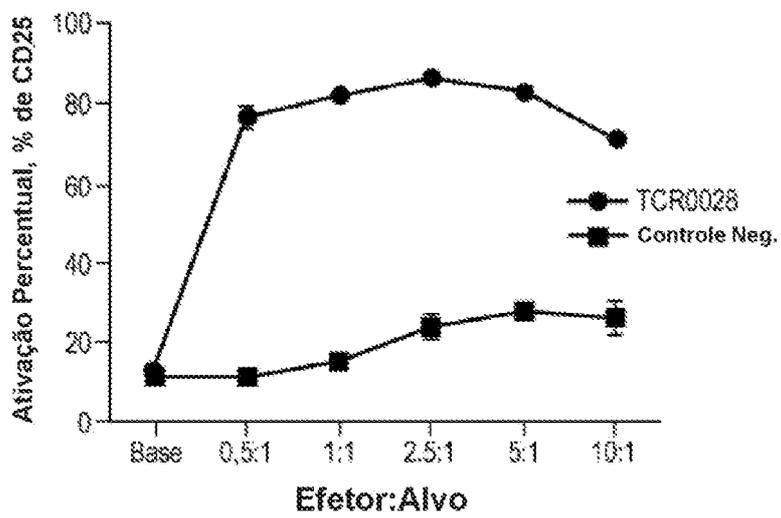


FIG.12F

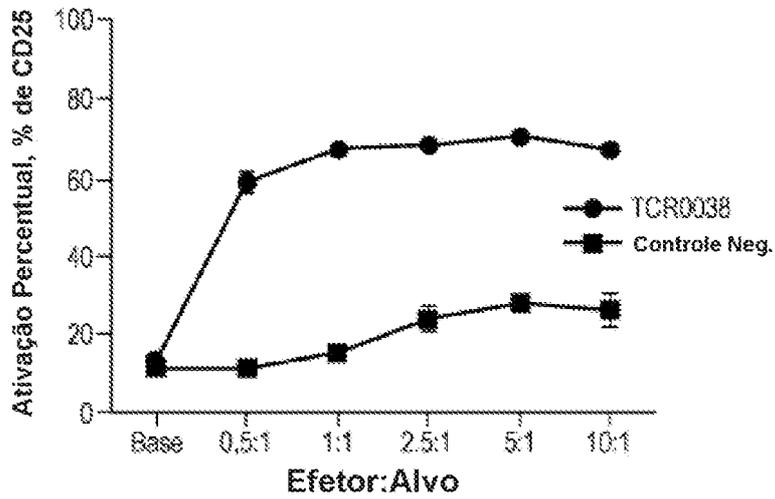


FIG.12G

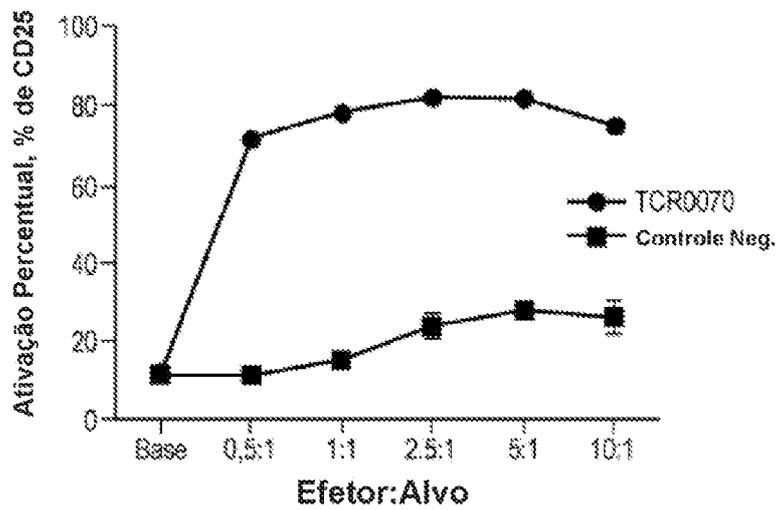


FIG.12H

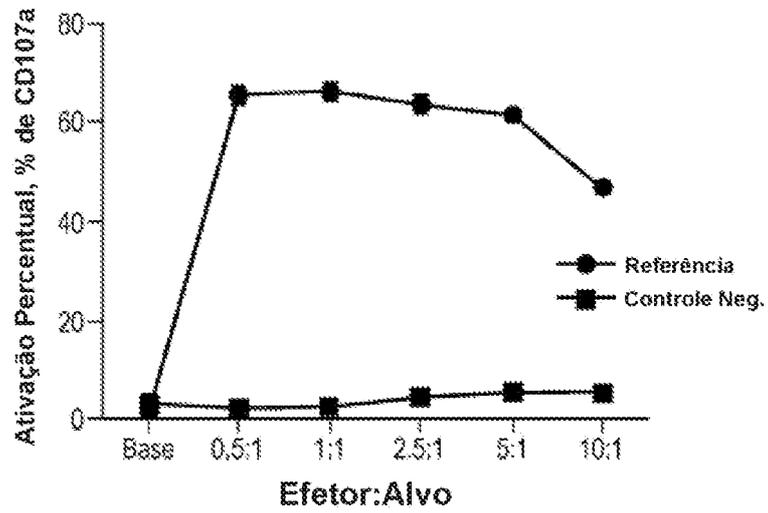


FIG. 13A

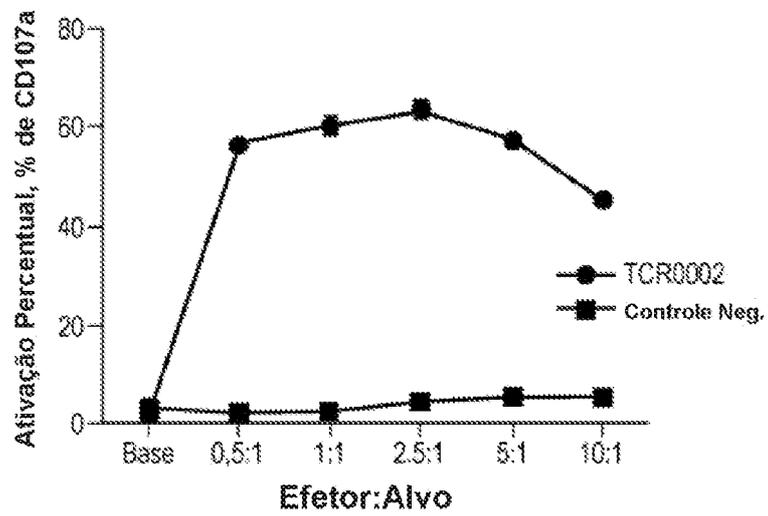


FIG. 13B

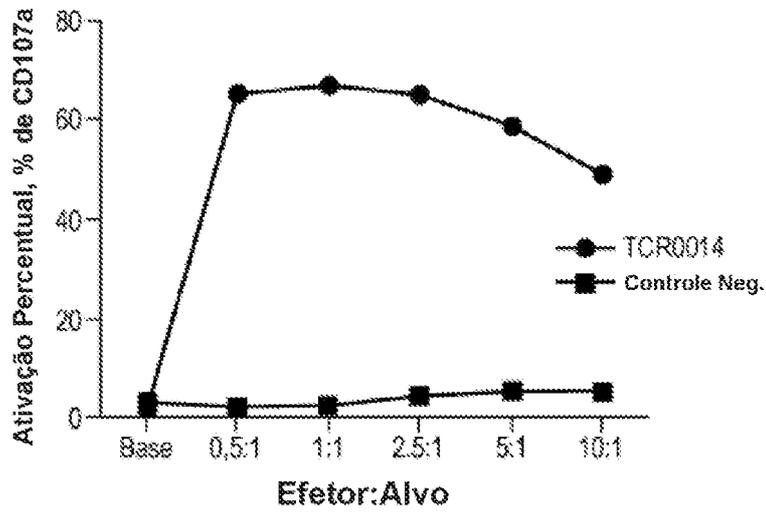


FIG.13C

