(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 804 538**

(51) Int. Cl.:

C07K 14/725	(2006.01)
C07K 16/30	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)
C12N 15/13	(2006.01)
C12N 15/12	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2014** **PCT/EP2014/051726**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014** **WO14118236**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2014** **E 14702238 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020** **EP 2951202**

(54) Título: **Moléculas de unión de alta avidez que reconocen MAGE-A1**

(30) Prioridad:

29.01.2013 EP 13153081

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2021

(73) Titular/es:

MAX DELBRÜCK CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN (MDC) BERLIN-BUCH (100.0%)
Robert-Rössle-Strasse 10
13092 Berlin, DE

(72) Inventor/es:

BLANKENSTEIN, THOMAS;
OBENAUS, MATTHIAS y
LEITAO, CATARINA

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 804 538 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moléculas de unión de alta avidez que reconocen MAGE-A1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas construcciones de alta avidez que reconocen antígenos de acuerdo con el conjunto de reivindicaciones adjuntas, que son receptores de células T y que se unen específicamente al antígeno asociado al melanoma A1 (MAGE). Las construcciones de la invención son particularmente útiles para el diagnóstico, prevención o terapia de enfermedades tumorales que se caracterizan por la expresión específica del antígeno MAGE-A1. Además, se proporcionan ácidos nucleicos, vectores y células huésped, tales como células T CD4 o CD8 positivas, que codifican, comprenden o presentan las construcciones de reconocimiento de antígenos de la invención. Por lo tanto, la invención proporciona nuevos medios para la inmunoterapia, específicamente la terapia de células T adoptivas, para tratar el cáncer.

Descripción

A pesar de los notables avances tecnológicos en el diagnóstico y las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes diagnosticados con cáncer, el pronóstico a menudo se mantiene deficiente y muchos pacientes no pueden curarse. La inmunoterapia promete ofrecer un tratamiento potente, pero orientado, a pacientes diagnosticados con varios tumores, con el potencial de erradicar las células tumorales malignas sin dañar los tejidos normales. En teoría, las células T del sistema inmunitario son capaces de reconocer patrones de proteínas específicos para las células tumorales y mediar su destrucción, a través de una variedad de mecanismos efectores. La terapia con células T adoptivas es un intento de aprovechar y amplificar la capacidad de erradicación de tumores de las propias células T de un paciente, y después devolver estos efectores al paciente, en un estado tal, que eliminen eficazmente el tumor residual, sin dañar el tejido sano. Aunque este enfoque no es nuevo en el campo de la inmunología tumoral, aún existen muchos inconvenientes en el uso clínico de la terapia con células T adoptivas, que afectan el uso completo de este enfoque en los tratamientos contra el cáncer.

Un TCR es una proteína de superficie celular heterodimérica de la superfamilia de inmunoglobulinas que está asociada con proteínas invariantes del complejo CD3, implicadas en la transducción de señales mediadoras. Los TCR existen en formas αβ y γδ, que son estructuralmente similares, pero tienen ubicaciones anatómicas, y probablemente, funciones bastante distintas. La porción extracelular del TCRαβ heterodimérico nativo consiste en dos polipéptidos, cada uno de los cuales tiene un dominio constante proximal a la membrana y un dominio variable distal a la membrana. Cada uno de los dominios constantes y variables incluye un enlace disulfuro intracatenario. Los dominios variables contienen los bucles altamente polimórficos, análogos a las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los anticuerpos. El uso de la terapia génica con TCR supera una serie de obstáculos actuales. Permite equipar las propias células T de los pacientes con las especificidades deseadas, y generar un número suficiente de células T en un corto período de tiempo, lo que evita su agotamiento. El TCR se transducirá a células T de memoria central o células T con características de células madre, lo que puede garantizar una mejor persistencia y función tras la transferencia. Las células T con TCR diseñados genéticamente se infundirán en pacientes con cáncer que se vuelven linfopénicos por la quimioterapia o irradiación, lo que permite un injerto eficaz sin inhibición de la supresión inmunitaria. Los ratones transgénicos que expresan moléculas del MHC humano y un repertorio diverso de TCR humanos sirven como una herramienta para analizar rápidamente si los antígenos peptídicos son inmunogénicos, es decir, ¿son procesados y presentados eficientemente por moléculas del MHC, inducen eficazmente respuestas de células T después de la inmunización? (Li y otros 2010 Nat Med). El concepto de terapia de células T adoptivas con el ratón AB*ab*DII publicado por Li y otros se muestra en la Figura 1.

En resumen, las células T CD8+ en los ratones AB*ab*DII albergan receptores de células T humanas (TCR) que reconocen los antígenos presentados por las moléculas del MHC humano de clase I. A diferencia de los humanos, los ratones AB*ab*DII no son tolerantes a los antígenos asociados a tumores humanos (TAA). Por lo tanto, cuando se vacunan con un TAA humano, los ratones AB*ab*DII generan una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz contra esos antígenos extraños, que incluyen la expansión de células T específicas de antígenos con alta avidez (Figura 1, lado derecho). Después de la inmunización con un TAA humano adecuado, puede extraerse la información genética que codifica los TCR de alta avidez de los ratones AB*ab*DII (Figura 1, centro). Estos TCR pueden volverse a expresar posteriormente en células T de pacientes con tumor a través de la transducción retroviral. Esas células T reorientadas pueden transferirse nuevamente al paciente que lucha contra el tumor (Figura 1, lado izquierdo).

Mediante el uso del ratón transgénico para TCR humano, cualquier secuencia peptídica humana no codificada por el genoma del ratón es, por lo tanto, adecuada para la inmunización y producirá los TCR con afinidad óptima. La afinidad óptima significa que las células T se restringen a moléculas propias del MHC humano y reconocen al antígeno peptídico como extraño, por ejemplo, representan el repertorio no tolerante. Mediante el uso de péptidos/multímeros del MHC, pueden clasificarse células T específicas de los ratones transgénicos, aislar los TCR humanos, por ejemplo, mediante PCR de una sola célula, los TCR optimizados para una expresión eficaz mientras se evita el apareamiento incorrecto con TCR endógeno y se usan para la transducción de las células T de los pacientes con vectores virales (Uckert y otros 2008 Cancer Immunol Immunother; Kammertoens T y otros 2009 Eur J Immunol).

Se encontró que los genes del antígeno de melanoma (MAGE-A) se expresaban en una variedad de tumores de diferente origen histológico. Las proteínas codificadas por los genes MAGE son antígenos de rechazo tumoral, que pueden inducir linfocitos T citotóxicos específicos (CTL) que tienen la capacidad de reconocer y matar células cancerosas. Los genes y proteínas MAGE son, por lo tanto, un objetivo preferencial para el desarrollo de nuevos fármacos para combatir el cáncer mediante inmunoterapia. Las proteínas MAGE-A constituyen una subfamilia de antígenos del cáncer de testículos que se expresan principalmente, pero no exclusivamente, en la línea germinal. Sin embargo, se expresan además en varios cánceres humanos en los que están asociados y pueden provocar malignidad. Esta expresión específica de antígenos MAGE en tumores, y no en el tejido sano circundante normal, hace que esta familia de antígenos sea muy interesante para la transferencia orientada de células T adoptivas. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce una inmunoterapia satisfactoria debido a la falta de anticuerpos específicos y altamente ávidos o receptores de células T que se orienten al antígeno MAGE.

Ottavani S. y otros, 2005 (CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY: CII, (2005), vol. 54, no. 12, páginas 1214 - 1220) describen clones de linfocitos T citotóxicos (CTL) que tienen especificidad para un péptido antigénico de Mage A1 restringido por HLA-A*0201.

En vista de los principales inconvenientes descritos anteriormente en la técnica anterior, el objetivo de la presente invención es proporcionar nuevas construcciones de reconocimiento de antígenos con alta avidez y especificidad, contra el antígeno de MAGE-A. Además, la presente invención pretende proporcionar nuevos métodos que permitan la producción de tales construcciones. En términos más generales, la invención busca proporcionar medios novedosos para la inmunoterapia del cáncer.

El problema anterior se resuelve en un primer aspecto mediante una construcción de reconocimiento de antígenos que es un receptor de células T (TCR), que comprende (i) una región variable de la cadena alfa con CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos que se muestran en las SEQ ID NO: 40, 41 y 1 respectivamente; y que comprende (ii) una región variable de la cadena beta con CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos que se muestran en las SEQ ID NO: 46, 47 y 4 respectivamente; en donde dicho TCR se une específicamente al antígeno de MAGE-A1. Sorprendentemente se descubrió que los TCR proporcionados en los ejemplos de la presente invención son muy ávidos en comparación con los TCR del estado de la técnica, dirigidos a antígenos de MAGE.

En el contexto de la invención, se prefiere además que la construcción de reconocimiento de antígenos comprenda además un elemento V seleccionado de TRAV5, TRAV13-1, TRAV12-3, TRBV28, TRBV29-1, TRBV13, TRBV20, TRBV12, y/o un elemento J seleccionado de TRAJ41, TRAJ29, TRAJ31, TRAJ49, TRAJ34, TRBJ2-7, TRBJ2-2, TRBJ2-6, TRBJ7, TRBJ1-2; preferentemente en la combinación como se representa en la tabla 1.

La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la invención es específica y/o se une específicamente a un antígeno de MAGE-A1. Se conoce que varias proteínas forman parte de la familia MAGE, que incluye además algunos pseudogenes. Una región de homología compartida por todos los miembros de la familia MAGE es un tramo de aproximadamente 200 aminoácidos que se ha denominado dominio conservado de MAGE. El dominio conservado de MAGE generalmente se encuentra cerca del terminal C, aunque puede encontrarse además en una posición más central en algunas proteínas. El dominio conservado de MAGE generalmente está presente como una copia única, pero está duplicado en algunas proteínas. Los genes MAGE que son detectables por las construcciones de reconocimiento de antígenos de la invención se seleccionan de MAGE-B1, MAGE-A1, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-A2B, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A6, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-B1, MAGE-B10, MAGE-B16, MAGE-B18, MAGE-B2, MAGE-B3, MAGE-B4, MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-B6B, MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-D1, MAGE-D2, MAGE-D4, MAGE-E1, MAGE-E2, MAGE-F1, MAGE-H1, MAGE-L2, NDN, NDNL2. Se prefieren en el contexto de la presente invención las 12 proteínas MAGE homólogas seleccionadas de MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11 o MAGE-A12.

Los términos "especificidad" o "especificidad de antígeno" o "específico para" de un antígeno dado, como se usan en la presente descripción significan que la construcción de reconocimiento de antígenos puede unirse específicamente y reconocer inmunológicamente a dicho antígeno MAGE-A1, con mayor preferencia con alta avidez. Por ejemplo, puede considerarse que un TCR tiene "especificidad antigénica" para MAGE-A1 si las células T que expresan el TCR secretan al menos aproximadamente 200 pg/ml o más (por ejemplo, 250 pg/ml o más, 300 pg/ml o más, 400 pg/ml o más, 500 pg/ml o más, 600 pg/ml o más, 700 pg/ml o más, 1000 pg/ml o más, 2000 pg/ml o más, 2500 pg/ml o más, 5000 pg/ml o más) de interferón γ (IFN-γ) después del cocultivo con células diana pulsadas con una baja concentración de un péptido MAGE, como el péptido MAGE-A1$_{278-286}$ restringido a MAGE-A1 HLA-A02 (por ejemplo, aproximadamente 10^{-11} mol/l, 10^{-10} mol/l, 10^{-9} mol/l, 10^{-8} mol/l, 10^{-7} mol/l, 10^{-6} mol/l, 10^{-5} mol/l). Alternativa o adicionalmente, puede considerarse que un TCR tiene "especificidad antigénica" para MAGE-A1 si las células T que expresan el TCR secretan al menos el doble de IFN-γ que el nivel de fondo sin transducir de IFN-γ en el cocultivo con células diana pulsado con una baja concentración de MAGE-A1 restringido por HLA-A02. Una "especificidad" tal, como se describió anteriormente, puede, por ejemplo, analizarse con un ELISA.

Los TCR heterodiméricos alfa-beta nativos tienen una cadena alfa y una cadena beta. Cada cadena comprende regiones variables, de unión y constantes, y la cadena beta, además usualmente, contiene una región de diversidad corta entre las regiones variables y de unión, pero esta región de diversidad a menudo se considera parte de la región de unión. Cada región variable comprende tres CDR (regiones determinantes de la complementariedad) integradas en una secuencia marco, una de las cuales es la región hipervariable denominada CDR3. Existen varios tipos de regiones variables de la cadena alfa (Vα) y varios tipos de regiones variables de la cadena beta (Vβ) que se distinguen por su marco, las secuencias CDR1 y CDR2, y por una secuencia CDR3 parcialmente definida. Los tipos Vα se mencionan en la nomenclatura de IMGT por un número TRAV único.

Las regiones CDR 1 y CDR2 de los respectivos tipos Vα y Vβ conocidos están de acuerdo con la base de datos IMGT:

TRAV5:	CDR1: DSSSTY (SEQ ID NO: 40), CDR2: IFSNMDM (SEQ ID NO: 41)
TRAV13-1	CDR1: DSASNY (SEQ ID NO: 42), CDR2: IRSNVGE (SEQ ID NO: 43)
TRAV12-3	CDR1: NSAFQY (SEQ ID NO: 44), CDR2: TYSSGN (SEQ ID NO: 45)
TRBV28:	CDR1: MDHEN (SEQ ID NO: 46), CDR2: SYDVKM (SEQ ID NO: 47).
TRBV29-1:	CDR1: SQVTM (SEQ ID NO: 48), CDR2: ANQGSEA (SEQ ID NO: 49)
TRBV13:	CDR1: PRHDT (SEQ ID NO: 50), CDR2: FYEKMQ (SEQ ID NO: 51).

Para los fines de la presente invención, un TCR es una porción que tiene al menos un dominio variable TCR alfa y/o TCR beta. Generalmente comprenden tanto un dominio variable TCR alfa como un dominio variable TCR beta. Pueden ser heterodímeros αβ o pueden tener formato de una sola cadena. Para usar en terapia adoptiva, un TCR heterodimérico αβ puede, por ejemplo, transfectarse como cadenas de longitud completa que tienen dominios tanto citoplasmáticos como transmembrana. Si se desea, puede estar presente un enlace disulfuro introducido entre los residuos de los dominios constantes respectivos.

Las SEQ ID NO: 13 a 21 representan las secuencias de nucleótidos de los mapas vectoriales de las figuras 8 a 16. Cada uno de estos vectores comprende una cadena alfa y una cadena beta de un TCR de la presente invención. En las figuras, la cadena beta se encuentra aguas arriba de la secuencia de la cadena alfa. Como se describe además más abajo, el ejemplo de la invención describe tres TCR aislados, que se optimizaron en diferentes grados mediante la murinización de la secuencia original del dominio constante de las cadenas de TCR. La abreviatura en la designación del vector "hc" representa la variante humana completa del TCR, "mc" para un dominio constante murinizado completo en la cadena de TCR, mientras que "mmc" representa la murinización mínima en el dominio constante de la cadena de TCR. La ubicación exacta de las cadenas alfa y beta en los mapas vectoriales (y, por lo tanto, en las secuencias correspondientes) puede derivarse de la leyenda de la figura.