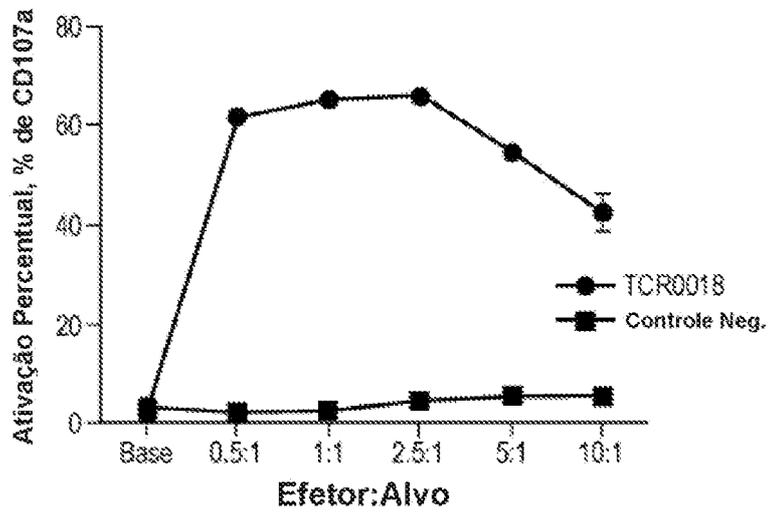


FIG.13D

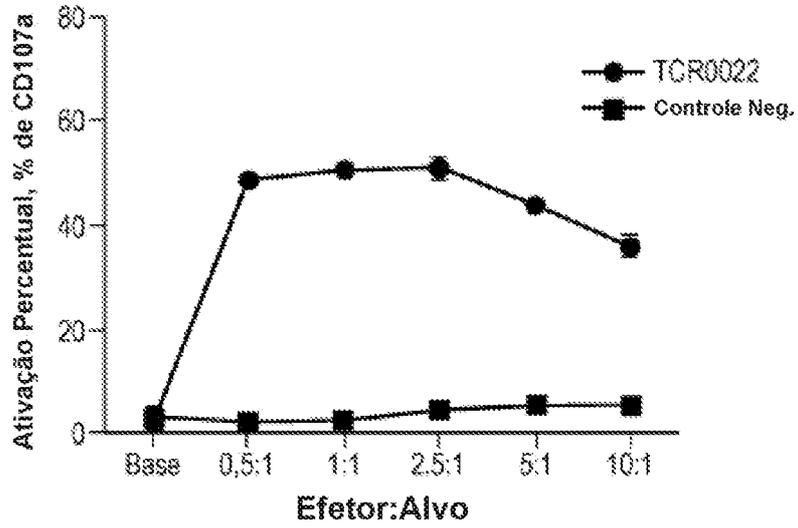


FIG.13E

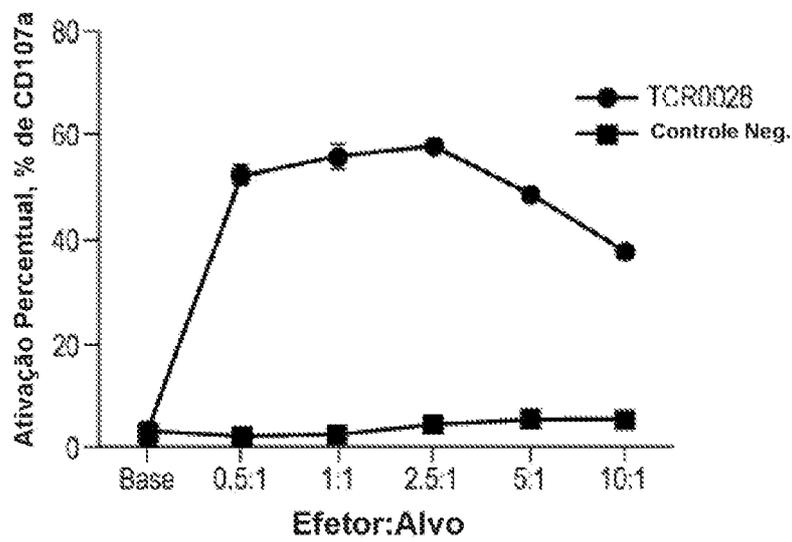


FIG.13F

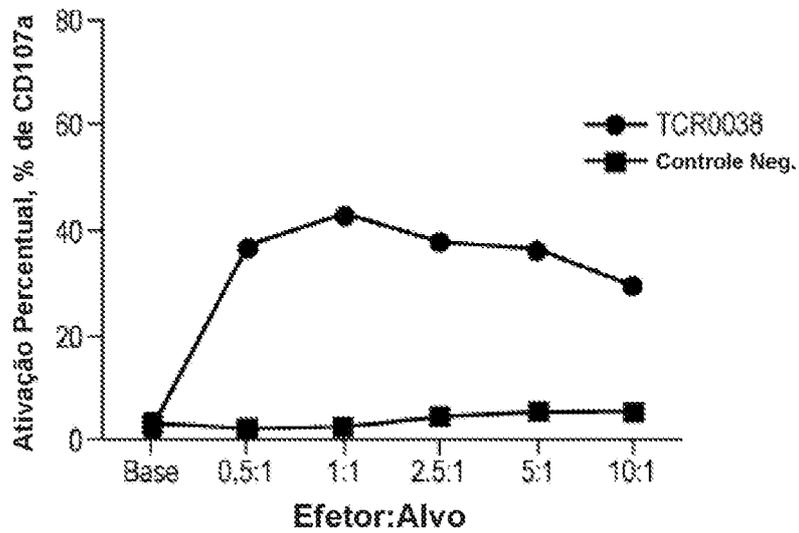


FIG.13G

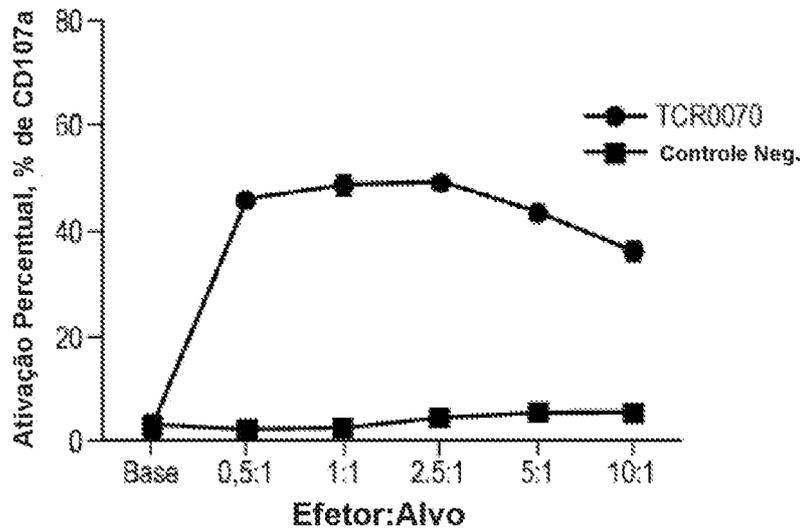


FIG.13H

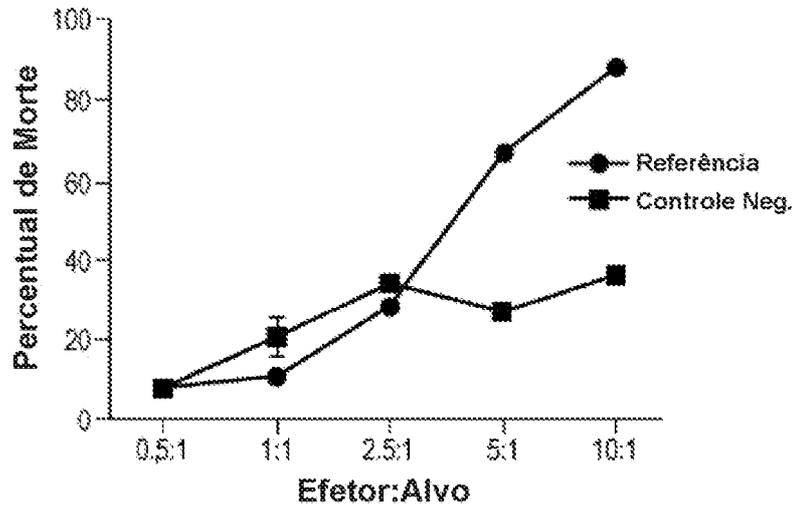


FIG.14A

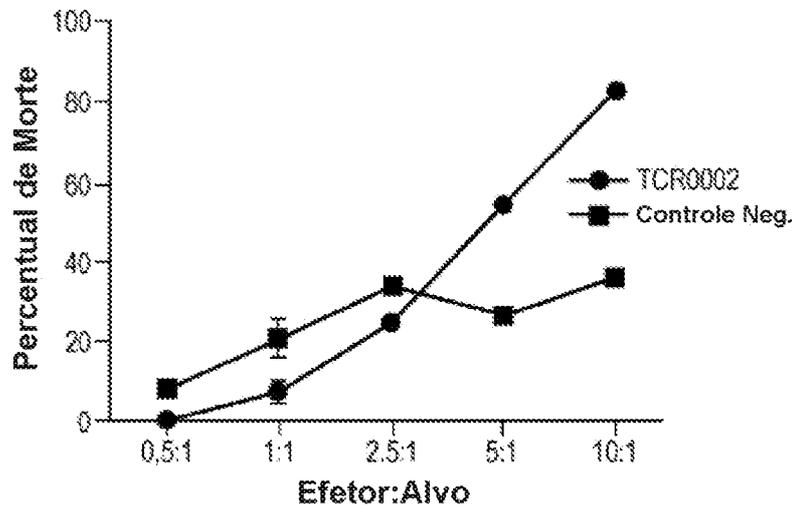


FIG.14B

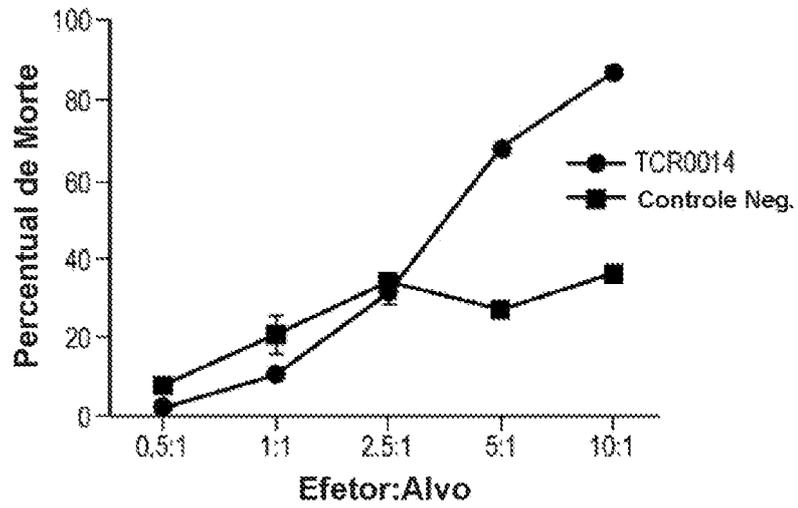


FIG.14C

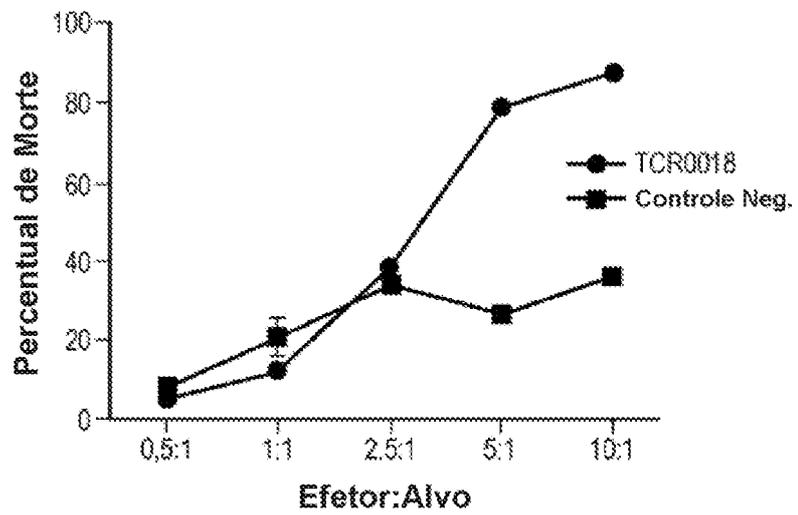


FIG.14D

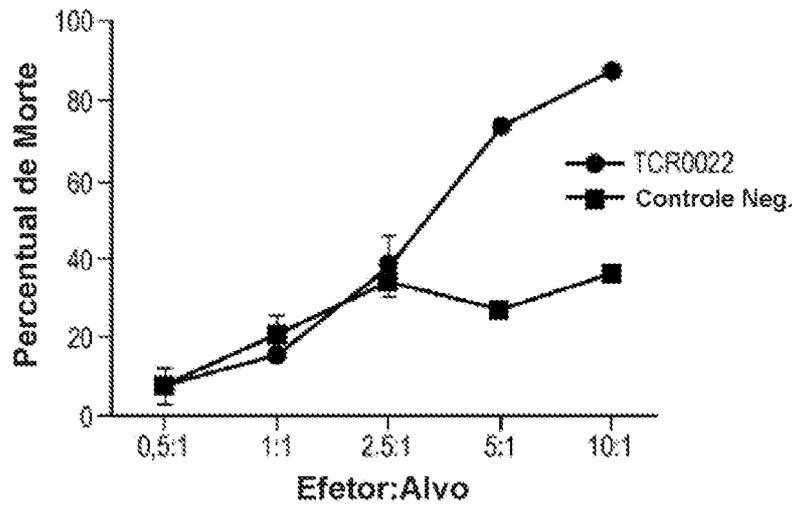


FIG.14E

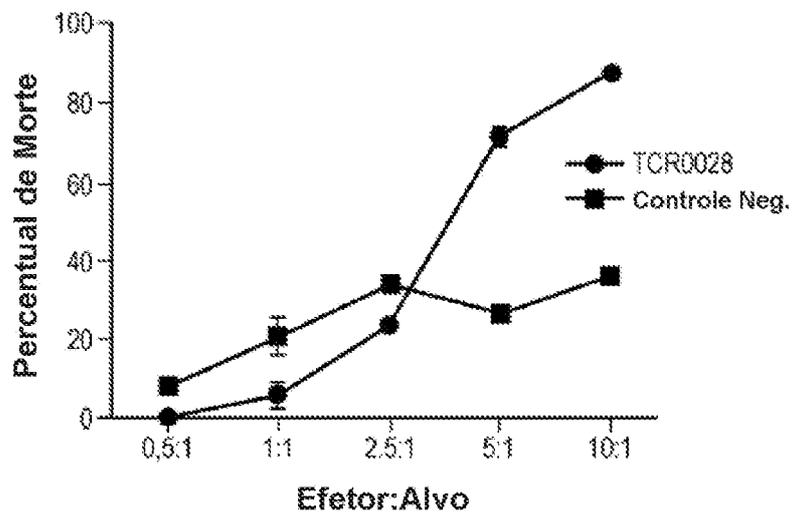


FIG.14F

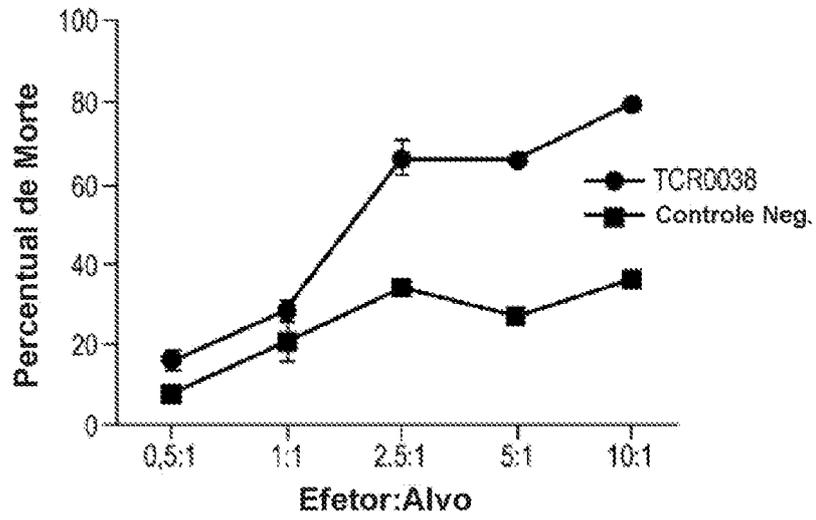


FIG. 14G