En una modalidad preferida adicional del primer aspecto de la invención, la construcción de reconocimiento de antígenos es como se describió anteriormente un TCR. El TCR comprende, preferentemente, al menos una cadena de TCR alfa y/o beta, en donde dicha cadena de TCR comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las cadenas de TCR mostradas en las SEQ ID NO: 22-25, 34 o 35, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 22 a 25, 34 o 35.

Un scTCR puede comprender un polipéptido de una región variable de una primera cadena de TCR (por ejemplo, una cadena alfa) y un polipéptido de una segunda cadena de TCR completa (de longitud completa) (por ejemplo, una cadena beta), o *viceversa.* Además, el scTCR puede comprender opcionalmente uno o más conectores que unen los dos o más polipéptidos juntos. El conector puede ser, por ejemplo, un péptido que une dos cadenas individuales, como se describe en la presente descripción.

Además, se proporciona un scTCR tal de la invención, que se fusiona con una citocina humana, tales como IL-2, IL-7 o IL-15.

La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la invención puede proporcionarse además en forma de un complejo multimérico, que comprende al menos dos moléculas de scTCR, en donde dichas moléculas de scTCR se fusionan al menos a una porción de biotina, y en donde dichos scTCR están interconectados por la interacción biotina-estreptavidina para permitir la formación de dicho complejo multimérico. Además, se proporcionan complejos multiméricos de un orden superior, que comprenden más de dos scTCR de la invención.

En una modalidad de la invención, la construcción de reconocimiento de antígenos se une a un péptido de MAGE, presentado por el antígeno leucocitario humano (HLA), preferentemente por HLA-A02. En una modalidad preferida, la construcción de reconocimiento de antígenos se une específicamente al epítopo humano MAGE-A1$_{278-286}$.

En una modalidad preferida, la construcción que reconoce el antígeno es un TCR humano, o fragmento o derivado del mismo. Un TCR humano o fragmento o derivado del mismo es un TCR que comprende más de 50 % de la secuencia de TCR humano correspondiente. Preferentemente, solo una pequeña parte de la secuencia de TCR es de origen

artificial o derivada de otras especies. Sin embargo, se conoce que los TCR quiméricos, por ejemplo, de origen humano con secuencias murinas en los dominios constantes, son ventajosos. Por lo tanto, son particularmente preferidos los TCR de acuerdo con la presente invención, que contienen secuencias murinas en la parte extracelular de sus dominios constantes.

Por lo tanto, se prefiere además que la construcción de reconocimiento de antígenos de la invención sea capaz de reconocer su antígeno de una manera dependiente de antígeno leucocitario humano (HLA), preferentemente de una manera dependiente de HLA-A02. El término "manera dependiente de HLA" en el contexto de la presente invención significa que la construcción de reconocimiento de antígenos se une al antígeno solo en el caso de que HLA presente el péptido antigénico.

La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la invención en una modalidad preferentemente induce una respuesta inmunitaria, preferentemente, en donde la respuesta inmunitaria se caracteriza por el aumento en los niveles de interferón (IFN) γ.

Además, se prefiere que la construcción de reconocimiento de antígenos de la invención, que es un receptor de células T, comprenda una secuencia de aminoácidos que tenga al menos 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 22 a 25, y 34, 35. Particularmente se prefieren los TCR que tienen al menos 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con un TCR seleccionado de TCR1367hc, TCR1367mc o TCR1367mmc. Lo más preferido es un TCR seleccionado del grupo que consiste en TCR1367hc, TCR1367mc o TCR1367mmc. Las secuencias de aminoácidos de los TCR de la invención mencionadas anteriormente se representan en las SEQ ID NO: 22 a 25 y 34, 35.

La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la invención son los TCR de alta avidez.

El problema de la invención se resuelve en otro aspecto al proporcionar un ácido nucleico que codifica una construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la presente invención. El ácido nucleico preferentemente (a) tiene una cadena que codifica una construcción que reconoce el antígeno de acuerdo con la invención; (b) tiene una cadena complementaria a la cadena en (a); o (c) tiene una cadena que se hibrida en condiciones rigurosas con una molécula como se describe en (a) o (b). El experto en la técnica conoce condiciones rigurosas, específicamente de Sambrook y otros, "Molecular Cloning". Adicionalmente a eso, el ácido nucleico opcionalmente tiene secuencias adicionales que son necesarias para expresar la secuencia de ácido nucleico correspondiente a la proteína, específicamente para la expresión en una célula de mamífero/humano. El ácido nucleico usado puede estar contenido en un vector adecuado para permitir la expresión de la secuencia de ácido nucleico correspondiente al péptido en una célula. Sin embargo, los ácidos nucleicos pueden usarse además para transformar una célula presentadora, que no se limitará a las células presentadoras de antígenos clásicas, tal como las células dendríticas, de tal manera que ellas mismas produzcan las proteínas correspondientes en su superficie celular.

Por "ácido nucleico" como se usa en la presente descripción se incluye "polinucleótido", "oligonucleótido" y "molécula de ácido nucleico", y generalmente, significa un polímero de ADN o ARN, que puede ser monocatenario o bicatenario, sintetizado u obtenido (por ejemplo, aislado y/o purificado) de fuentes naturales, que pueden contener nucleótidos naturales, no naturales o alterados, y que pueden contener un enlace internucleotídico natural, no natural o alterado, tal como un enlace fosfoamidato o un enlace fosforotioato, en lugar del fosfodiéster encontrado entre los nucleótidos de un oligonucleótido no modificado.

Preferentemente, los ácidos nucleicos de la invención son recombinantes. Como se usa en la presente descripción, el término "recombinante" se refiere a (i) moléculas que se construyen fuera de las células vivas mediante unión de segmentos de ácido nucleico naturales o sintéticos, a moléculas de ácido nucleico que pueden replicarse en una célula viva, o (ii) moléculas que resultan de la replicación de los descritos en (i) anteriormente. Para los fines de la presente descripción, la replicación puede ser replicación *in vitro* o replicación in vivo. El ácido nucleico puede comprender cualquier secuencia de nucleótidos que codifique cualquiera de los TCR, polipéptidos o proteínas, o porciones funcionales o variantes funcionales de los mismos descritos en la presente descripción.

Además, la invención proporciona un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la invención como se describió anteriormente. Convenientemente, el vector es un vector de expresión o un vector de expresión recombinante. El término "vector de expresión recombinante" se refiere en el contexto de la presente invención a una construcción de ácido nucleico que permite la expresión de un ARNm, proteína o polipéptido en una célula huésped adecuada. El vector de expresión recombinante de la invención puede ser cualquier vector de expresión recombinante adecuado, y puede usarse para transformar o transfectar cualquier huésped adecuado. Los vectores adecuados incluyen aquellos diseñados para propagación y expansión o para expresión o ambos, tales como plásmidos y virus. Los ejemplos de vectores de expresión en animales incluyen pEUK-Cl, pMAM y pMAMneo. Preferentemente, el vector de expresión recombinante es un vector viral, por ejemplo, un vector retroviral. El vector de expresión recombinante comprende secuencias reguladoras, tales como los codones de iniciación y terminación de la transcripción y traducción, que son específicos del tipo de célula huésped (por ejemplo, bacteria, hongo, planta o animal) en el que se va a introducir el vector y en el que se realizará la expresión del ácido nucleico de la invención. Además, el vector de la invención puede incluir uno o más genes marcadores, que permiten la selección de huéspedes transformados o

transfectados. El vector de expresión recombinante puede comprender un promotor nativo o normativo unido operativamente a la secuencia de nucleótidos que codifica las construcciones de la invención, o a la secuencia de nucleótidos que es complementaria o que se hibrida con la secuencia de nucleótidos que codifica las construcciones de la invención. La selección de promotores incluye, por ejemplo, promotores fuertes, débiles, inducibles, específicos de tejido y específicos del desarrollo. El promotor puede ser un promotor no viral o un promotor viral. Los vectores de expresión recombinantes de la invención pueden diseñarse para la expresión transitoria, para expresión estable o para ambas. Además, los vectores de expresión recombinantes pueden prepararse para expresión constitutiva o para expresión inducible.

La invención se refiere además a una célula huésped que comprende una construcción que reconoce el antígeno de acuerdo con la invención. Específicamente, la célula huésped de la invención comprende un ácido nucleico, o un vector como se describió anteriormente en la presente descripción. La célula huésped puede ser una célula eucariota, por ejemplo, de plantas, animales, hongos o algas, o puede ser una célula procariota, por ejemplo, bacterias o protozoos. La célula huésped puede ser una célula cultivada o una célula primaria, es decir, aislada directamente de un organismo, por ejemplo, un ser humano. La célula huésped puede ser una célula adherente o una célula suspendida, es decir, una célula que crece en suspensión. Para los propósitos de producir un TCR, polipéptido o proteína recombinante, la célula huésped es, preferentemente, una célula de mamífero. Con mayor preferencia, la célula huésped es una célula humana. Si bien la célula huésped puede ser de cualquier tipo de célula, puede originarse de cualquier tipo de tejido y puede ser de cualquier etapa de desarrollo, la célula huésped es, preferentemente, un leucocito de sangre periférica (PBL) o una célula mononuclear de sangre periférica (PBMC). Con mayor preferencia, la célula huésped es una célula T. La célula T puede ser cualquier célula T, tal como una célula T cultivada, por ejemplo, una célula T primaria, o una célula T de una línea de células T cultivadas, por ejemplo, Jurkat, SupTl, etc., o una célula T obtenida de un mamífero, preferentemente un precursor de células T o células T de un paciente humano. Si se obtiene de un mamífero, la célula T puede obtenerse de numerosas fuentes, que incluyen, entre otras, sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, el timo u otros tejidos o fluidos. Las células T además pueden enriquecerse o purificarse. Preferentemente, la célula T es una célula T humana. Con mayor preferencia, la célula T es una célula T aislada de un ser humano. La célula T puede ser cualquier tipo de célula T y puede ser de cualquier etapa de desarrollo, que incluye, pero sin limitarse a, células T CD4 positivas y/o CD8 positivas, auxiliares CD4 positivas, por ejemplo, células Th1 y Th2, células T CD8 positivas (por ejemplo, células T citotóxicas), células infiltrantes de tumores (TIL), células T de memoria, células T indiferenciadas y similares. Preferentemente, la célula T es una célula T CD8 positiva o una célula T CD4 positiva.

Preferentemente, la célula huésped de la invención es un linfocito, preferentemente, un linfocito T, tal como una célula T CD4 o CD8 positiva. Además, la célula huésped es, preferentemente, una célula T reactiva a tumores específica para células tumorales que expresan MAGE-A1.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a las construcciones de reconocimiento de antígenos, ácidos nucleicos, vectores y/o células huésped descritas en la presente descripción para uso en medicina. El uso en medicina en una modalidad preferida incluye el uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como una enfermedad tumoral maligna o benigna.

Por lo tanto, se describe además por la presente invención un método para tratar a un sujeto que padece un tumor o enfermedad tumoral que comprende la administración de construcciones que reconocen antígenos, ácidos nucleicos, vectores y/o células huésped como se describe por la presente invención. Preferentemente, el sujeto es un sujeto que necesita tal tratamiento. El sujeto en las modalidades preferidas es un sujeto mamífero, preferentemente un paciente humano, que padece un tumor o enfermedad tumoral.

En un aspecto preferido de la invención, el tumor o enfermedad tumoral es una enfermedad caracterizada por la expresión de un antígeno de MAGE como se describió anteriormente en la presente descripción. Con mayor preferencia, el tumor o la enfermedad tumoral expresa el antígeno de MAGE-A1, incluso con mayor preferencia, en donde el tumor o la enfermedad tumoral presenta el epítopo MAGE-A1$_{278-286}$ a través de HLA. Aún más preferido es que el tumor o la enfermedad tumoral se caracterice por la expresión diferencial del antígeno de MAGE-A1 en comparación con el tejido sano. El antígeno de MAGE-A1 puede expresarse en una extensión baja en células normales (no cancerosas), mientras que el antígeno se expresa significativamente más fuerte en las células tumorales.

Además, en un aspecto preferido de la invención, la expresión de MAGE-A1 en el tumor es inducida o potenciada por un tratamiento farmacológico previo, por ejemplo, con 5-aza-2-desoxicitabina.

El término "tumor" o "enfermedad tumoral" en el contexto de la presente invención denota una enfermedad seleccionada de melanomas, carcinomas hepatocelulares, carcinomas colangiocelulares intra y extrahepáticos, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, así como también, carcinomas indiferenciados de cabeza, cuello, pulmón o esófago, carcinomas colorrectales, condrosarcomas, osteosarcomas, meduloblastomas, neuroblastomas, carcinomas de células no escamosas de cabeza o cuello, tumores de ovario, linfomas, leucemias linfocíticas agudas y crónicas, leucemia mieloide aguda y crónica, carcinomas de vejiga, carcinomas de próstata, adenocarcinomas pancreáticos, carcinomas mamarios y carcinomas gástricos. Las enfermedades preferidas para ser

tratadas por los productos y/o métodos de la invención incluyen melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma pancreático y carcinoma colangiocelular.

Un uso medicinal preferido de la invención se relaciona con la inmunoterapia, preferentemente la terapia con células T adoptivas. El producto y los métodos de la invención son particularmente útiles en el contexto de la terapia con células T adoptivas. La administración de los compuestos de la invención puede implicar, por ejemplo, la infusión de células T de la invención en dicho paciente. Preferentemente, tales células T son células T autólogas del paciente que se transdujeron in vitro con un ácido nucleico o construcciones de reconocimiento de antígenos de la presente invención.

La invención, en otro aspecto, describe un método para la fabricación de una línea celular que expresa la construcción de reconocimiento de antígenos (ARC) específica de MAGE-A1, la ARC que es un receptor de células T (TCR), que comprende:

a. Proporcionar una célula huésped adecuada,
b. Proporcionar una construcción genética que codifica una ARC de acuerdo con la invención,
c. Introducir en dicha célula huésped adecuada dicha construcción genética,
d. Expresar dicha construcción genética por dicha célula huésped adecuada.

El método anterior puede en una modalidad preferida comprender además la etapa de incluir una presentación en la superficie celular de dicha ARC.

Por supuesto, es que, en el contexto de este aspecto de la invención, dicha ARC es una ARC de acuerdo con los aspectos de la invención descritos anteriormente en la presente descripción. Con respecto a esto, además se prefiere adicional o alternativamente que dicha ARC sea de origen de mamífero, preferentemente de origen humano.

La célula huésped adecuada preferida para usar en el método de la invención es de un mamífero, en particular una célula humana, tal como una célula T humana. Las células T para uso en la invención se describieron anteriormente en detalle, en la presente descripción.