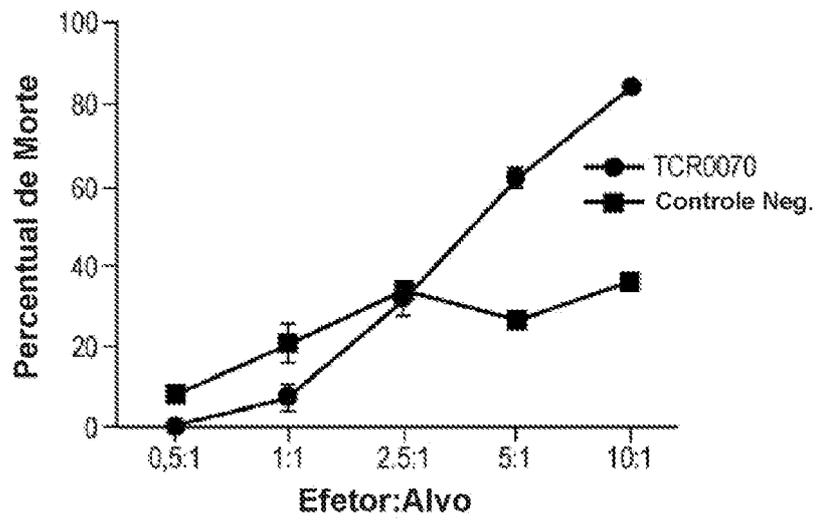


FIG. 14H

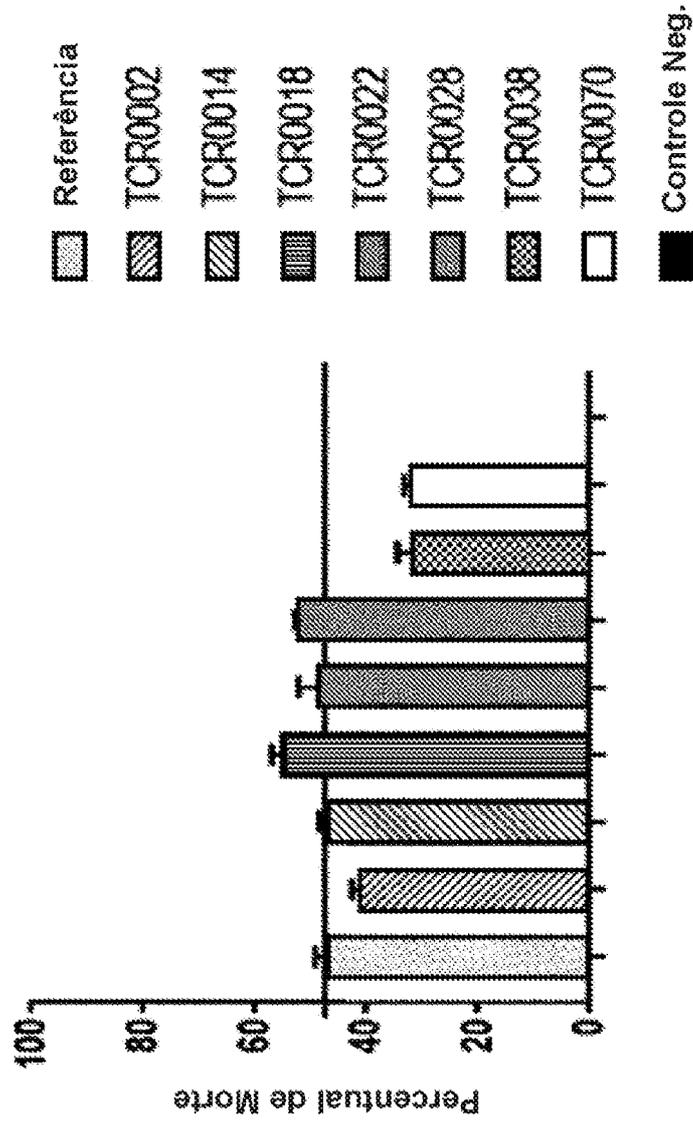


FIG.15

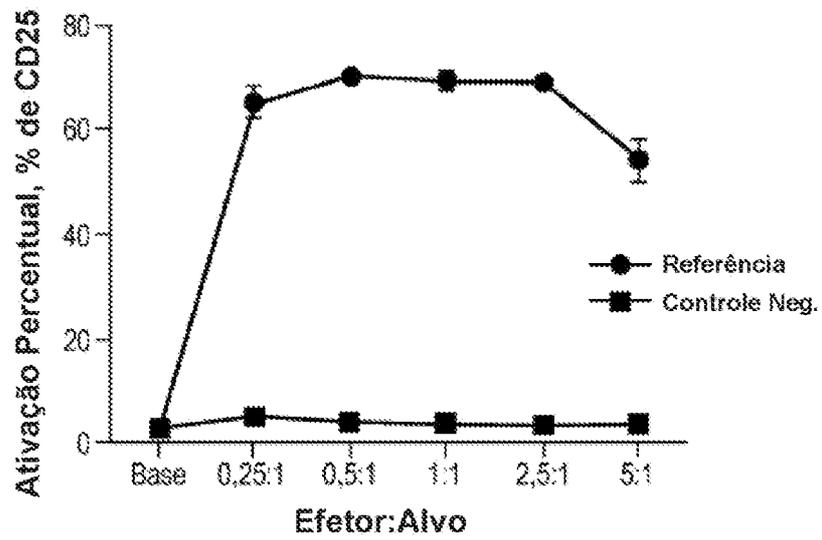


FIG.16A

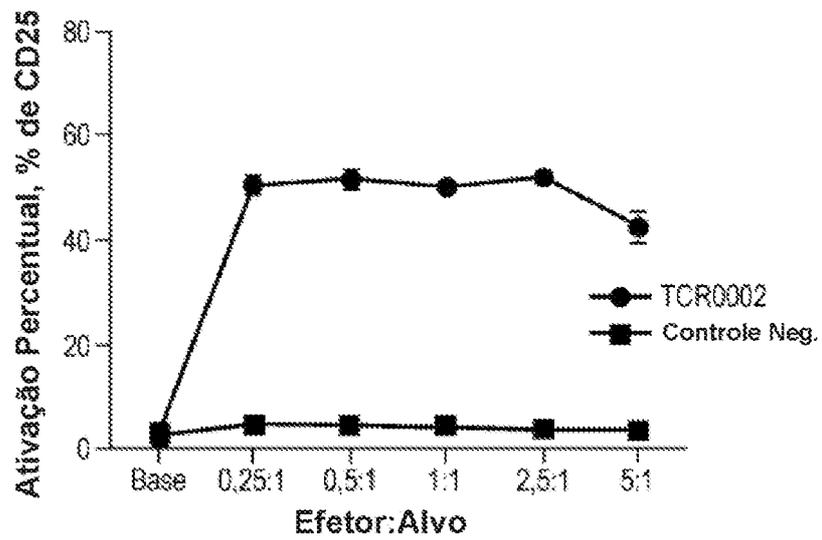


FIG.16B

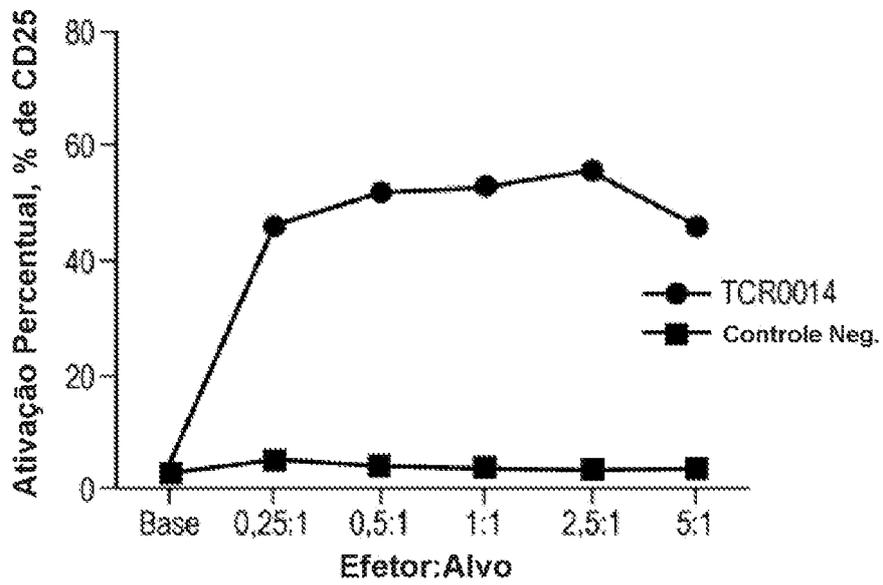


FIG.16C

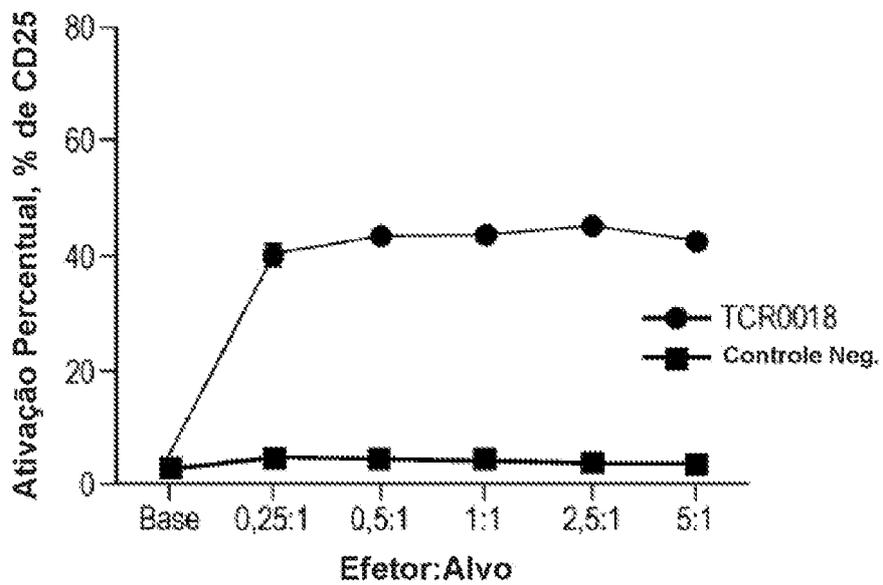


FIG. 16D

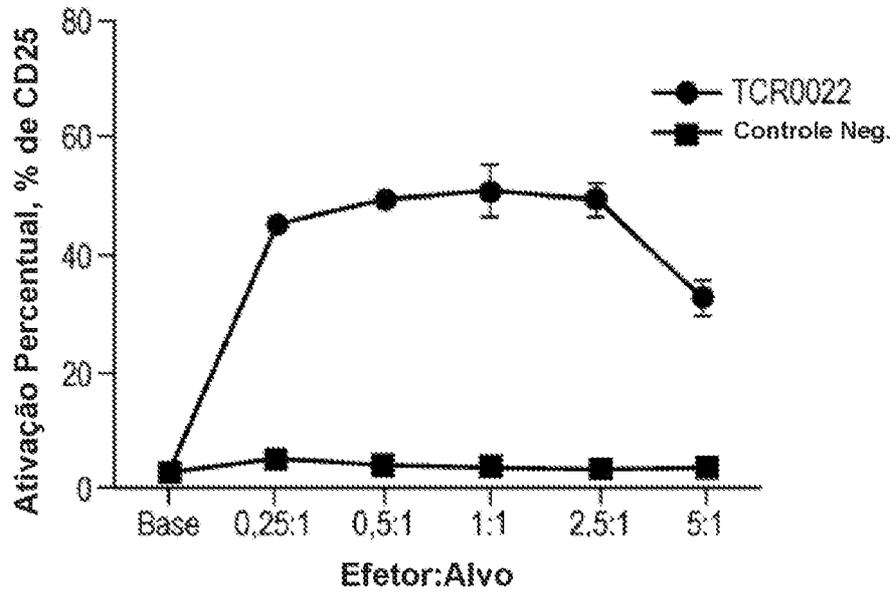


FIG.16E

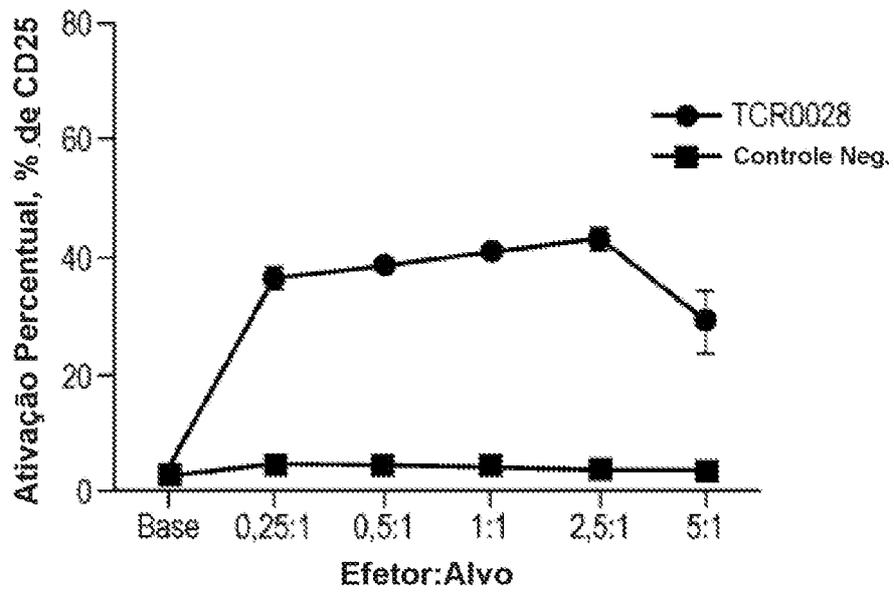


FIG.16F

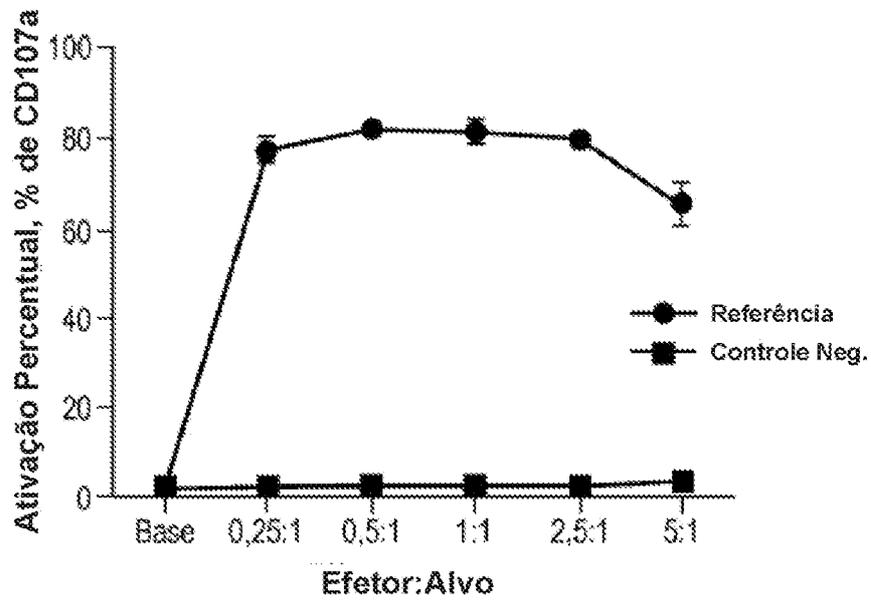


FIG.17A

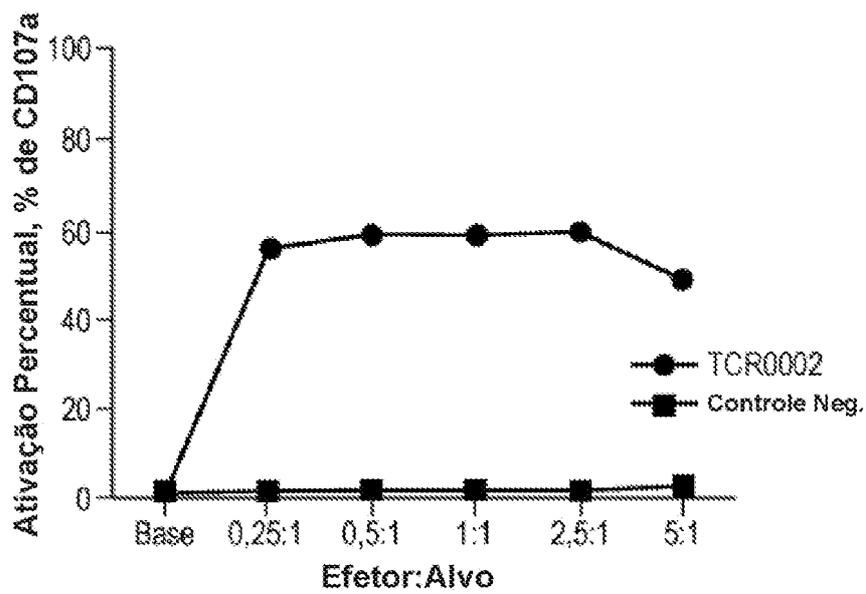


FIG.17B

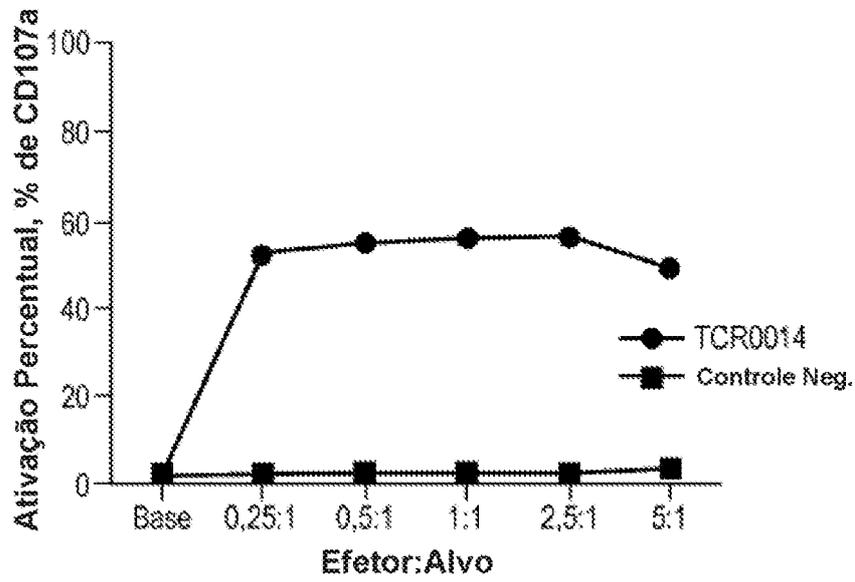


FIG.17C

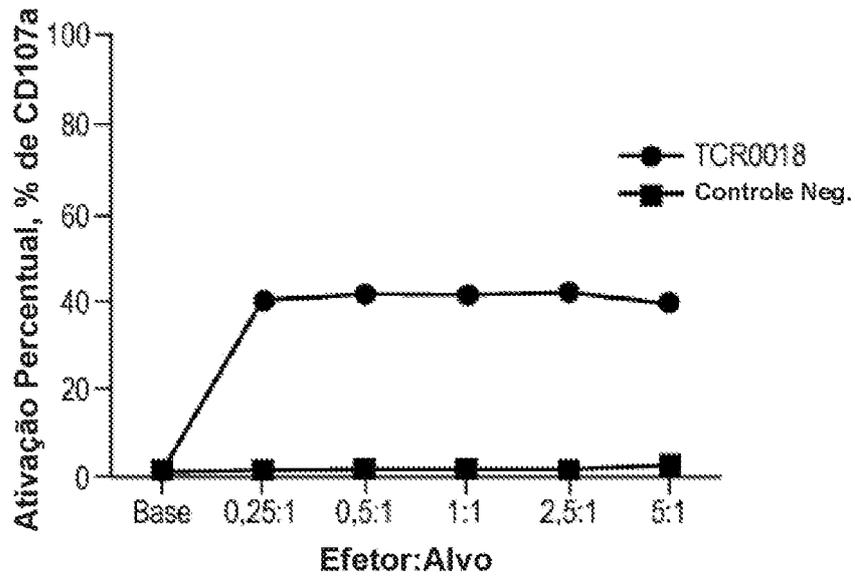


FIG.17D