La ARC producida de acuerdo con el método de la invención es un TCR. Por ejemplo, se incluyen además TCR con dominios adicionales (funcionales) o un TCR provisto de dominios alternativos, por ejemplo, un TCR provisto de un dominio transmembrana foráneo como ancla de membrana. Un TCR producido de acuerdo con la presente invención es, por ejemplo, un TCR alfa/beta, TCR gamma/delta o un TCR de cadena sencilla (scTCR). Además, las formas de TCR que se incluyen en la presente invención son generalmente cualquier TCR conocido en la técnica, específicamente los descritos anteriormente en la presente descripción.

Convenientemente, el sistema de transfección para usar en el método de acuerdo con la invención es un sistema de vector retroviral. Tales sistemas son bien conocidos por los expertos en la técnica.

La presente invención comprende además en una modalidad la etapa adicional del método de purificación de la ARC a partir de la célula y, opcionalmente, la reconstitución de los fragmentos de la ARC traducidos en una célula T.

Además, se describe una célula T obtenida u obtenible por un método para la producción de un receptor de células T (TCR), que es específico para células tumorales y tiene una gran avidez como se describió anteriormente en la presente descripción. Dicha célula T es dependiente de la célula huésped usada en el método de la invención, por ejemplo, una célula T humana o no humana, preferentemente un TCR humano.

Por lo tanto, se proporciona además una composición farmacéutica, que comprende cualquiera de los productos de la invención descritos en la presente descripción, específicamente cualquier proteína, ácido nucleico o célula huésped. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica es para inmunoterapia.

Los ejemplos de portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables útiles en la presente invención incluyen estabilizadores tales como SPGA, carbohidratos (por ejemplo, sorbitol, manitol, almidón, sacarosa, glucosa, dextrano), proteínas como albúmina o caseína, agentes que contienen proteínas como suero bovino o leche descremada y tampones (por ejemplo, tampón fosfato).

La presente invención se describirá ahora aún más en los siguientes ejemplos con referencia a las figuras y secuencias adjuntas, sin embargo, sin limitarse a las mismas. Para los fines de la presente invención, todas las referencias citadas en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad. En las figuras y secuencias:

Figura 1: muestra el concepto de terapia con células T adoptivas
Figura 2: muestra el MAGE-A1 y su localización del epítopo
Figura 3: muestra la respuesta inmunitaria contra MAGE-A1 en ratones AB*ab*DII
Figura 4: muestra una representación esquemática de los vectores del TCR

Figura 5: muestra los resultados de FACS de células Jurkat 76 transducidas con TCR
Figura 6: muestra la avidez funcional de las células T específicas de MAGE-A1
Figura 7: muestra el reconocimiento de células tumorales de MAGE-A1 por células T transducidas con los TCR específicos de MAGE-A1 de la invención.
Figura 8: Mapa vectorial de pMP71-TCR1367hc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2864 de la SEQ ID NO: 13. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1970, la cadena alfa entre 2037 y 2864.
Figura 9: Mapa vectorial de pMP71-TCR1367mc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2834 de la SEQ ID NO: 14. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1952, la cadena alfa entre 2019 y 2834.
Figura 10: Mapa vectorial de pMP71-TCR1367mmc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2864 de la SEQ ID NO: 15. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1970, la cadena alfa entre 2037 y 2864.
Figura 11: Mapa vectorial de pMP71-TCR1405hc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2855 de la SEQ ID NO: 16. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1967, la cadena alfa entre 2034 y 2855.
Figura 12: Mapa vectorial de pMP71-TCR1405mc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2825 de la SEQ ID NO: 17. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1949, la cadena alfa entre 2016 y 2825.
Figura 13: Mapa vectorial de pMP71-TCR1405mmc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2854 de la SEQ ID NO: 18. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1967, la cadena alfa entre 2034 y 2854.
Figura 14: Mapa vectorial de pMP71-TCR1705hc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2894 de la SEQ ID NO: 19. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2006, la cadena alfa entre 2073 y 2894.
Figura 15: Mapa vectorial de pMP71-TCR1705mc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2864 de la SEQ ID NO: 20. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 1988, la cadena alfa entre 2055 y 2864.
Figura 16: Mapa vectorial de pMP71-TCR1705mmc. La secuencia de codificación de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2894 de la SEQ ID No. 21. La cadena beta de TCR se encuentra entre los nucleótidos 1041 y 2006, la cadena alfa entre 2073 y 2894.
Figura 17: Las células T2 se incubaron con concentraciones crecientes de MAGE-A1278 y se cocultivaron con células T humanas que se habían transducido con diferentes TCR como se indica. Después de 12 horas, se evaluó la respuesta funcional mediante medición de IFNγ en los cultivos.
Figura 18: Las células T2 se cargaron con 10-5 mol/l de MAGE-A1278 o los 2 epítopos más similares en el proteoma humano (MAGE-B16 y MAGE-B5) que diferían en solo 2 aminoácidos de MAGE-A1278 y se cultivaron conjuntamente con células T con TCR modificado. La respuesta funcional se evaluó en función de la producción de IFNγ.
Figura 19: Las células T2 se cargaron con uno de 114 péptidos propios restringidos por HLA-A2 diferentes, a una concentración de 10-5 mol/l y se cultivaron conjuntamente con células T de 2 donantes diferentes que se transdujeron con TCR 1367. Los resultados del donante 1 se muestran como puntos negros, los resultados del donante 2 por puntos blancos.

SEQ ID NO: 1 a 6: muestra secuencias de CDR3 alfa y beta de los TCR de la invención.
SEQ ID NO: 7 a 10: muestra secuencias de CDR3 de cadena alfa y beta de humanos sanos.
SEQ ID NO: 11 a 12: muestra las secuencias de epítopos de MAGE-A1 humano (11) y de ratón (12).
SEQ ID NO: 13 a 21: muestra las secuencias de nucleótidos del vector de las figuras 8 a 16.
SEQ ID NO: 22 a 39: muestra las secuencias de aminoácidos completas de las cadenas alfa y beta de los TCR de la invención
SEQ ID NO: 40 a 51: muestra las secuencias de CDR1 y CDR2 alfa y beta de los genes Vα y Vβ.

Ejemplos

Ejemplo 1: Generación de células T con un epítopo MAGE mediante el uso del ratón AB*ab*DII

La figura 2 muestra la ubicación del epítopo restringido por HLA-A2 MAGE-A1$_{278-286}$ en relación con la proteína MAGE-A1 de longitud completa (parte superior). El epítopo MAGE-A1$_{278-286}$ humano es suficientemente diferente de su homólogo de ratón para evitar la tolerancia contra MAGE-A1$_{278-286}$ humano en ratones AB*ab*DII (parte inferior).

MAGE-A1 se expresa en una variedad de tumores humanos, mientras que se cree que su expresión en tejido humano normal está restringida a los testículos. Por lo tanto, la orientación específica de las células que expresan MAGE-A1 debería limitar la toxicidad al mínimo.

Los ratones AB*ab*DII se inmunizaron con un péptido 30mer que abarca el MAGE-A1$_{278-286}$ más CpG en adyuvante de Freund incompleto. Los refuerzos se realizaron con el nonámero MAGE-A$_{1278-286}$ más CpG en adyuvante de Freund incompleto. El día del análisis, se extrajo sangre y se tiñó con un tetrámero específico MAGE-A1/HLA-A2 y con

anticuerpos para ciertas cadenas TRBV (nomenclatura de IMGT). Después de varios refuerzos, se detecta una población monoclonal de células T específicas de MAGE-A1 en la sangre de ratones AB*ab*DII. La Figura 3 muestra la respuesta inmunitaria del animal inmunizado y el esquema de inmunización. Se observa un cambio significativo en el análisis de FACS de las células inmunizadas con la tinción del tetrámero que indica que se generaron células T específicas de MAGE.

Ejemplo 2: Aislamiento y caracterización de receptores de células T

El ADNc de los clones de células T específicas de MAGE-A1 como se generó en el Ejemplo 1, se amplificó por 5'-RACE y se secuenció.

La tabla 1 muestra las secuencias de aminoácidos de la región determinante de complementariedad 3 (CDR3) de las cadenas alfa y beta para tres TCR diferentes de ratones AB*ab*DII y dos TCR obtenidos de humanos sanos (Ottaviani, S., Zhang, Y., Boon, T., y van der Bruggen, P. (2005). Un péptido antigénico MAGE-1 reconocido por linfocitos T citolíticos humanos en células tumorales HLA-A2. Cancer Immunology, Immunotherapy: CII, 54 (12), 1214-1220*.).*

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de las regiones CDR3 para tres diferentes TCR específicos de MAGE-A1.

TCR	**CDR3 cadena alfa**	**CDR3 cadena beta**
1367	TRAV5-CAESIGSNSGYALNF-TRAJ41 (SEQ ID NO: 1)	TRBV28-CASRGLAGYEQYF-TRBJ2-7 (SEQ ID No. 4)
1405	TRAV13-1-CAARPNSGNTPLVF-TRAJ29 (SEQ ID NO: 2)	TRBV29-1-CSVEQDTNTGELFF-TRBJ2-2(SEQ ID NO: 5)
1705	TRAV12-3-CAMSDTGNQFYF-TRAJ49 (SEQ ID NO: 3)	TRBV13-CASSFRGGGANVLTF-TRBJ2-6 (SEQ ID NO: 6)
CTL27*	TRAV5-CAESYNARLMF-TRAJ31 (SEQ ID NO: 7)	TRBV20-CSAREPGQGPYEQYFG-TRBJ7 (SEQ ID NO: 9)
CTL89*	TRAV5-CAGSGGGTDKLIF-TRAJ34 (SEQ ID NO: 8)	TRBV12-CASLSGVYTFG-TRBJ1-2 (SEQ ID NO: 10)
**repertorio humano ver:* Ottaviani y otros (2005). Cancer Immunology, Immunotherapy, 54 (12), 1214-1220		

El TCR aislado que comprende las secuencias CDR3 anteriores después se clonó. El vector retroviral MP71 se usa para la transducción de linfocitos primarios de sangre periférica humana (hPBL). Los genes alfa y beta de cada TCR se unen con un elemento P2A que se corta por una proteasa celular durante la traducción del TCR transducido lo que asegura la expresión equimolar de ambas cadenas (Figura 4).

Todos los genes son codones optimizados para una expresión óptima. Con el fin de optimizar aún más la expresión en hPBL, se introdujeron modificaciones adicionales en las regiones constantes del TCR de tipo salvaje. La murinización completa (A) y mínima (B) de las regiones constantes de las cadenas del TCR usualmente produce niveles de expresión más altos en hPBL que la región constante humana no modificada (C).

Después, las células Jurkat 76 hCD8+ se transdujeron con diferentes TCR derivados de ratones AB*ab*DII y voluntarios humanos. Las células transducidas se tiñen positivamente para CD3. Todas las células transducidas se unen específicamente al tetrámero MAGE-A1/HLA-A2 (Figura 5).

Sorprendentemente, los TCR de la presente invención proporcionan una avidez inusualmente alta en comparación con los TCR del estado de la técnica. Los hPBL se transdujeron con diferentes TCR específicos de MAGE-A1. Los PBL transducidos se incubaron después con células T2, que habían sido pulsadas con diferentes concentraciones de péptido MAGE-A1$_{278-286}$. Después de la incubación durante la noche, se midió la producción de IFNγ por ELISA.

En respuesta a la estimulación con células T2 pulsadas con péptidos, los TCR de los ratones AB*ab*DII (Figura 6, círculos cerrados) muestran una respuesta a concentraciones peptídicas más bajas y una mayor cantidad de producción de IFNy que los TCR derivados del sistema humano tolerante (Figura 6, círculos abiertos).

Esto se confirmó adicionalmente mediante prueba del reconocimiento de células tumorales mediante el uso de los TCR de la invención (Figura 7). Los hBL transducidos se incubaron con diferentes líneas celulares tumorales. Después de la incubación durante la noche, se midió la producción de IFNy por ELISA. Los hPBL transducidos reconocen específicamente MAGE-A1 en el contexto de la presentación restringida de HLA-A2. Los PBL transducidos con TCR

de ratones ABabDII (barras completas) producen mayores cantidades de IFNγ que los transducidos con TCR del repertorio humano (barras sombreadas) cuando se incuban con líneas celulares tumorales que expresan MAGE-A1.

Ejemplo 3: Sensibilidad y especificidad del TCR de la invención

El antígeno MAGE-A1$_{278}$ se presentó en células T2. Las células T2 presentadoras de antígeno se cocultivaron con células T que expresan el TCR de la invención o un TCR de control (CTL27). Como se muestra en la figura 17, las células T modificadas con TCR inventivos de ratones AB*ab*DII (líneas continuas) responden a cantidades más bajas de antígeno que las modificadas con un TCR humano (línea discontinua). (Se muestra un ejemplo representativo de 3 experimentos independientes). Estos resultados indican la sensibilidad sorprendentemente mejorada (al menos en un orden de magnitud) del TCR de la invención en comparación con el TCR del estado de la técnica.

Para probar la especificidad del TCR de la invención sobre epítopos antigénicos MAGE estrechamente relacionados, los TCR se pusieron en contacto con los antígenos MAGE KVLEFVAKV (MAGE-B16) y KVLEYLAKV (MAGE-B5). Los antígenos fueron presentados por células T2 que después se cultivaron conjuntamente con células T que expresan el TCR de la invención y un control. Se midió la liberación de interferón-y. Como puede verse en la figura 18, el TCR de la invención reconoció significativamente el antígeno MAGE-A1$_{278}$ y no las variantes del epítopo. La especificidad fue mucho mejor en comparación con el control TCR.

La alta especificidad del TCR de la invención se confirmó en un experimento que probó 144 antígenos humanos restringidos por HLA-A2. La Figura 19 muestra que las células T donantes transfectadas con TCR 1367 detectaron específicamente MAGE-A1 y no otro autoantígeno probado, lo que demuestra el grado sorprendentemente alto de especificidad del TCR de la invención.

Además, se inyectaron 10^6 células murinas de fibrosarcoma que expresan MAGE-A1 en ratones inmunodeficientes y se hicieron crecer hasta un tamaño clínicamente relevante de aproximadamente 500 mm^3 de volumen tumoral. Para tratar los tumores, se inyectaron 10^6 células T específicas de MAGE-A1 que portaban uno de los 2 TCR de ratones AB*ab*DII (1367, 1405) o un TCR humano (CTL27). En el grupo de control, se inyectaron 10^6 células T con un TCR irrelevante.

La respuesta al tratamiento se evaluó 14 días después de la inyección de células T en función del volumen del tumor. Los resultados se proporcionan en la tabla 2 más abajo. En los grupos tratados con AB*ab*DII, 100 % y 67 % de los TCR de los animales respondieron al tratamiento. Por el contrario, ninguno de los animales tratados con células T transducidas con un TCR humano o un TCR irrelevante respondió.

Tabla 2:

Grupo de tratamiento	Tasa de respuesta
1367	5/5 (100 %)
1405	4/6 (67 %)
CTL27 (humano)	0/6 (0 %)
TCR irrelevante	0/3 (0 %)

Listado de secuencias

<110> Max-Delbruck Center Berlin-Buch

<120> Construcciones de Reconocimiento de Antígenos de Alta Avidez

<130> M32249WOEP

<140> EP14702238.8
<141> 2014-01-29

<150> EP13153081.8
<151> 2013-01-29

<160> 51

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 15

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> CDR3

<400> 1

Cys Ala Glu Ser Ile Gly Ser Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe
1 5 10 15

<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> CDR3

<400> 2

Cys Ala Ala Arg Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe
1 5 10

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> CDR3

<400> 3

Cys Ala Met Ser Asp Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe
1 5 10

<210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> CDR3

<400> 4

Cys Ala Ser Arg Gly Leu Ala Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> CDR3

<400> 5

Cys Ser Val Glu Gln Asp Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> CDR3

<400> 6

Cys Ala Ser Ser Phe Arg Gly Gly Gly Ala Asn Val Leu Thr Phe
1 5 10 15

<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Cys Ala Glu Ser Tyr Asn Ala Arg Leu Met Phe
1 5 10

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Cys Ala Gly Ser Gly Gly Gly Thr Asp Lys Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Cys Ser Ala Arg Glu Pro Gly Gln Gly Pro Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly
1 5 10 15

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Cys Ala Ser Leu Ser Gly Val Tyr Thr Phe Gly
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Lys Val Leu Glu Tyr Val Ile Lys Val
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 12

Lys Val Leu Gln Phe Phe Ala Ser Ile
1 5

<210> 13
<211> 7278
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71-TCR1367hc

<400> 13

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60

gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120

tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180

ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240

tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300

gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc 360

```
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca      420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc      480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc      540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt      600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat      660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg      720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac      780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttggggga      840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa      900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt      960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc     1020
acttacaggc ggccgccacc atgggaatca gactgctgtg cagagtggcc ttctgcttcc     1080
tggccgtggg cctggtggac gtgaaagtga cccagagcag cagatacctc gtgaagcgga     1140
ccggcgagaa ggtgttcctg gaatgcgtgc aggacatgga ccacgagaat atgttctggt     1200
acagacagga ccccggcctg ggcctgcggc tgatctactt cagctacgac gtgaagatga     1260
aggaaaaggg cgacatcccc gagggctaca gcgtgtccag agagaagaaa gagcggttca     1320
gcctgatcct ggaaagcgcc agcaccaacc agaccagcat gtacctgtgc gccagcagag     1380
gcctggccgg ctacgagcag tattttggcc ctggcacccg gctgaccgtg accgaggacc     1440
tgaagaacgt gttcccccc gaggtggccg tgttcgagcc cagcgaggcc gagatcagcc     1500
acacccagaa agccaccctg gtgtgcctgg ccaccggctt ctaccccgac cacgtggagc     1560
tgtcttggtg ggtgaacggc aaagaggtgc acagcggcgt cagcaccgac ccccagcccc     1620
tgaaagagca gcccgccctg aacgacagcc ggtactgcct gagcagccgg ctgagagtga     1680
gcgccacctt ctggcagaac ccccggaacc acttccggtg ccaggtgcag ttctacggcc     1740
tgagcgagaa cgacgagtgg acccaggaca gagccaagcc cgtgacccag atcgtgagcg     1800
ccgaggcctg gggcagagcc gactgcggct tcaccagcga gagctaccag cagggcgtgc     1860
tgtccgccac aatcctgtac gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg     1920
tgtccgccct ggtgctgatg gccatggtga agcggaagga cagccggggc ggcagcggcg     1980
ccaccaactt tagcctgctg aaacaggccg gcgacgtgga agagaaccct ggccccatga     2040
agaccttcgc cggcttcagc ttcctgttcc tgtggctgca gctggactgc atgagcaggg     2100
gcgaggacgt ggaacagagc ctgtttctga gcgtgcgcga gggcgacagc agcgtgatca     2160
attgcaccta caccgacagc tccagcacct acctgtactg gtacaagcag gaacctggcg     2220
ccggactgca gctgctgacc tacatcttca gcaacatgga catgaagcag gaccagagac     2280
```

tgaccgtgct gctgaacaag aaggacaagc acctgagcct gcggatcgcc gatacccaga 2340
caggcgacag cgccatctac ttttgcgccg agagcatcgg cagcaacagc ggctacgccc 2400
tgaacttcgg caagggcaca agcctgctcg tgacccctca catccagaac cccgaccccg 2460
ccgtgtacca gctgcgggac agcaagagca gcgacaagag cgtgtgcctg ttcaccgact 2520
tcgacagcca gaccaacgtg agccagagca aggactccga cgtgtacatc accgacaaga 2580
ccgtgctgga catgcggagc atggacttca agagcaactc cgccgtggcc tggtccaaca 2640
agagcgactt cgcctgcgcc aacgccttca acaacagcat catccccgag gacacctttt 2700
tccccagccc cgagagcagc tgcgacgtga aactggtgga gaagagcttc gagaccgaca 2760
ccaacctgaa cttccagaac ctgtccgtga tcggcttccg gatcctgctg ctgaaggtgg 2820
ccggcttcaa cctgctgatg accctgcggc tgtggagcag ctgaattcga gcatcttacc 2880
gccatttatt cccatatttg ttctgttttt cttgatttgg gtatacattt aaatgttaat 2940
aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat tttatgggat atgtaattac tagttcaggt 3000
gtattgccac aagacaaaca tgttaagaaa ctttcccgtt atttacgctc tgttcctgtt 3060
aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg atattcttaa ctatgttgct 3120
ccttttacgc tgtgtggata tgctgcttta atgcctctgt atcatgctat tgcttcccgt 3180
acggctttcg ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg 3240
tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg tgctctgtgt ttgctgacgc aacccccact 3300
ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc ctttctggga ctttcgcttt ccccctcccg 3360
atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg ggctaggttg 3420
ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc 3480
gcctgtgttg ccaactggat cctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc ttcggctctc 3540
aatccagcgg acctcccttc ccgaggcctt ctgccggttc tgcggcctct cccgcgtctt 3600
cgctttcggc ctccgacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgcc tgtttcgcct 3660
cggcgtccgg tccgtgttgc ttggtcgtca cctgtgcaga attgcgaacc atggattcca 3720
ccgtgaactt tgtctcctgg catgcaaatc gtcaacttgg catgccaaga attaattcgg 3780
atccaagctt aggcctgctc gctttcttgc tgtcccattt ctattaaagg ttcctttgtt 3840
ccctaagtcc aactactaaa ctgggggata ttatgaaggg ccttgagcat ctggattctg 3900
cctagcgcta agcttaacac gagccataga tagaataaaa gattttattt agtctccaga 3960
aaaagggggg aatgaaagac cccacctgta ggtttggcaa gctagcttaa gtaacgccat 4020
tttgcaaggc atggaaaata cataactgag aatagagaag ttcagatcaa ggttaggaac 4080
agagagacag cagaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 4140

tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc 4200
agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca gatggtcccc agatgcggtc ccgccctcag 4260
cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa atgaccctgt 4320
gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc ttctgctccc 4380
cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc actcggcgcg ccagtcctcc gatagactgc 4440
gtcgcccggg tacccgtgtt ctcaataaac cctcttgcag ttgcatccga ctcgtggtct 4500
cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactgc ccacctcggg ggtctttcat 4560
tctcgagcag cttggcgtaa tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc 4620
tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat 4680
gagtgagcta actcacatta attgcgttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc 4740
tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg 4800
ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag 4860
cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac ggttatccac agaatcaggg gataacgcag 4920
gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 4980
tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 5040
agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc 5100
tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt 5160
cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg 5220
ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 5280
ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 5340
ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt 5400
ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc 5460
cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta 5520
gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag 5580
atcctttgat cttttctacg gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga 5640
ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa 5700
gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa 5760
tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc 5820
ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga 5880
taccgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa 5940
gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaattgtt 6000
gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg 6060

ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc 6120
aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg 6180
gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag 6240
cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt 6300
actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt 6360
caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac 6420
gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac 6480
ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag 6540
caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa 6600
tactcatact cttccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga 6660
gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc 6720
cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa 6780
ataggcgtat cacgaggccc tttcgtctcg cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct 6840
gacacatgca gctcccggag acggtcacag cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac 6900
aagcccgtca gggcgcgtca gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg 6960
catcagagca gattgtactg agagtgcacc atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg 7020
taaggagaaa ataccgcatc aggcgccatt cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag 7080
ggcgatcggt gcgggcctct tcgctattac gccagctggc gaaaggggga tgtgctgcaa 7140
ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca 7200
gtgaattagt actctagctt aagtaacgcc attttgcaag gcatggaaaa tacataactg 7260
agaatagaga agttcaga 7278

<210> 14
<211> 7248
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71_1367_mc

<400> 14

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180
ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300

```
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc      360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca      420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc      480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc      540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt      600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat      660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg      720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac      780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttgggggga      840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa      900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt      960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc     1020
acttacaggc ggccgccacc atgggaatca gactgctgtg cagagtggcc ttctgcttcc     1080
tggccgtggg cctggtggac gtgaaagtga cccagagcag cagatacctc gtgaagcgga     1140
ccggcgagaa ggtgttcctg gaatgcgtgc aggacatgga ccacgagaat atgttctggt     1200
acagacagga ccccggcctg ggcctgcggc tgatctactt cagctacgac gtgaagatga     1260
aggaaaaggg cgacatcccc gagggctaca gcgtgtccag agagaagaaa gagcggttca     1320
gcctgatcct ggaaagcgcc agcaccaacc agaccagcat gtacctgtgc gccagcagag     1380
gcctggccgg ctacgagcag tattttggcc ctggcacccg gctgaccgtg accgaggatc     1440
tgagaaacgt gaccccccc aaggtgtccc tgttcgagcc tagcaaggcc gagatcgcca     1500
acaaacagaa agccaccctc gtgtgcctgg ccagaggctt cttccccgac cacgtggaac     1560
tgtcttggtg ggtcaacggc aaagaggtgc acagcggcgt gtccaccgat ccccaggcct     1620
acaaagagag caactacagc tactgcctga gcagcaggct gcgggtgtcc gccaccttct     1680
ggcacaaccc ccggaaccac ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg agcgaagagg     1740
acaagtggcc cgagggaagc cccaagcccg tgacacagaa tatcagcgcc gaagcctggg     1800
gcagagccga ctgtggaatc accagcgcca gctatcacca gggcgtgctg agcgccacaa     1860
tcctgtacga gatcctgctg ggcaaggcca ccctgtacgc cgtgctggtg tctggcctgg     1920
tgctgatggc catggtcaag aagaagaaca gcggcagcgg cgccaccaac tttagcctgc     1980
tgaaacaggc cggcgacgtg gaagagaacc ctggccccat gaagaccttc gccggcttca     2040
gcttcctgtt cctgtggctg cagctggact gcatgagcag gggcgaggac gtggaacaga     2100
gcctgtttct gagcgtgcgc gagggcgaca gcagcgtgat caattgcacc tacaccgaca     2160
gctccagcac ctacctgtac tggtacaagc aggaacctgg cgccggactg cagctgctga     2220
```

cctacatctt cagcaacatg gacatgaagc aggaccagag actgaccgtg ctgctgaaca 2280
agaaggacaa gcacctgagc ctgcggatcg ccgataccca gacaggcgac agcgccatct 2340
actttgcgc cgagagcatc ggcagcaaca gcggctacgc cctgaacttc ggcaagggca 2400
caagcctgct cgtgacccct cacatccaga accctgagcc agccgtgtac cagctgaagg 2460
accccagaag ccaggacagc accctgtgcc tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg 2520
tgcccaagac catggaaagc ggcaccttca tcaccgacaa gacagtgctg gatatgaagg 2580
ccatggacag caagagcaac ggcgccattg cctggtccaa tcagacaagc ttcacatgcc 2640
aggacatctt caaagagaca aacgccacct accccagcag cgacgtgccc tgtgatgcca 2700
ccctgaccga gaagtccttc gagacagaca tgaacctgaa tttccagaac ctgtccgtga 2760
tgggcctgag aatcctgctg ctgaaggtgg ccggcttcaa cctgctgatg accctgagac 2820
tgtggtccag ctgaattcga gcatcttacc gccatttatt cccatatttg ttctgttttt 2880
cttgatttgg gtatacattt aaatgttaat aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat 2940
tttatgggat atgtaattac tagttcaggt gtattgccac aagacaaaca tgttaagaaa 3000
ctttcccgtt atttacgctc tgttcctgtt aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa 3060
agattgactg atattcttaa ctatgttgct ccttttacgc tgtgtggata tgctgcttta 3120
atgcctctgt atcatgctat tgcttcccgt acggctttcg ttttctcctc cttgtataaa 3180
tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg 3240
tgctctgtgt ttgctgacgc aacccccact ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc 3300
ctttctggga ctttcgcttt ccccctcccg atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc 3360
cttgcccgct gctggacagg ggctaggttg ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtcg 3420
gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc gcctgtgttg ccaactggat cctgcgcggg 3480
acgtccttct gctacgtccc ttcggctctc aatccagcgg acctcccttc ccgaggcctt 3540
ctgccggttc tgcggcctct cccgcgtctt cgctttcggc ctccgacgag tcggatctcc 3600
ctttgggccg cctccccgcc tgtttcgcct cggcgtccgg tccgtgttgc ttggtcgtca 3660
cctgtgcaga attgcgaacc atggattcca ccgtgaactt tgtctcctgg catgcaaatc 3720
gtcaacttgg catgccaaga attaattcgg atccaagctt aggcctgctc gctttcttgc 3780
tgtcccattt ctattaaagg ttcctttgtt ccctaagtcc aactactaaa ctgggggata 3840
ttatgaaggg ccttgagcat ctggattctg cctagcgcta agcttaacac gagccataga 3900
tagaataaaa gattttattt agtctccaga aaaagggggg aatgaaagac cccacctgta 3960
ggtttggcaa gctagcttaa gtaacgccat tttgcaaggc atggaaaata cataactgag 4020
aatagagaag ttcagatcaa ggttaggaac agagagacag cagaatatgg gccaaacagg 4080

```
atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa     4140
tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca     4200
gatggtcccc agatgcggtc ccgccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca     4260
gggtgcccca aggacctgaa atgaccctgt gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct     4320
tctcgcttct gttcgcgcgc ttctgctccc cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc     4380
actcggcgcg ccagtcctcc gatagactgc gtcgcccggg tacccgtgtt ctcaataaac     4440
cctcttgcag ttgcatccga ctcgtggtct cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt     4500
gattgactgc ccacctcggg ggtctttcat tctcgagcag cttggcgtaa tcatggtcat     4560
agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata cgagccggaa     4620
gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat gagtgagcta actcacatta attgcgttgc     4680
gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc     4740
aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact     4800
cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac     4860
ggttatccac agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa     4920
aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg     4980
acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa     5040
gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc     5100
ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac     5160
gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac     5220
cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg     5280
taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt     5340
atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa     5400
cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct     5460
cttgatccgg caaacaaacc accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga     5520
ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggtctgacg     5580
ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct     5640
tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt     5700
aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc     5760
tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg     5820
gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggctccag     5880
atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt     5940
tatccgcctc catccagtct attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag     6000
```

ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt 6060
ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca 6120
tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg 6180
ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat 6240
ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta 6300
tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg ccacatagca 6360
gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct 6420
taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat 6480
cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa 6540
agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt caatattatt 6600
gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa 6660
ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa 6720
ccattattat catgacatta acctataaaa ataggcgtat cacgaggccc tttcgtctcg 6780
cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct gacacatgca gctcccggag acggtcacag 6840
cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac aagcccgtca gggcgcgtca gcgggtgttg 6900
gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg catcagagca gattgtactg agagtgcacc 6960
atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg taaggagaaa ataccgcatc aggcgccatt 7020
cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag ggcgatcggt gcgggcctct tcgctattac 7080
gccagctggc gaaagggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt 7140
cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca gtgaattagt actctagctt aagtaacgcc 7200
attttgcaag gcatggaaaa tacataactg agaatagaga agttcaga 7248

<210> 15
<211> 7278
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71-TCR1367mmc

<400> 15

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180
ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300

gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc 360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca 420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc 480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc 540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt 600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat 660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg 720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac 780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttggggga 840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa 900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt 960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc 1020
acttacaggc ggccgccacc atgggaatca gactgctgtg cagagtggcc ttctgcttcc 1080
tggccgtggg cctggtggac gtgaaagtga cccagagcag cagatacctc gtgaagcgga 1140
ccggcgagaa ggtgttcctg gaatgcgtgc aggacatgga ccacgagaat atgttctggt 1200
acagacagga ccccggcctg ggcctgcggc tgatctactt cagctacgac gtgaagatga 1260
aggaaaaggg cgacatcccc gagggctaca gcgtgtccag agagaagaaa gagcggttca 1320
gcctgatcct ggaaagcgcc agcaccaacc agaccagcat gtacctgtgc gccagcagag 1380
gcctggccgg ctacgagcag tattttggcc ctggcacccg gctgaccgtg accgaggacc 1440
tgaagaacgt gttcccccc gaggtggccg tgttcgagcc cagcaaggcc gagatcgccc 1500
acacccagaa agccaccctg gtgtgcctgg ccaccggctt ctaccccgac cacgtggaac 1560
tgtcttggtg ggtgaacggc aaagaggtgc acagcggcgt gtgtaccgac ccccagcccc 1620
tgaaagagca gcctgccctg aacgactccc ggtactgcct gagcagccgg ctgagagtgt 1680
ccgccacctt ctggcagaac ccccggaacc acttcagatg ccaggtgcag ttctacggcc 1740
tgagcgagaa cgacgagtgg acccaggacc gggccaagcc cgtgacccag attgtgtctg 1800
ccgaggcctg gggcagagct gattgtggca tcaccagcgc cagctaccac cagggcgtgc 1860
tgagcgccac catcctgtac gagatcctgc tgggcaaggc caccctgtac gccgtgctgg 1920
tgtccgccct ggtgctgatg gccatggtga aacggaagga cagcagaggc ggcagcggcg 1980
ccaccaactt tagcctgctg aaacaggccg gcgacgtgga agagaaccct ggccccatga 2040
agaccttcgc cggcttcagc ttcctgttcc tgtggctgca gctggactgc atgagcaggg 2100
gcgaggacgt ggaacagagc ctgtttctga gcgtgcgcga gggcgacagc agcgtgatca 2160
attgcaccta caccgacagc tccagcacct acctgtactg gtacaagcag gaacctggcg 2220

ccggactgca gctgctgacc tacatcttca gcaacatgga catgaagcag gaccagagac 2280
tgaccgtgct gctgaacaag aaggacaagc acctgagcct gcggatcgcc gatacccaga 2340
caggcgacag cgccatctac ttttgcgccg agagcatcgg cagcaacagc ggctacgccc 2400
tgaacttcgg caagggcaca agcctgctcg tgacccctca catccagaac cccgaccccg 2460
ccgtgtacca gctgcgggac agcaagagca gcgacaagag cgtgtgcctg ttcaccgact 2520
tcgacagcca gaccaacgtg tcccagagca aggacagcga cgtgtacatc accgacaagt 2580
gcgtgctgga catgcggagc atggacttca agagcaactc cgccgtggcc tggtccaaca 2640
agagcgactt cgcctgcgcc aacgccttca acaacagcat catccccgag gacacattct 2700
tccccagctc cgacgtgccc tgcgacgtga agctggtgga aaagagcttc gagacagaca 2760
ccaacctgaa cttccagaac ctgagcgtga tcggcttccg gatcctgctg ctgaaggtgg 2820
ctggcttcaa cctgctgatg accctgcggc tgtggagcag ctgaattcga gcatcttacc 2880
gccatttatt cccatatttg ttctgttttt cttgatttgg gtatacattt aaatgttaat 2940
aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat tttatgggat atgtaattac tagttcaggt 3000
gtattgccac aagacaaaca tgttaagaaa ctttcccgtt atttacgctc tgttcctgtt 3060
aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg atattcttaa ctatgttgct 3120
ccttttacgc tgtgtggata tgctgcttta atgcctctgt atcatgctat tgcttcccgt 3180
acggctttcg ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg 3240
tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg tgctctgtgt ttgctgacgc aacccccact 3300
ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc ctttctggga ctttcgcttt ccccctcccg 3360
atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg ggctaggttg 3420
ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc 3480
gcctgtgttg ccaactggat cctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc ttcggctctc 3540
aatccagcgg acctcccttc ccgaggcctt ctgccggttc tgcggcctct cccgcgtctt 3600
cgctttcggc ctccgacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgcc tgtttcgcct 3660
cggcgtccgg tccgtgttgc ttggtcgtca cctgtgcaga attgcgaacc atggattcca 3720
ccgtgaactt tgtctcctgg catgcaaatc gtcaacttgg catgccaaga attaattcgg 3780
atccaagctt aggcctgctc gctttcttgc tgtcccattt ctattaaagg ttcctttgtt 3840
ccctaagtcc aactactaaa ctgggggata ttatgaaggg ccttgagcat ctggattctg 3900
cctagcgcta agcttaacac gagccataga tagaataaaa gattttattt agtctccaga 3960
aaaagggggg aatgaaagac cccacctgta ggtttggcaa gctagcttaa gtaacgccat 4020
tttgcaaggc atggaaaata cataactgag aatagagaag ttcagatcaa ggttaggaac 4080

agagagacag cagaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 4140
tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc 4200
agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca gatggtcccc agatgcggtc ccgccctcag 4260
cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa atgaccctgt 4320
gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc ttctgctccc 4380
cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc actcggcgcg ccagtcctcc gatagactgc 4440
gtcgcccggg tacccgtgtt ctcaataaac cctcttgcag ttgcatccga ctcgtggtct 4500
cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactgc ccacctcggg ggtctttcat 4560
tctcgagcag cttggcgtaa tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc 4620
tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat 4680
gagtgagcta actcacatta attgcgttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc 4740
tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg 4800
ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag 4860
cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac ggttatccac agaatcaggg gataacgcag 4920
gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 4980
tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 5040
agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc 5100
tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt 5160
cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg 5220
ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 5280
ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 5340
ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt 5400
ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc 5460
cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta 5520
gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag 5580
atcctttgat cttttctacg gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga 5640
ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa 5700
gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa 5760
tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc 5820
ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga 5880
taccgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa 5940
gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaattgtt 6000

```
gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg     6060
ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc     6120
aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg     6180
gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag     6240
cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt     6300
actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt     6360
caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac     6420
gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac     6480
ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag     6540
caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa     6600
tactcatact cttccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga     6660
gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc     6720
cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa     6780
ataggcgtat cacgaggccc tttcgtctcg cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct     6840
gacacatgca gctcccggag acggtcacag cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac     6900
aagcccgtca gggcgcgtca gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg     6960
catcagagca gattgtactg agagtgcacc atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg     7020
taaggagaaa ataccgcatc aggcgccatt cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag     7080
ggcgatcggt gcgggcctct tcgctattac gccagctggc gaaaggggga tgtgctgcaa     7140
ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca     7200
gtgaattagt actctagctt aagtaacgcc attttgcaag gcatggaaaa tacataactg     7260
agaatagaga agttcaga                                                   7278
```

<210> 16
<211> 7269
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71-TCR1405hc

<400> 16

```
tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca       60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga      120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc      180
ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc      240
```

```
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc      300
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc      360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca      420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc      480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc      540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt      600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat      660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg      720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac      780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttggggga      840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa      900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt      960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc     1020
acttacaggc ggccgccacc atgctgtctt tgttgctgct gctgctgggc ctgggcagcg     1080
tgttctctgc cgtgatcagc cagaagccca gccgggacat ctgccagaga ggcaccagcc     1140
tgaccatcca gtgccaggtg gacagccaag tgaccatgat gttctggtac agacagcagc     1200
ccggccagag cctgaccctg atcgccacag ccaatcaggg cagcgaggcc acatacgaga     1260
gcggcttcgt gatcgacaag ttccccatca gccggcccaa cctgaccttc agcaccctga     1320
ccgtgtccaa catgagcccc gaggacagca gcatctacct gtgcagcgtg gaacaggaca     1380
ccaacaccgg cgagctgttc ttcggcgagg gcagcagact gaccgtgctg gaagacctga     1440
agaacgtgtt cccccccgag gtggccgtgt tcgagcccag cgaggccgag atcagccaca     1500
cccagaaagc caccctggtg tgcctggcca ccggcttcta ccccgaccac gtggagctgt     1560
cttggtgggt gaacggcaaa gaggtgcaca gcggcgtcag caccgacccc cagcccctga     1620
aagagcagcc cgccctgaac gacagccggt actgcctgag cagccggctg agagtgagcg     1680
ccaccttctg gcagaacccc cggaaccact tccggtgcca ggtgcagttc tacggcctga     1740
gcgagaacga cgagtggacc caggacagag ccaagcccgt gacccagatc gtgagcgccg     1800
aggcctgggg cagagccgac tgcggcttca ccagcgagag ctaccagcag ggcgtgctgt     1860
ccgccacaat cctgtacgag atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt     1920
ccgccctggt gctgatggcc atggtgaagc ggaaggacag ccggggcggc agcggcgcca     1980
ccaactttag cctgctgaaa caggccggcg acgtggaaga gaaccctggc cctatgacca     2040
gcatccgggc cgtgttcatc ttcctgtggc tgcagctgga cctcgtgaac ggcgagaatg     2100
tggaacagca cccctccacc ctgagcgtgc aggaaggcga tagcgccgtg attaagtgca     2160
```

cctacagcga cagcgccagc aactacttcc cctggtacaa gcaggaactg ggaaagggcc 2220
cccagctgat catcgacatc cggtccaacg tgggcgagaa gaaggaccag agaatcgccg 2280
tgaccctgaa caagaccgcc aagcacttca gcctgcacat caccgagaca cagcccgagg 2340
actccgccgt gtacttctgt gccgccagac ccaacagcgg caacacccct ctggtgttcg 2400
gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca atatccagaa ccccgacccc gccgtgtacc 2460
agctgcggga cagcaagagc agcgacaaga gcgtgtgcct gttcaccgac ttcgacagcc 2520
agaccaacgt gagccagagc aaggactccg acgtgtacat caccgacaag accgtgctgg 2580
acatgcggag catggacttc aagagcaact ccgccgtggc ctggtccaac aagagcgact 2640
tcgcctgcgc caacgccttc aacaacagca tcatccccga ggacaccttt ttccccagcc 2700
ccgagagcag ctgcgacgtg aaactggtgg agaagagctt cgagaccgac accaacctga 2760
acttccagaa cctgtccgtg atcggcttcc ggatcctgct gctgaaggtg gccggcttca 2820
acctgctgat gaccctgcgg ctgtggagca gctgaattcg agcatcttac cgccatttat 2880
tcccatattt gttctgtttt tcttgatttg ggtatacatt taaatgttaa taaaacaaaa 2940
tggtggggca atcatttaca ttttatggga tatgtaatta ctagttcagg tgtattgcca 3000
caagacaaac atgttaagaa actttcccgt tatttacgct ctgttcctgt taatcaacct 3060
ctggattaca aaatttgtga aagattgact gatattctta actatgttgc tccttttacg 3120
ctgtgtggat atgctgcttt aatgcctctg tatcatgcta ttgcttcccg tacggctttc 3180
gttttctcct ccttgtataa atcctggttg ctgtctcttt atgaggagtt gtggcccgtt 3240
gtccgtcaac gtggcgtggt gtgctctgtg tttgctgacg caacccccac tggctggggc 3300
attgccacca cctgtcaact cctttctggg actttcgctt tccccctccc gatcgccacg 3360
gcagaactca tcgccgcctg ccttgcccgc tgctggacag gggctaggtt gctgggcact 3420
gataattccg tggtgttgtc ggggaagctg acgtcctttc catggctgct cgcctgtgtt 3480
gccaactgga tcctgcgcgg gacgtccttc tgctacgtcc cttcggctct caatccagcg 3540
gacctccctt cccgaggcct tctgccggtt ctgcggcctc tcccgcgtct tcgctttcgg 3600
cctccgacga gtcggatctc cctttgggcc gcctccccgc ctgtttcgcc tcggcgtccg 3660
gtccgtgttg cttggtcgtc acctgtgcag aattgcgaac catggattcc accgtgaact 3720
ttgtctcctg gcatgcaaat cgtcaacttg gcatgccaag aattaattcg gatccaagct 3780
taggcctgct cgctttcttg ctgtcccatt tctattaaag gttcctttgt tccctaagtc 3840
caactactaa actgggggat attatgaagg gccttgagca tctggattct gcctagcgct 3900
aagcttaaca cgagccatag atagaataaa agattttatt tagtctccag aaaaaggggg 3960
gaatgaaaga ccccacctgt aggtttggca agctagctta agtaacgcca ttttgcaagg 4020