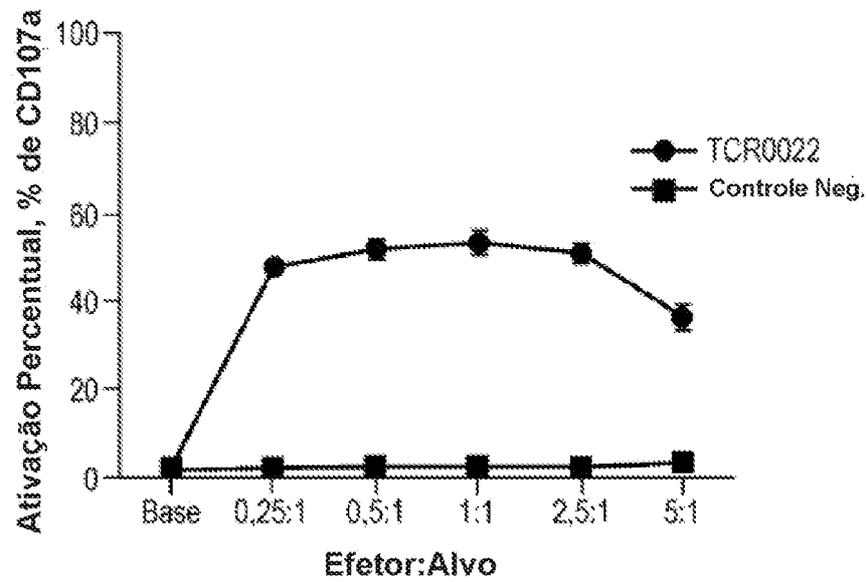


FIG.17E

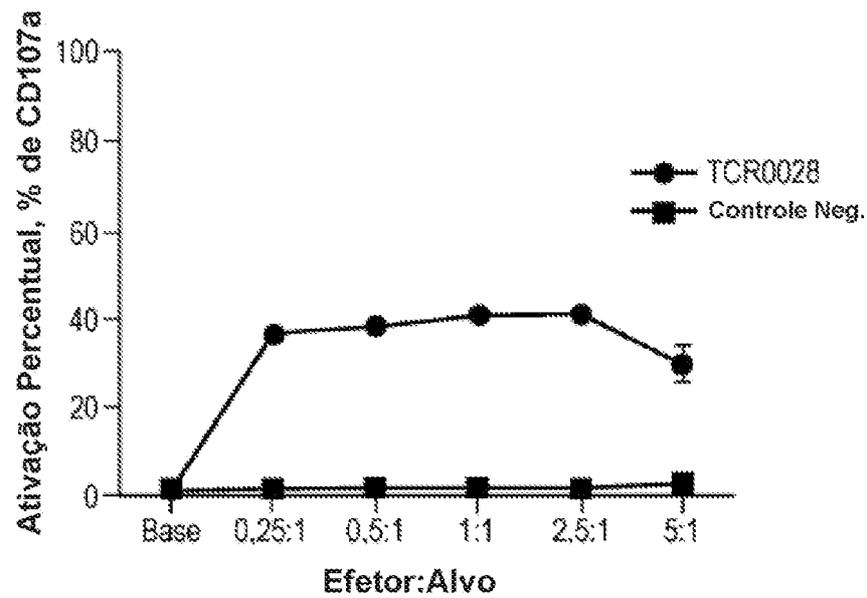


FIG.17F

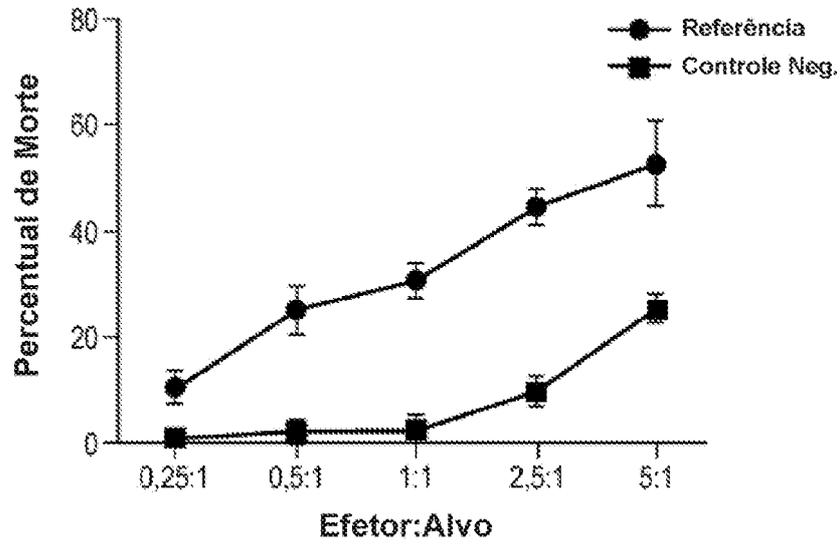


FIG.18A

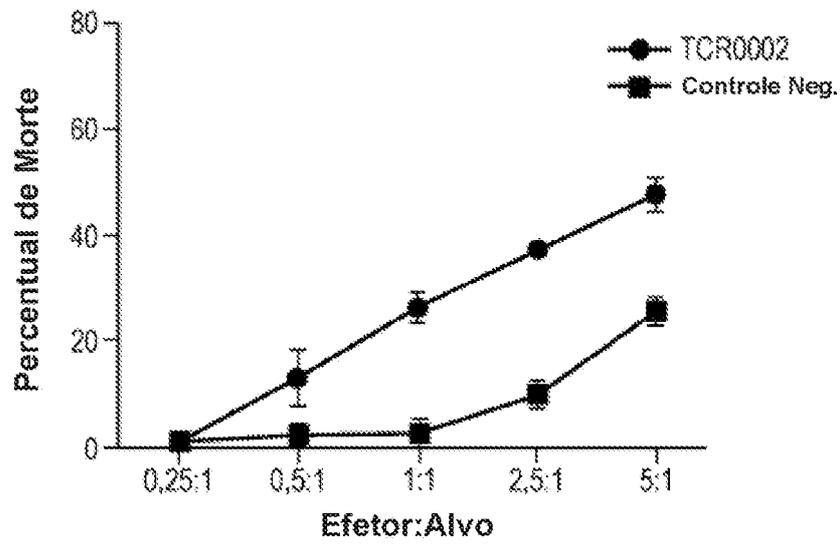


FIG.18B

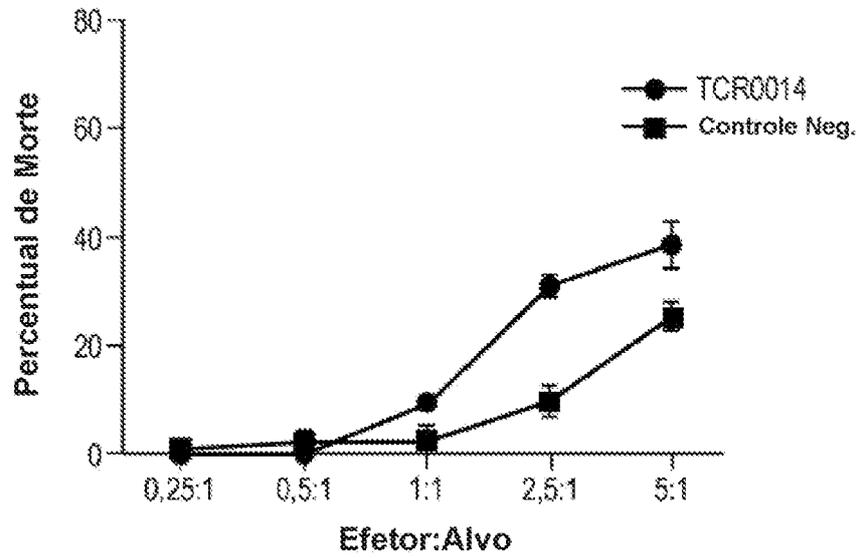


FIG.18C

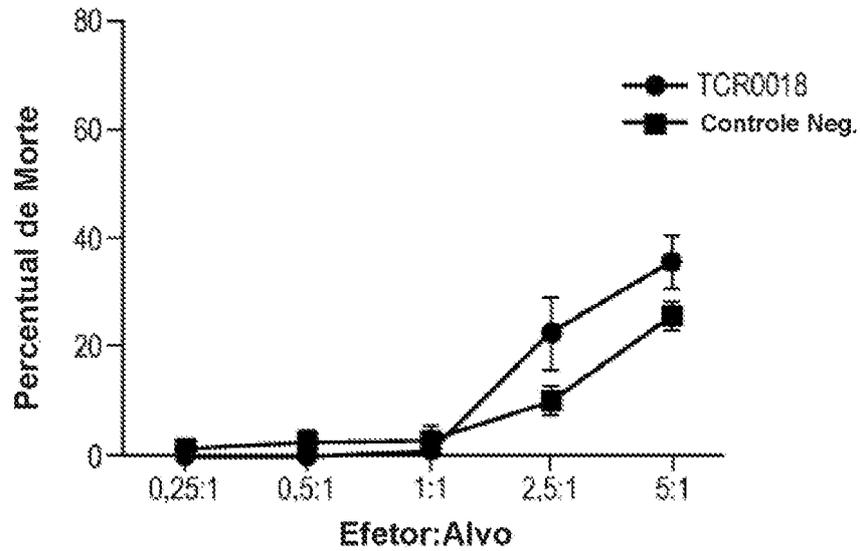


FIG.18D

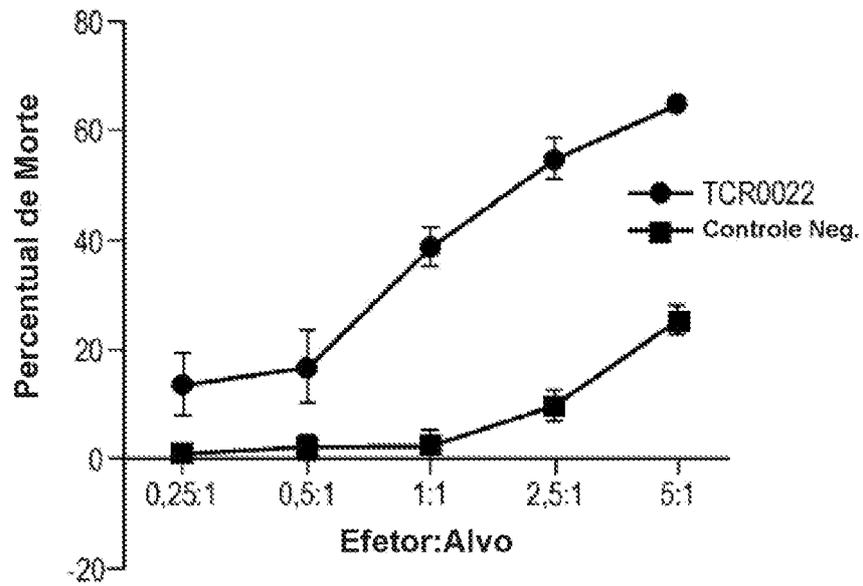