catggaaaat acataactga gaatagagaa gttcagatca aggttaggaa cagagagaca 4080
gcagaatatg ggccaaacag gatatctgtg gtaagcagtt cctgccccgg ctcagggcca 4140
agaacagttg gaacagcaga atatgggcca aacaggatat ctgtggtaag cagttcctgc 4200
cccggctcag ggccaagaac agatggtccc cagatgcggt cccgccctca gcagtttcta 4260
gagaaccatc agatgtttcc agggtgcccc aaggacctga aatgaccctg tgccttattt 4320
gaactaacca atcagttcgc ttctcgcttc tgttcgcgcg cttctgctcc ccgagctcaa 4380
taaaagagcc cacaacccct cactcggcgc gccagtcctc cgatagactg cgtcgcccgg 4440
gtacccgtgt tctcaataaa ccctcttgca gttgcatccg actcgtggtc tcgctgttcc 4500
ttgggagggt ctcctctgag tgattgactg cccacctcgg gggtctttca ttctcgagca 4560
gcttggcgta atcatggtca tagctgtttc ctgtgtgaaa ttgttatccg ctcacaattc 4620
cacacaacat acgagccgga agcataaagt gtaaagcctg gggtgcctaa tgagtgagct 4680
aactcacatt aattgcgttg cgctcactgc ccgctttcca gtcgggaaac ctgtcgtgcc 4740
agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt gggcgctctt 4800
ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct cggtcgttcg gctgcggcga gcggtatcag 4860
ctcactcaaa ggcggtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca ggaaagaaca 4920
tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt 4980
tccataggct ccgcccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc 5040
gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc ctcgtgcgct 5100
ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg 5160
tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc gttcgctcca 5220
agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact 5280
atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca gccactggta 5340
acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag tggtggccta 5400
actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct 5460
tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt agcggtggtt 5520
tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga 5580
tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg attttggtca 5640
tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga agttttaaat 5700
caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg 5760
cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt 5820
agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag 5880
acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga agggccgagc 5940

gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag 6000
ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca 6060
tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa 6120
ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt tagctccttc ggtcctccga 6180
tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca gcactgcata 6240
attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag tactcaacca 6300
agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg 6360
ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa cgttcttcgg 6420
ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg 6480
cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag 6540
gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga atactcatac 6600
tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg agcggataca 6660
tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag 6720
tgccacctga cgtctaagaa accattatta tcatgacatt aacctataaa aataggcgta 6780
tcacgaggcc ctttcgtctc gcgcgtttcg gtgatgacgg tgaaaacctc tgacacatgc 6840
agctcccgga gacggtcaca gcttgtctgt aagcggatgc cgggagcaga caagcccgtc 6900
agggcgcgtc agcgggtgtt ggcgggtgtc ggggctggct taactatgcg gcatcagagc 6960
agattgtact gagagtgcac catatgcggt gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa 7020
aataccgcat caggcgccat tcgccattca ggctgcgcaa ctgttgggaa gggcgatcgg 7080
tgcgggcctc ttcgctatta cgccagctgg cgaaaggggg atgtgctgca aggcgattaa 7140
gttgggtaac gccagggttt tcccagtcac gacgttgtaa aacgacggcc agtgaattag 7200
tactctagct taagtaacgc cattttgcaa ggcatggaaa atacataact gagaatagag 7260
aagttcaga 7269

<210> 17
<211> 7239
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71_1405_mc

<400> 17

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180

ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc 360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca 420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc 480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc 540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt 600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat 660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg 720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac 780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttggggga 840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa 900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt 960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc 1020
acttacaggc ggccgccacc atgctgtctt tgttgctgct gctgctgggc ctgggcagcg 1080
tgttctctgc cgtgatcagc cagaagccca gccgggacat ctgccagaga ggcaccagcc 1140
tgaccatcca gtgccaggtg gacagccaag tgaccatgat gttctggtac agacagcagc 1200
ccggccagag cctgaccctg atcgccacag ccaatcaggg cagcgaggcc acatacgaga 1260
gcggcttcgt gatcgacaag ttccccatca gccggcccaa cctgaccttc agcaccctga 1320
ccgtgtccaa catgagcccc gaggacagca gcatctacct gtgcagcgtg gaacaggaca 1380
ccaacaccgg cgagctgttc ttcggcgagg gcagcagact gaccgtgctg gaagatctgc 1440
ggaacgtgac cccccccaag gtgtccctgt tcgagcctag caaggccgag atcgccaaca 1500
agcagaaagc caccctcgtg tgcctggcca gaggcttctt ccccgaccac gtggaactgt 1560
cttggtgggt caacggcaaa gaggtgcaca gcggcgtgtc caccgatccc caggcctaca 1620
aagagagcaa ctacagctac tgcctgagca gcaggctgcg ggtgtccgcc accttctggc 1680
acaacccccg gaaccacttc agatgccagg tgcagtttca cggcctgagc gaagaggaca 1740
agtggcctga gggcagcccc aagcccgtga cccagaatat ttctgccgaa gcctggggca 1800
gagccgactg cggaatcaca agcgccagct accatcaggg cgtgctgagc gccacaatcc 1860
tgtacgagat cctgctgggc aaggccaccc tgtacgccgt gctggtgtct ggcctggtgc 1920
tgatggccat ggtcaagaag aagaactccg gcagcggcgc caccaacttt agcctgctga 1980
aacaggccgg cgacgtggaa gagaaccctg gccctatgac cagcatccgg gccgtgttca 2040
tcttcctgtg gctgcagctg gacctcgtga acggcgagaa tgtggaacag cacccctcca 2100

ccctgagcgt gcaggaaggc gatagcgccg tgattaagtg cacctacagc gacagcgcca 2160
gcaactactt cccctggtac aagcaggaac tgggaaaggg cccccagctg atcatcgaca 2220
tccggtccaa cgtgggcgag aagaaggacc agagaatcgc cgtgaccctg aacaagaccg 2280
ccaagcactt cagcctgcac atcaccgaga cacagcccga ggactccgcc gtgtacttct 2340
gtgccgccag acccaacagc ggcaacaccc ctctggtgtt cggcaagggc acacggctga 2400
gcgtgatcgc caatatccag aaccccgagc ctgccgtgta ccagctgaag gaccccagaa 2460
gccaggatag caccctgtgc ctgttcaccg acttcgacag ccagatcaac gtgcccaaga 2520
ccatggaaag cggcaccttc atcaccgaca agacagtgct ggacatgaag gccatggaca 2580
gcaagagcaa cggcgccatt gcctggtcca accagaccag cttcacatgc caggacatct 2640
tcaaagagac aaacgccacc taccccagca gcgacgtgcc ctgtgatgcc accctgacag 2700
agaagtcctt cgagacagac atgaacctga acttccagaa cctgtccgtg atgggcctga 2760
gaatcctgct gctgaaagtg gccggattca acctgctgat gaccctgcgg ctgtggtcca 2820
gctgaattcg agcatcttac cgccatttat tcccatattt gttctgtttt tcttgatttg 2880
ggtatacatt taaatgttaa taaaacaaaa tggtggggca atcatttaca ttttatggga 2940
tatgtaatta ctagttcagg tgtattgcca caagacaaac atgttaagaa actttcccgt 3000
tatttacgct ctgttcctgt taatcaacct ctggattaca aaatttgtga aagattgact 3060
gatattctta actatgttgc tccttttacg ctgtgtggat atgctgcttt aatgcctctg 3120
tatcatgcta ttgcttcccg tacggctttc gttttctcct ccttgtataa atcctggttg 3180
ctgtctcttt atgaggagtt gtggcccgtt gtccgtcaac gtggcgtggt gtgctctgtg 3240
tttgctgacg caacccccac tggctggggc attgccacca cctgtcaact cctttctggg 3300
actttcgctt tccccctccc gatcgccacg gcagaactca tcgccgcctg ccttgcccgc 3360
tgctggacag gggctaggtt gctgggcact gataattccg tggtgttgtc ggggaagctg 3420
acgtcctttc catggctgct cgcctgtgtt gccaactgga tcctgcgcgg gacgtccttc 3480
tgctacgtcc cttcggctct caatccagcg gacctccctt cccgaggcct tctgccggtt 3540
ctgcggcctc tcccgcgtct tcgctttcgg cctccgacga gtcggatctc cctttgggcc 3600
gcctccccgc ctgtttcgcc tcggcgtccg gtccgtgttg cttggtcgtc acctgtgcag 3660
aattgcgaac catggattcc accgtgaact ttgtctcctg gcatgcaaat cgtcaacttg 3720
gcatgccaag aattaattcg gatccaagct taggcctgct cgctttcttg ctgtcccatt 3780
tctattaaag gttcctttgt tccctaagtc caactactaa actgggggat attatgaagg 3840
gccttgagca tctggattct gcctagcgct aagcttaaca cgagccatag atagaataaa 3900
agattttatt tagtctccag aaaaaggggg gaatgaaaga ccccacctgt aggtttggca 3960

agctagctta agtaacgcca ttttgcaagg catggaaaat acataactga gaatagagaa 4020
gttcagatca aggttaggaa cagagagaca gcagaatatg ggccaaacag gatatctgtg 4080
gtaagcagtt cctgccccgg ctcagggcca agaacagttg gaacagcaga atatgggcca 4140
aacaggatat ctgtggtaag cagttcctgc cccggctcag ggccaagaac agatggtccc 4200
cagatgcggt cccgccctca gcagtttcta gagaaccatc agatgtttcc agggtgcccc 4260
aaggacctga aatgaccctg tgccttattt gaactaacca atcagttcgc ttctcgcttc 4320
tgttcgcgcg cttctgctcc ccgagctcaa taaaagagcc cacaacccct cactcggcgc 4380
gccagtcctc cgatagactg cgtcgcccgg gtacccgtgt tctcaataaa ccctcttgca 4440
gttgcatccg actcgtggtc tcgctgttcc ttgggagggt ctcctctgag tgattgactg 4500
cccacctcgg gggtctttca ttctcgagca gcttggcgta atcatggtca tagctgtttc 4560
ctgtgtgaaa ttgttatccg ctcacaattc cacacaacat acgagccgga agcataaagt 4620
gtaaagcctg gggtgcctaa tgagtgagct aactcacatt aattgcgttg cgctcactgc 4680
ccgctttcca gtcgggaaac ctgtcgtgcc agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg 4740
ggagaggcgg tttgcgtatt gggcgctctt ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct 4800
cggtcgttcg gctgcggcga gcggtatcag ctcactcaaa ggcggtaata cggttatcca 4860
cagaatcagg ggataacgca ggaaagaaca tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga 4920
accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt tccataggct ccgcccccct gacgagcatc 4980
acaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc gaaacccgac aggactataa agataccagg 5040
cgtttccccc tggaagctcc ctcgtgcgct ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat 5100
acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt 5160
atctcagttc ggtgtaggtc gttcgctcca agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc 5220
agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg 5280
acttatcgcc actggcagca gccactggta acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg 5340
gtgctacaga gttcttgaag tggtggccta actacggcta cactagaaga acagtatttg 5400
gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg 5460
gcaaacaaac caccgctggt agcggtggtt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca 5520
gaaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga 5580
acgaaaactc acgttaaggg attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga 5640
tccttttaaa ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggt 5700
ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt 5760
catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat 5820
ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag 5880

caataaacca gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct 5940
ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt 6000
tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg 6060
cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca 6120
aaaaagcggt tagctccttc ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt 6180
tatcactcat ggttatggca gcactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat 6240
gcttttctgt gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac 6300
cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa 6360
aagtgctcat cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt 6420
tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg cacccaactg atcttcagca tcttttactt 6480
tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa 6540
gggcgacacg gaaatgttga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt 6600
atcagggtta ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa 6660
taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cgtctaagaa accattatta 6720
tcatgacatt aacctataaa aataggcgta tcacgaggcc ctttcgtctc gcgcgtttcg 6780
gtgatgacgg tgaaaacctc tgacacatgc agctcccgga gacggtcaca gcttgtctgt 6840
aagcggatgc cgggagcaga caagcccgtc agggcgcgtc agcgggtgtt ggcgggtgtc 6900
ggggctggct taactatgcg gcatcagagc agattgtact gagagtgcac catatgcggt 6960
gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa aataccgcat caggcgccat tcgccattca 7020
ggctgcgcaa ctgttgggaa gggcgatcgg tgcgggcctc ttcgctatta cgccagctgg 7080
cgaaaggggg atgtgctgca aggcgattaa gttgggtaac gccagggttt tcccagtcac 7140
gacgttgtaa aacgacggcc agtgaattag tactctagct taagtaacgc cattttgcaa 7200
ggcatggaaa atacataact gagaatagag aagttcaga 7239

<210> 18
<211> 7269
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71-TCR1405mmc

<400> 18

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180

ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc 360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca 420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc 480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc 540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt 600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat 660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg 720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac 780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttggggga 840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa 900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt 960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc 1020
acttacaggc ggccgccacc atgctgtctt tgttgctgct gctgctgggc ctgggcagcg 1080
tgttctctgc cgtgatcagc cagaagccca gccgggacat ctgccagaga ggcaccagcc 1140
tgaccatcca gtgccaggtg gacagccaag tgaccatgat gttctggtac agacagcagc 1200
ccggccagag cctgaccctg atcgccacag ccaatcaggg cagcgaggcc acatacgaga 1260
gcggcttcgt gatcgacaag ttccccatca gccggcccaa cctgaccttc agcaccctga 1320
ccgtgtccaa catgagcccc gaggacagca gcatctacct gtgcagcgtg gaacaggaca 1380
ccaacaccgg cgagctgttc ttcggcgagg gcagcagact gaccgtgctg gaagacctga 1440
agaacgtgtt cccccccgag gtggccgtgt tcgagcccag caaggccgag atcgcccaca 1500
cccagaaagc caccctggtg tgcctggcca ccggcttcta ccccgaccac gtggaactgt 1560
cttggtgggt gaacggcaaa gaggtgcaca gcggcgtgtg taccgacccc cagcccctga 1620
aagagcagcc tgccctgaac gactcccggt actgcctgag cagccggctg agagtgtccg 1680
ccaccttctg gcagaacccc cggaaccact tcagatgcca ggtgcagttc tacggcctga 1740
gcgagaacga cgagtggacc caggaccggg ccaagcccgt gacccagatt gtgtctgccg 1800
aggcctgggg cagagctgat tgtggcatca ccagcgccag ctaccaccag ggcgtgctga 1860
gcgccaccat cctgtacgag atcctgctgg gcaaggccac cctgtacgcc gtgctggtgt 1920
ccgccctggt gctgatggcc atggtgaaac ggaaggacag cagaggcggc agcggcgcca 1980
ccaactttag cctgctgaaa caggccggcg acgtggaaga gaaccctggc cctatgacca 2040
gcatccgggc cgtgttcatc ttcctgtggc tgcagctgga cctcgtgaac ggcgagaatg 2100

tggaacagca cccctccacc ctgagcgtgc aggaaggcga tagcgccgtg attaagtgca 2160
cctacagcga cagcgccagc aactacttcc cctggtacaa gcaggaactg ggaaagggcc 2220
cccagctgat catcgacatc cggtccaacg tgggcgagaa gaaggaccag agaatcgccg 2280
tgaccctgaa caagaccgcc aagcacttca gcctgcacat caccgagaca cagcccgagg 2340
actccgccgt gtacttctgt gccgccagac ccaacagcgg caacacccct ctggtgttcg 2400
gcaagggcac acggctgagc gtgatcgcca atatccagaa ccccgacccc gccgtgtacc 2460
agctgcggga cagcaagagc agcgacaaga gcgtgtgcct gttcaccgac ttcgacagcc 2520
agaccaacgt gtcccagagc aaggacagcg acgtgtacat caccgacaag tgcgtgctgg 2580
acatgcggag catggacttc aagagcaact ccgccgtggc ctggtccaac aagagcgact 2640
tcgcctgcgc caacgccttc aacaacagca tcatccccga ggacacattc ttccccagct 2700
ccgacgtgcc ctgcgacgtg aagctggtgg aaaagagctt cgagacagac accaacctga 2760
acttccagaa cctgagcgtg atcggcttcc ggatcctgct gctgaaggtg gctggcttca 2820
acctgctgat gaccctgcgg ctgtggagca gctgaattcg agcatcttac cgccatttat 2880
tcccatattt gttctgtttt tcttgatttg ggtatacatt taaatgttaa taaaacaaaa 2940
tggtggggca atcatttaca ttttatggga tatgtaatta ctagttcagg tgtattgcca 3000
caagacaaac atgttaagaa actttcccgt tatttacgct ctgttcctgt taatcaacct 3060
ctggattaca aaatttgtga aagattgact gatattctta actatgttgc tccttttacg 3120
ctgtgtggat atgctgcttt aatgcctctg tatcatgcta ttgcttcccg tacggctttc 3180
gttttctcct ccttgtataa atcctggttg ctgtctcttt atgaggagtt gtggcccgtt 3240
gtccgtcaac gtggcgtggt gtgctctgtg tttgctgacg caacccccac tggctggggc 3300
attgccacca cctgtcaact cctttctggg actttcgctt tccccctccc gatcgccacg 3360
gcagaactca tcgccgcctg ccttgcccgc tgctggacag gggctaggtt gctgggcact 3420
gataattccg tggtgttgtc ggggaagctg acgtcctttc catggctgct cgcctgtgtt 3480
gccaactgga tcctgcgcgg gacgtccttc tgctacgtcc cttcggctct caatccagcg 3540
gacctccctt cccgaggcct tctgccggtt ctgcggcctc tcccgcgtct tcgctttcgg 3600
cctccgacga gtcggatctc cctttgggcc gcctccccgc ctgtttcgcc tcggcgtccg 3660
gtccgtgttg cttggtcgtc acctgtgcag aattgcgaac catggattcc accgtgaact 3720
ttgtctcctg gcatgcaaat cgtcaacttg gcatgccaag aattaattcg gatccaagct 3780
taggcctgct cgctttcttg ctgtcccatt tctattaaag gttcctttgt tccctaagtc 3840
caactactaa actgggggat attatgaagg gccttgagca tctggattct gcctagcgct 3900
aagcttaaca cgagccatag atagaataaa agattttatt tagtctccag aaaaaggggg 3960

gaatgaaaga ccccacctgt aggtttggca agctagctta agtaacgcca ttttgcaagg 4020
catggaaaat acataactga gaatagagaa gttcagatca aggttaggaa cagagagaca 4080
gcagaatatg ggccaaacag gatatctgtg gtaagcagtt cctgccccgg ctcagggcca 4140
agaacagttg gaacagcaga atatgggcca aacaggatat ctgtggtaag cagttcctgc 4200
cccggctcag ggccaagaac agatggtccc cagatgcggt cccgccctca gcagtttcta 4260
gagaaccatc agatgtttcc agggtgcccc aaggacctga aatgaccctg tgccttattt 4320
gaactaacca atcagttcgc ttctcgcttc tgttcgcgcg cttctgctcc ccgagctcaa 4380
taaaagagcc cacaacccct cactcggcgc gccagtcctc cgatagactg cgtcgcccgg 4440
gtacccgtgt tctcaataaa ccctcttgca gttgcatccg actcgtggtc tcgctgttcc 4500
ttgggagggt ctcctctgag tgattgactg cccacctcgg gggtctttca ttctcgagca 4560
gcttggcgta atcatggtca tagctgtttc ctgtgtgaaa ttgttatccg ctcacaattc 4620
cacacaacat acgagccgga agcataaagt gtaaagcctg gggtgcctaa tgagtgagct 4680
aactcacatt aattgcgttg cgctcactgc ccgctttcca gtcgggaaac ctgtcgtgcc 4740
agctgcatta atgaatcggc caacgcgcgg ggagaggcgg tttgcgtatt gggcgctctt 4800
ccgcttcctc gctcactgac tcgctgcgct cggtcgttcg gctgcggcga gcggtatcag 4860
ctcactcaaa ggcggtaata cggttatcca cagaatcagg ggataacgca ggaaagaaca 4920
tgtgagcaaa aggccagcaa aaggccagga accgtaaaaa ggccgcgttg ctggcgtttt 4980
tccataggct ccgcccccct gacgagcatc acaaaaatcg acgctcaagt cagaggtggc 5040
gaaacccgac aggactataa agataccagg cgtttccccc tggaagctcc ctcgtgcgct 5100
ctcctgttcc gaccctgccg cttaccggat acctgtccgc ctttctccct tcgggaagcg 5160
tggcgctttc tcatagctca cgctgtaggt atctcagttc ggtgtaggtc gttcgctcca 5220
agctgggctg tgtgcacgaa ccccccgttc agcccgaccg ctgcgcctta tccggtaact 5280
atcgtcttga gtccaacccg gtaagacacg acttatcgcc actggcagca gccactggta 5340
acaggattag cagagcgagg tatgtaggcg gtgctacaga gttcttgaag tggtggccta 5400
actacggcta cactagaaga acagtatttg gtatctgcgc tctgctgaag ccagttacct 5460
tcggaaaaag agttggtagc tcttgatccg gcaaacaaac caccgctggt agcggtggtt 5520
tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg atctcaagaa gatcctttga 5580
tcttttctac ggggtctgac gctcagtgga acgaaaactc acgttaaggg attttggtca 5640
tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tccttttaaa ttaaaaatga agttttaaat 5700
caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta ccaatgctta atcagtgagg 5760
cacctatctc agcgatctgt ctatttcgtt catccatagt tgcctgactc cccgtcgtgt 5820
agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag tgctgcaatg ataccgcgag 5880

acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca gccagccgga agggccgagc 5940
gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgcct ccatccagtc tattaattgt tgccgggaag 6000
ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt tgttgccatt gctacaggca 6060
tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag ctccggttcc caacgatcaa 6120
ggcgagttac atgatccccc atgttgtgca aaaaagcggt tagctccttc ggtcctccga 6180
tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcactcat ggttatggca gcactgcata 6240
attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt gactggtgag tactcaacca 6300
agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc ttgcccggcg tcaatacggg 6360
ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgctcat cattggaaaa cgttcttcgg 6420
ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag ttcgatgtaa cccactcgtg 6480
cacccaactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt ttctgggtga gcaaaaacag 6540
gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg gaaatgttga atactcatac 6600
tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta ttgtctcatg agcggataca 6660
tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc gcgcacattt ccccgaaaag 6720
tgccacctga cgtctaagaa accattatta tcatgacatt aacctataaa aataggcgta 6780
tcacgaggcc ctttcgtctc gcgcgtttcg gtgatgacgg tgaaaacctc tgacacatgc 6840
agctcccgga gacggtcaca gcttgtctgt aagcggatgc cgggagcaga caagcccgtc 6900
agggcgcgtc agcgggtgtt ggcgggtgtc ggggctggct taactatgcg gcatcagagc 6960
agattgtact gagagtgcac catatgcggt gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa 7020
aataccgcat caggcgccat tcgccattca ggctgcgcaa ctgttgggaa gggcgatcgg 7080
tgcgggcctc ttcgctatta cgccagctgg cgaaaggggg atgtgctgca aggcgattaa 7140
gttgggtaac gccagggttt tcccagtcac gacgttgtaa aacgacggcc agtgaattag 7200
tactctagct taagtaacgc cattttgcaa ggcatggaaa atacataact gagaatagag 7260
aagttcaga 7269

<210> 19
<211> 7308
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71-TCR1705hc

<400> 19

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120

tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180
ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc 360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca 420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc 480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc 540
gacccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt 600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat 660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg 720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac 780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttgggggga 840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa 900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt 960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc 1020
acttacaggc ggccgccacc atgctgtctc cagatctgcc tgacagcgcc tggaacacca 1080
gactgctgtg ccacgtgatg ctgtgcctgc tgggagccgt gtctgtggct gctggcgtga 1140
tccagagccc cagacacctg atcaaagaga agagagagac agccaccctg aagtgctacc 1200
ccatccccag gcacgacacc gtgtactggt atcagcaggg cccaggccag gacccccagt 1260
tcctgatcag cttctacgag aagatgcaga gcgacaaggg cagcatcccc gacagattca 1320
gcgcccagca gttcagcgac taccacagcg agctgaacat gagcagcctg gaactgggcg 1380
acagcgccct gtacttctgc gccagctcct ttagaggcgg cggagccaac gtgctgacct 1440
ttggcgctgg cagcagactg accgtgctgg aagacctgaa gaacgtgttc ccccccgagg 1500
tggccgtgtt cgagcccagc gaggccgaga tcagccacac ccagaaagcc accctggtgt 1560
gcctggccac cggcttctac cccgaccacg tggagctgtc ttggtgggtg aacggcaaag 1620
aggtgcacag cggcgtcagc accgaccccc agcccctgaa agagcagccc gccctgaacg 1680
acagccggta ctgcctgagc agccggctga gagtgagcgc caccttctgg cagaaccccc 1740
ggaaccactt ccggtgccag gtgcagttct acggcctgag cgagaacgac gagtggaccc 1800
aggacagagc caagcccgtg acccagatcg tgagcgccga ggcctggggc agagccgact 1860
gcggcttcac cagcgagagc taccagcagg gcgtgctgtc cgccacaatc ctgtacgaga 1920
tcctgctggg caaggccacc ctgtacgccg tgctggtgtc cgccctggtg ctgatggcca 1980
tggtgaagcg gaaggacagc cggggcggca gcggcgccac caactttagc ctgctgaaac 2040

aggccggcga cgtggaagag aaccctggcc ccatgatgaa gtccctgcgg gtgctgctcg 2100
tgatcctgtg gctgcagctg agctgggtgt ggtcccagca gaaagaggtg gaacaggacc 2160
caggccctct gagcgtgcca gagggcgcta tcgtgtccct gaattgcacc tacagcaaca 2220
gcgccttcca gtacttcatg tggtacagac agtacagccg gaagggcccc gagctgctga 2280
tgtacaccta ctccagcggc aacaaagagg acggccggtt cacagcccag gtggacaaga 2340
gcagcaagta catctccctg ttcatccggg acagccagcc cagcgactct gccacatacc 2400
tgtgcgccat gagcgacacc ggcaaccagt tctacttcgg caccggcacc tccctgaccg 2460
tgatccccaa catccagaac cccgaccccg ccgtgtacca gctgcgggac agcaagagca 2520
gcgacaagag cgtgtgcctg ttcaccgact tcgacagcca gaccaacgtg agccagagca 2580
aggactccga cgtgtacatc accgacaaga ccgtgctgga catgcggagc atggacttca 2640
agagcaactc cgccgtggcc tggtccaaca agagcgactt cgcctgcgcc aacgccttca 2700
acaacagcat catccccgag gacacctttt tccccagccc cgagagcagc tgcgacgtga 2760
aactggtgga gaagagcttc gagaccgaca ccaacctgaa cttccagaac ctgtccgtga 2820
tcggcttccg gatcctgctg ctgaaggtgg ccggcttcaa cctgctgatg accctgcggc 2880
tgtggagcag ctgaattcga gcatcttacc gccatttatt cccatatttg ttctgttttt 2940
cttgatttgg gtatacattt aaatgttaat aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat 3000
tttatgggat atgtaattac tagttcaggt gtattgccac aagacaaaca tgttaagaaa 3060
ctttcccgtt atttacgctc tgttcctgtt aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa 3120
agattgactg atattcttaa ctatgttgct ccttttacgc tgtgtggata tgctgcttta 3180
atgcctctgt atcatgctat tgcttcccgt acggctttcg ttttctcctc cttgtataaa 3240
tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg 3300
tgctctgtgt ttgctgacgc aacccccact ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc 3360
ctttctggga ctttcgcttt ccccctcccg atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc 3420
cttgcccgct gctggacagg ggctaggttg ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtcg 3480
gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc gcctgtgttg ccaactggat cctgcgcggg 3540
acgtccttct gctacgtccc ttcggctctc aatccagcgg acctcccttc ccgaggcctt 3600
ctgccggttc tgcggcctct cccgcgtctt cgctttcggc ctccgacgag tcggatctcc 3660
ctttgggccg cctccccgcc tgtttcgcct cggcgtccgg tccgtgttgc ttggtcgtca 3720
cctgtgcaga attgcgaacc atggattcca ccgtgaactt tgtctcctgg catgcaaatc 3780
gtcaacttgg catgccaaga attaattcgg atccaagctt aggcctgctc gctttcttgc 3840
tgtcccattt ctattaaagg ttcctttgtt ccctaagtcc aactactaaa ctgggggata 3900

ttatgaaggg ccttgagcat ctggattctg cctagcgcta agcttaacac gagccataga 3960
tagaataaaa gattttattt agtctccaga aaaagggggg aatgaaagac cccacctgta 4020
ggtttggcaa gctagcttaa gtaacgccat tttgcaaggc atggaaaata cataactgag 4080
aatagagaag ttcagatcaa ggttaggaac agagagacag cagaatatgg gccaaacagg 4140
atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa 4200
tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca 4260
gatggtcccc agatgcggtc ccgccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca 4320
gggtgcccca aggacctgaa atgaccctgt gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct 4380
tctcgcttct gttcgcgcgc ttctgctccc cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc 4440
actcggcgcg ccagtcctcc gatagactgc gtcgcccggg tacccgtgtt ctcaataaac 4500
cctcttgcag ttgcatccga ctcgtggtct cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt 4560
gattgactgc ccacctcggg ggtctttcat tctcgagcag cttggcgtaa tcatggtcat 4620
agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata cgagccggaa 4680
gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat gagtgagcta actcacatta attgcgttgc 4740
gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc 4800
aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact 4860
cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac 4920
ggttatccac agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa 4980
aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg 5040
acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa 5100
gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc 5160
ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac 5220
gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac 5280
cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg 5340
taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt 5400
atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa 5460
cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct 5520
cttgatccgg caaacaaacc accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga 5580
ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggtctgacg 5640
ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct 5700
tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt 5760
aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc 5820

tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg 5880
gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggctccag 5940
atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt 6000
tatccgcctc catccagtct attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag 6060
ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt 6120
ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca 6180
tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg 6240
ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat 6300
ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta 6360
tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg ccacatagca 6420
gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct 6480
taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat 6540
cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa 6600
agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt caatattatt 6660
gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa 6720
ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa 6780
ccattattat catgacatta acctataaaa ataggcgtat cacgaggccc tttcgtctcg 6840
cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct gacacatgca gctcccggag acggtcacag 6900
cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac aagcccgtca gggcgcgtca gcgggtgttg 6960
gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg catcagagca gattgtactg agagtgcacc 7020
atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg taaggagaaa ataccgcatc aggcgccatt 7080
cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag ggcgatcggt gcgggcctct tcgctattac 7140
gccagctggc gaaaggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt 7200
cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca gtgaattagt actctagctt aagtaacgcc 7260
attttgcaag gcatggaaaa tacataactg agaatagaga agttcaga 7308