FIG.18E

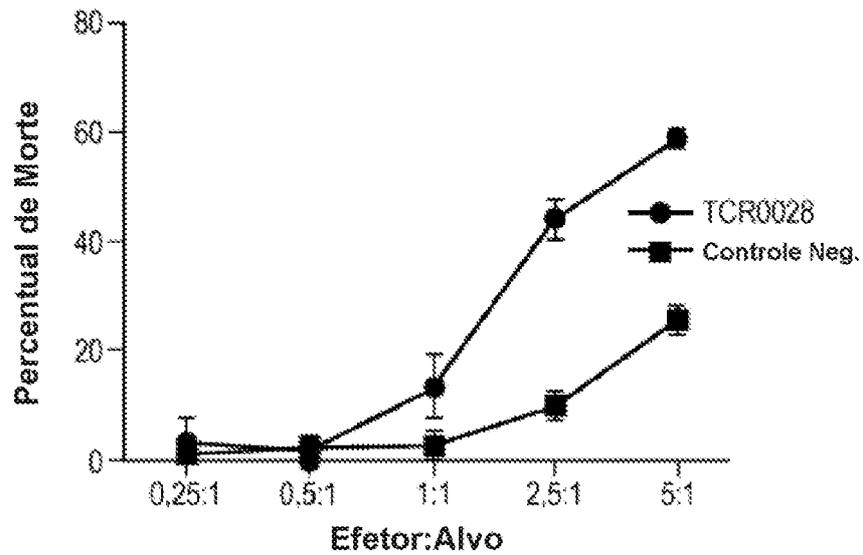
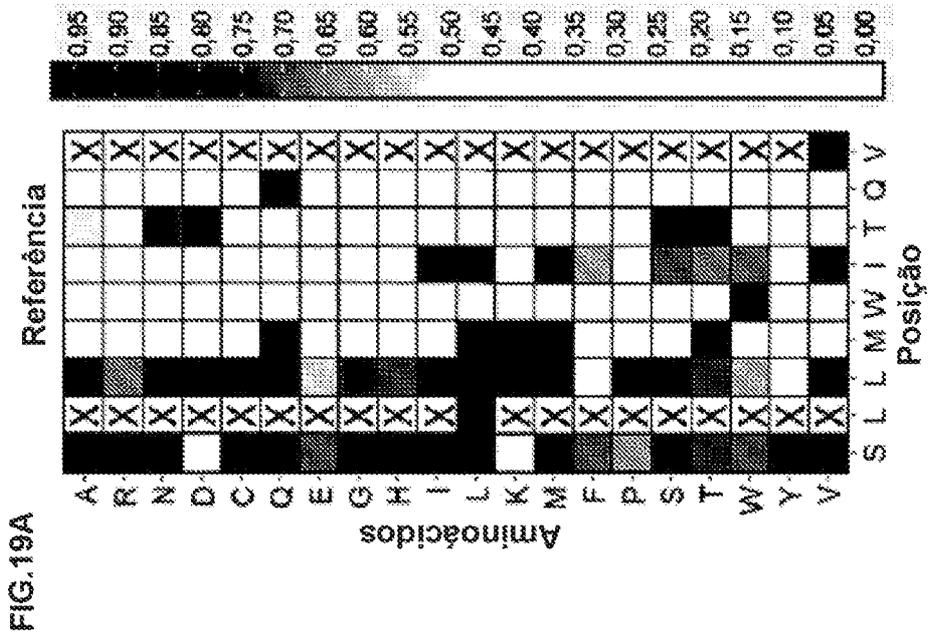
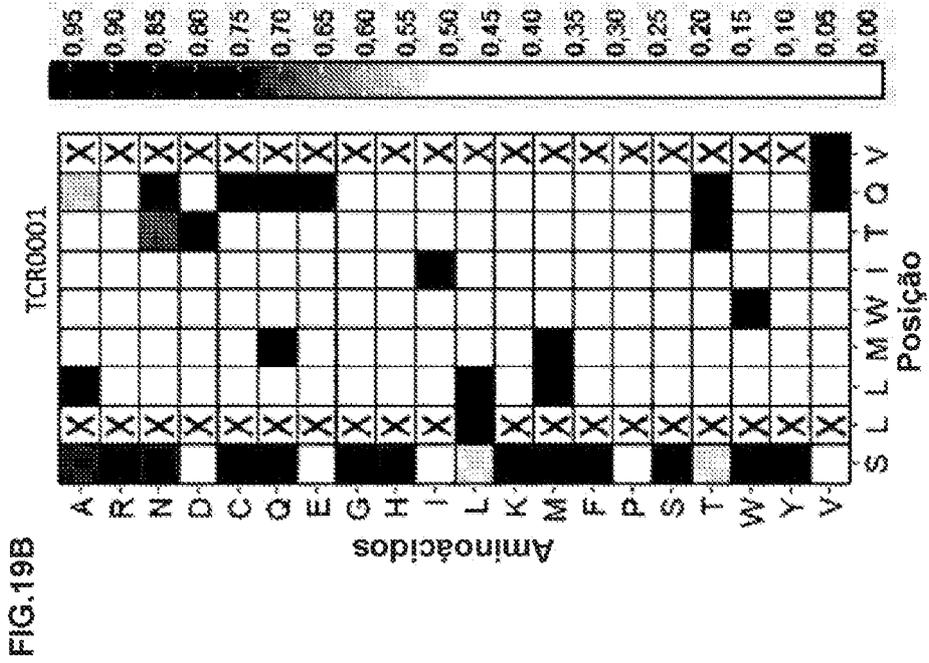
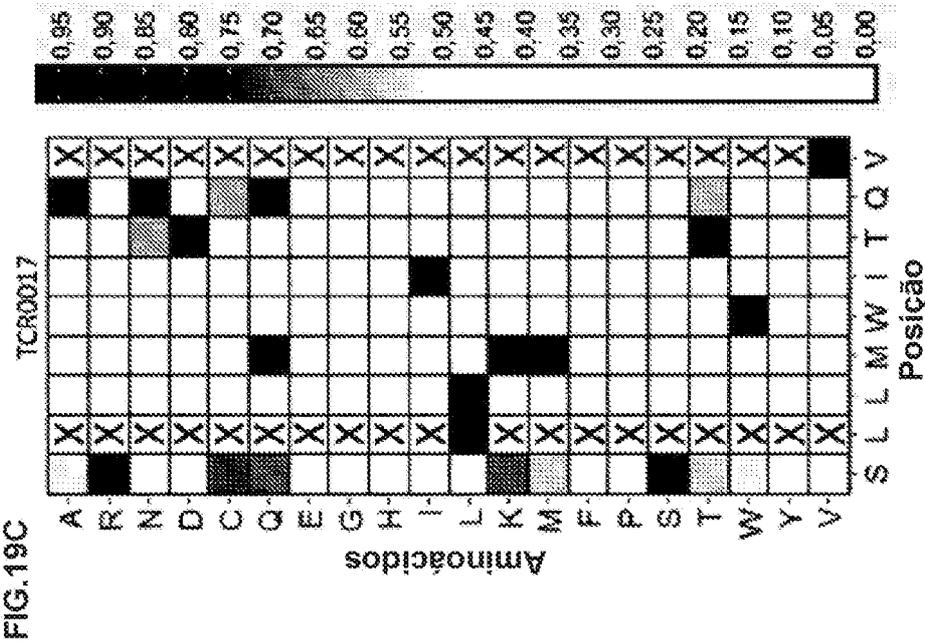
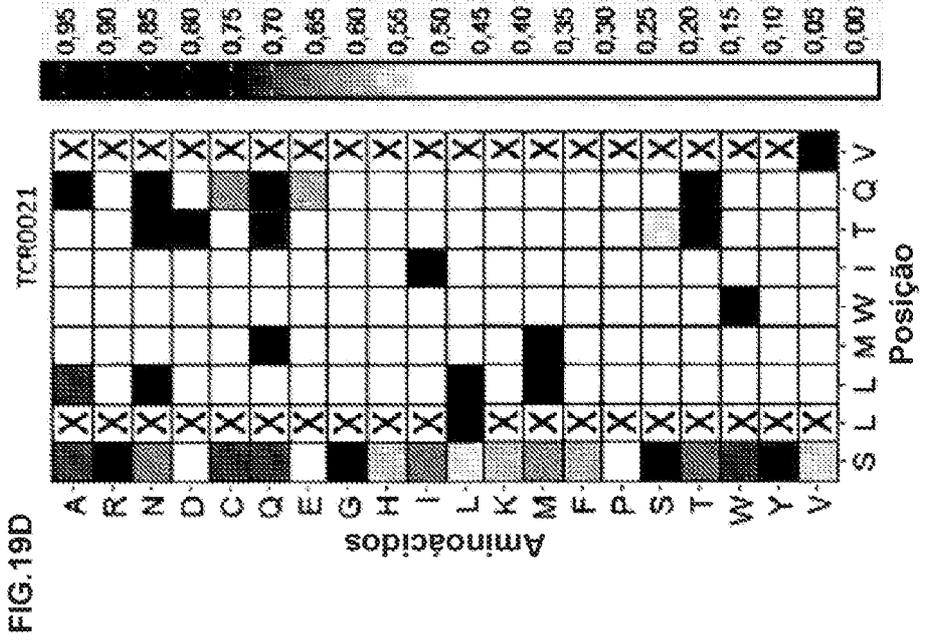
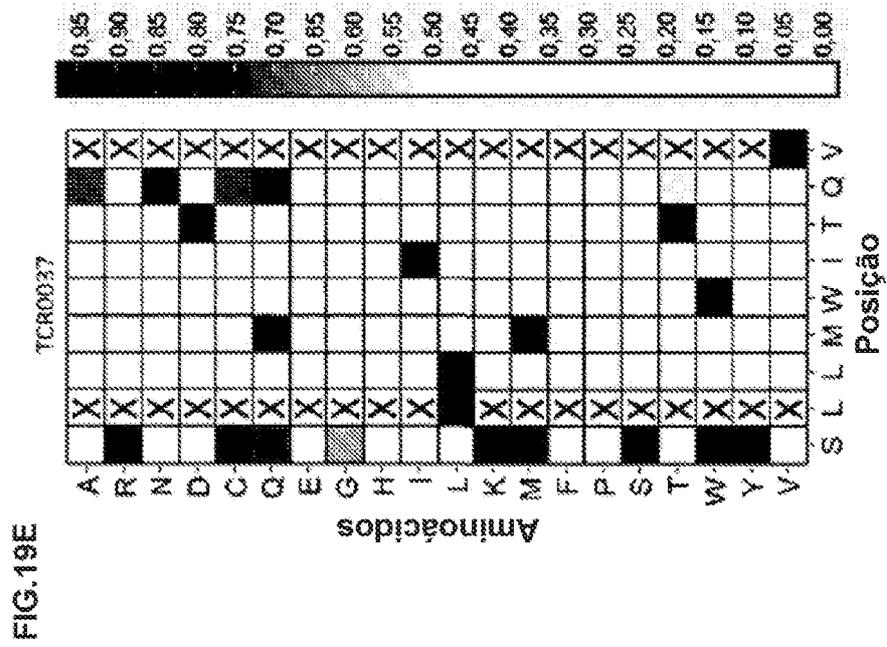
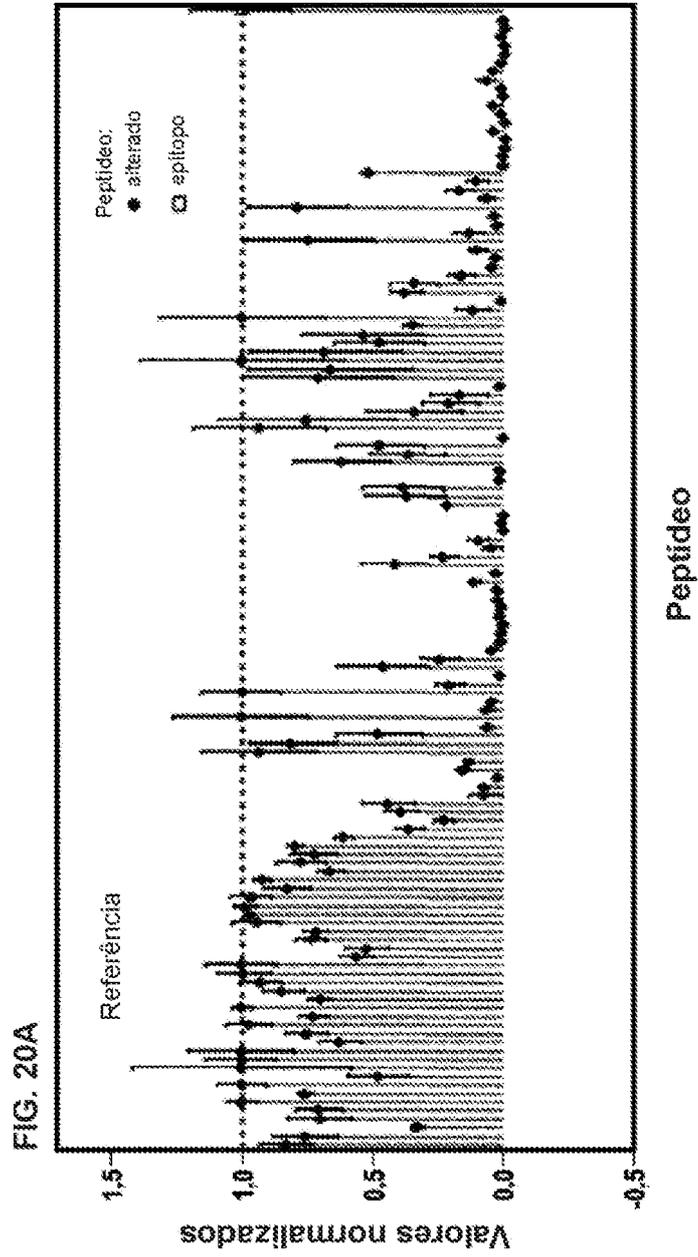


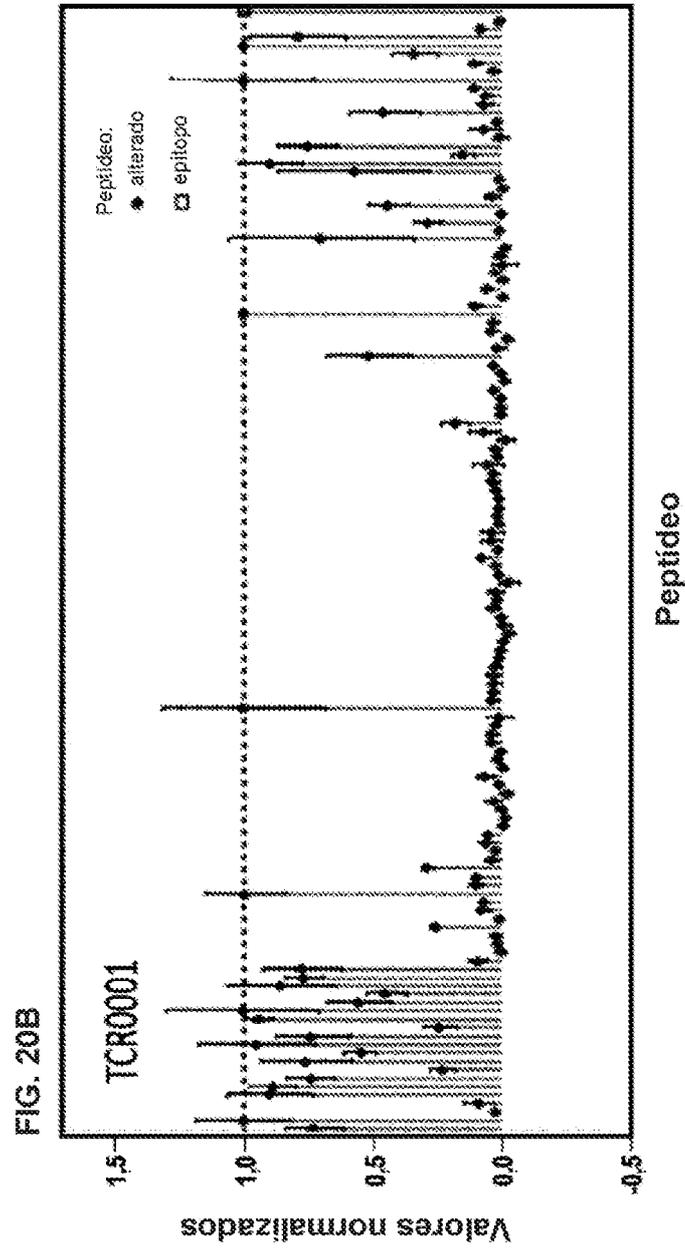
FIG.18F

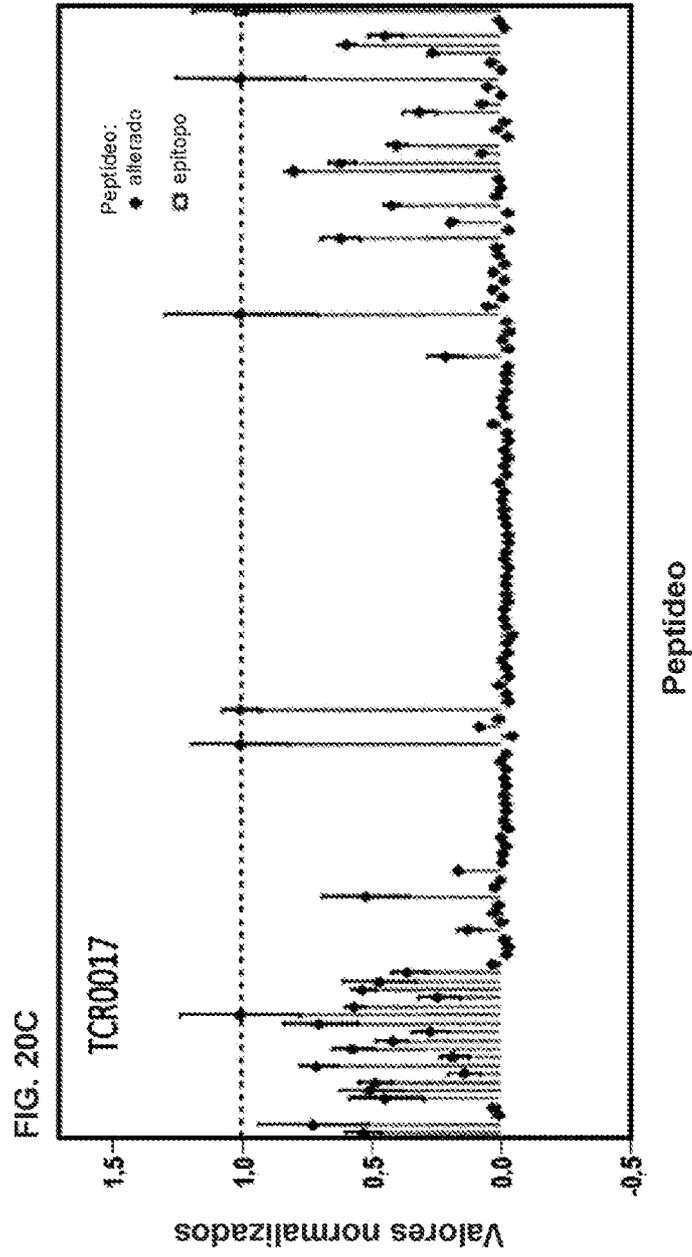
















RESUMO

“RECEPTORES DE CÉLULA T QUE SE LIGAM AO NY-ESO-1 E MÉTODOS DE USO DOS MESMOS”

São fornecidos TCRs (por exemplo, TCRs que se ligam ao NY-ESO-1), células e composições farmacêuticas que compreendem esses TCRs, ácidos nucléicos que codificam esses TCRs, vetores de expressão e células hospedeiras para produzir esses TCRs, e métodos de tratamento de um indivíduo usando esses TCRs.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

### Código de Controle

Campo 1



Campo 2



### Outras Informações:

- Nome do Arquivo: 193.833-9 Listagem de Sequências.TXT
- Data de Geração do Código: 12/07/2019
- Hora de Geração do Código: 18:15:21
- Código de Controle:
  - Campo 1: A416138591A83ED2
  - Campo 2: B6C25E556620643E