<210> 20
<211> 7278
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71_1705_mc

<400> 20

tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca 60

gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga 120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc 180
ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc 240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc 300
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc 360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca 420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc 480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc 540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt 600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat 660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg 720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac 780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttgggggga 840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa 900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt 960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc 1020
acttacaggc ggccgccacc atgctgtctc cagatctgcc tgacagcgcc tggaacacca 1080
gactgctgtg ccacgtgatg ctgtgcctgc tgggagccgt gtctgtggct gctggcgtga 1140
tccagagccc cagacacctg atcaaagaga agagagagac agccaccctg aagtgctacc 1200
ccatccccag gcacgacacc gtgtactggt atcagcaggg cccaggccag gacccccagt 1260
tcctgatcag cttctacgag aagatgcaga gcgacaaggg cagcatcccc gacagattca 1320
gcgcccagca gttcagcgac taccacagcg agctgaacat gagcagcctg gaactgggcg 1380
acagcgccct gtacttctgc gccagctcct ttagaggcgg cggagccaac gtgctgacct 1440
ttggcgctgg cagcagactg accgtgctgg aagatctgcg gaacgtgacc ccccccaagg 1500
tgtccctgtt cgagcctagc aaggccgaga tcgccaacaa gcagaaagcc acactcgtgt 1560
gcctggccag aggcttcttc cccgaccacg tggaactgtc ttggtgggtc aacggcaaag 1620
aggtgcacag cggcgtgtcc accgatcctc aggcctacaa agagagcaac tacagctact 1680
gcctgagcag caggctgcgg gtgtccgcca ccttctggca caaccccccgg aaccacttca 1740
gatgccaggt gcagtttcac ggcctgagcg aagaggacaa gtggcccgag ggcagcccta 1800
agcccgtgac ccagaatatc tctgccgagg cctggggcag agccgactgt ggaattacca 1860
gcgccagcta ccaccagggc gtgctgtctg ccaccatcct gtacgagatc ctgctgggca 1920
aggccaccct gtacgccgtg ctggtgtctg gcctggtgct gatggccatg gtcaagaaga 1980

agaacagcgg cagcggcgcc accaacttta gcctgctgaa acaggccggc gacgtggaag 2040
agaaccctgg ccccatgatg aagtccctgc gggtgctgct cgtgatcctg tggctgcagc 2100
tgagctgggt gtggtcccag cagaaagagg tggaacagga cccaggccct ctgagcgtgc 2160
cagagggcgc tatcgtgtcc ctgaattgca cctacagcaa cagcgccttc cagtacttca 2220
tgtggtacag acagtacagc cggaagggcc ccgagctgct gatgtacacc tactccagcg 2280
gcaacaaaga ggacggccgg ttcacagccc aggtggacaa gagcagcaag tacatctccc 2340
tgttcatccg ggacagccag cccagcgact ctgccacata cctgtgcgcc atgagcgaca 2400
ccggcaacca gttctacttc ggcaccggca cctccctgac cgtgatcccc aacatccaga 2460
accccgagcc cgccgtgtac cagctgaagg accctagaag ccaggacagc accctgtgcc 2520
tgttcaccga cttcgacagc cagatcaacg tgcccaagac catggaaagc ggcaccttca 2580
tcaccgacaa gacagtgctg gacatgaagg ccatggacag caagagcaac ggcgccattg 2640
cctggtccaa ccagaccagc ttcacatgcc aggacatctt caaagagaca aacgccacct 2700
accccagcag cgacgtgccc tgtgatgcca cactgaccga gaagtccttc gagacagaca 2760
tgaacctgaa cttccagaac ctgagcgtga tgggcctgag aatcctgctg ctgaaggtgg 2820
ccggcttcaa cctgctgatg accctgagac tgtggtccag ctgaattcga gcatcttacc 2880
gccatttatt cccatatttg ttctgttttt cttgatttgg gtatacattt aaatgttaat 2940
aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat tttatgggat atgtaattac tagttcaggt 3000
gtattgccac aagacaaaca tgttaagaaa ctttcccgtt atttacgctc tgttcctgtt 3060
aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg atattcttaa ctatgttgct 3120
ccttttacgc tgtgtggata tgctgcttta atgcctctgt atcatgctat tgcttcccgt 3180
acggctttcg ttttctcctc cttgtataaa tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg 3240
tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg tgctctgtgt ttgctgacgc aacccccact 3300
ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc ctttctggga ctttcgcttt ccccctcccg 3360
atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg ggctaggttg 3420
ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtcg gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc 3480
gcctgtgttg ccaactggat cctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc ttcggctctc 3540
aatccagcgg acctcccttc ccgaggcctt ctgccggttc tgcggcctct cccgcgtctt 3600
cgctttcggc ctccgacgag tcggatctcc ctttgggccg cctccccgcc tgtttcgcct 3660
cggcgtccgg tccgtgttgc ttggtcgtca cctgtgcaga attgcgaacc atggattcca 3720
ccgtgaactt tgtctcctgg catgcaaatc gtcaacttgg catgccaaga attaattcgg 3780
atccaagctt aggcctgctc gctttcttgc tgtcccattt ctattaaagg ttcctttgtt 3840

ccctaagtcc aactactaaa ctgggggata ttatgaaggg ccttgagcat ctggattctg 3900
cctagcgcta agcttaacac gagccataga tagaataaaa gattttattt agtctccaga 3960
aaaagggggg aatgaaagac cccacctgta ggtttggcaa gctagcttaa gtaacgccat 4020
tttgcaaggc atggaaaata cataactgag aatagagaag ttcagatcaa ggttaggaac 4080
agagagacag cagaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 4140
tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc 4200
agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca gatggtcccc agatgcggtc ccgccctcag 4260
cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa atgaccctgt 4320
gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc ttctgctccc 4380
cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc actcggcgcg ccagtcctcc gatagactgc 4440
gtcgcccggg tacccgtgtt ctcaataaac cctcttgcag ttgcatccga ctcgtggtct 4500
cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactgc ccacctcggg ggtctttcat 4560
tctcgagcag cttggcgtaa tcatggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc 4620
tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat 4680
gagtgagcta actcacatta attgcgttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc 4740
tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg 4800
ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag 4860
cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac ggttatccac agaatcaggg gataacgcag 4920
gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc 4980
tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc 5040
agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc 5100
tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt 5160
cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg 5220
ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat 5280
ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag 5340
ccactggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt 5400
ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc 5460
cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaaacc accgctggta 5520
gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag 5580
atcctttgat cttttctacg gggtctgacg ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga 5640
ttttggtcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa 5700
gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa 5760

tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc 5820
ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga 5880
taccgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa 5940
gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaattgtt 6000
gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg 6060
ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc 6120
aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg 6180
gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag 6240
cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt 6300
actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt 6360
caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac 6420
gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac 6480
ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag 6540
caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa 6600
tactcatact cttccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga 6660
gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc 6720
cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa 6780
ataggcgtat cacgaggccc tttcgtctcg cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct 6840
gacacatgca gctcccggag acggtcacag cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac 6900
aagcccgtca gggcgcgtca gcgggtgttg gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg 6960
catcagagca gattgtactg agagtgcacc atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg 7020
taaggagaaa ataccgcatc aggcgccatt cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag 7080
ggcgatcggt gcgggcctct tcgctattac gccagctggc gaaagggggga tgtgctgcaa 7140
ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca 7200
gtgaattagt actctagctt aagtaacgcc attttgcaag gcatggaaaa tacataactg 7260
agaatagaga agttcaga 7278

<210> 21
<211> 7308
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> pMP71-TCR1705mmc

<400> 21

```
tcaaggttag gaacagagag acagcagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca      60
gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga     120
tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc     180
ggtcccgccc tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc     240
tgaaatgacc ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc     300
gcgcttctgc tccccgagct caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg cgcgccagtc     360
ctccgataga ctgcgtcgcc cgggtacccg tattcccaat aaagcctctt gctgtttgca     420
tccgaatcgt ggactcgctg atccttggga gggtctcctc agattgattg actgcccacc     480
tcgggggtct ttcatttgga ggttccaccg agatttggag acccctgccc agggaccacc     540
gaccccccg ccgggaggta agctggccag cggtcgtttc gtgtctgtct ctgtctttgt     600
gcgtgtttgt gccggcatct aatgtttgcg cctgcgtctg tactagttgg ctaactagat     660
ctgtatctgg cggtcccgcg gaagaactga cgagttcgta ttcccggccg cagcccctgg     720
gagacgtccc agcggcctcg ggggcccgtt ttgtggccca ttctgtatca gttaacctac     780
ccgagtcgga ctttttggag ctccgccact gtccgagggg tacgtggctt tgttggggga     840
cgagagacag agacacttcc cgcccccgtc tgaatttttg ctttcggttt tacgccgaaa     900
ccgcgccgcg cgtcttgtct gctgcagcat cgttctgtgt tgtctctgtc tgactgtgtt     960
tctgtatttg tctgaaaatt agctcgacaa agttaagtaa tagtccctct ctccaagctc    1020
acttacaggc ggccgccacc atgctgtctc cagatctgcc tgacagcgcc tggaacacca    1080
gactgctgtg ccacgtgatg ctgtgcctgc tgggagccgt gtctgtggct gctggcgtga    1140
tccagagccc cagacacctg atcaaagaga agagagagac agccaccctg aagtgctacc    1200
ccatccccag gcacgacacc gtgtactggt atcagcaggg cccaggccag gacccccagt    1260
tcctgatcag cttctacgag aagatgcaga gcgacaaggg cagcatcccc gacagattca    1320
gcgcccagca gttcagcgac taccacagcg agctgaacat gagcagcctg gaactgggcg    1380
acagcgccct gtacttctgc gccagctcct ttagaggcgg cggagccaac gtgctgacct    1440
ttggcgctgg cagcagactg accgtgctgg aagacctgaa gaacgtgttc ccccccgagg    1500
tggccgtgtt cgagcccagc aaggccgaga tcgcccacac ccagaaagcc accctggtgt    1560
gcctggccac cggcttctac cccgaccacg tggaactgtc ttggtgggtg aacggcaaag    1620
aggtgcacag cggcgtgtgt accgaccccc agcccctgaa agagcagcct gccctgaacg    1680
actcccggta ctgcctgagc agccggctga gagtgtccgc caccttctgg cagaaccccc    1740
ggaaccactt cagatgccag gtgcagttct acggcctgag cgagaacgac gagtggaccc    1800
aggaccgggc caagcccgtg acccagattg tgtctgccga ggcctggggc agagctgatt    1860
gtggcatcac cagcgccagc taccaccagg gcgtgctgag cgccaccatc ctgtacgaga    1920
```

tcctgctggg caaggccacc ctgtacgccg tgctggtgtc cgccctggtg ctgatggcca 1980
tggtgaaacg gaaggacagc agaggcggca gcggcgccac caactttagc ctgctgaaac 2040
aggccggcga cgtggaagag aaccctggcc ccatgatgaa gtccctgcgg gtgctgctcg 2100
tgatcctgtg gctgcagctg agctgggtgt ggtcccagca gaaagaggtg gaacaggacc 2160
caggccctct gagcgtgcca gagggcgcta tcgtgtccct gaattgcacc tacagcaaca 2220
gcgccttcca gtacttcatg tggtacagac agtacagccg gaagggcccc gagctgctga 2280
tgtacaccta ctccagcggc aacaaagagg acggccggtt cacagcccag gtggacaaga 2340
gcagcaagta catctccctg ttcatccggg acagccagcc cagcgactct gccacatacc 2400
tgtgcgccat gagcgacacc ggcaaccagt tctacttcgg caccggcacc tccctgaccg 2460
tgatccccaa catccagaac cccgaccccg ccgtgtacca gctgcgggac agcaagagca 2520
gcgacaagag cgtgtgcctg ttcaccgact tcgacagcca gaccaacgtg tcccagagca 2580
aggacagcga cgtgtacatc accgacaagt gcgtgctgga catgcggagc atggacttca 2640
agagcaactc cgccgtggcc tggtccaaca agagcgactt cgcctgcgcc aacgccttca 2700
acaacagcat catccccgag gacacattct tccccagctc cgacgtgccc tgcgacgtga 2760
agctggtgga aaagagcttc gagacagaca ccaacctgaa cttccagaac ctgagcgtga 2820
tcggcttccg gatcctgctg ctgaaggtgg ctggcttcaa cctgctgatg accctgcggc 2880
tgtggagcag ctgaattcga gcatcttacc gccatttatt cccatatttg ttctgttttt 2940
cttgatttgg gtatacattt aaatgttaat aaaacaaaat ggtggggcaa tcatttacat 3000
tttatgggat atgtaattac tagttcaggt gtattgccac aagacaaaca tgttaagaaa 3060
ctttcccgtt atttacgctc tgttcctgtt aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa 3120
agattgactg atattcttaa ctatgttgct ccttttacgc tgtgtggata tgctgcttta 3180
atgcctctgt atcatgctat tgcttcccgt acggctttcg ttttctcctc cttgtataaa 3240
tcctggttgc tgtctcttta tgaggagttg tggcccgttg tccgtcaacg tggcgtggtg 3300
tgctctgtgt ttgctgacgc aacccccact ggctggggca ttgccaccac ctgtcaactc 3360
ctttctggga ctttcgcttt ccccctcccg atcgccacgg cagaactcat cgccgcctgc 3420
cttgcccgct gctggacagg ggctaggttg ctgggcactg ataattccgt ggtgttgtcg 3480
gggaagctga cgtcctttcc atggctgctc gcctgtgttg ccaactggat cctgcgcggg 3540
acgtccttct gctacgtccc ttcggctctc aatccagcgg acctcccttc ccgaggcctt 3600
ctgccggttc tgcggcctct cccgcgtctt cgctttcggc ctccgacgag tcggatctcc 3660
ctttgggccg cctccccgcc tgtttcgcct cggcgtccgg tccgtgttgc ttggtcgtca 3720
cctgtgcaga attgcgaacc atggattcca ccgtgaactt tgtctcctgg catgcaaatc 3780

gtcaacttgg catgccaaga attaattcgg atccaagctt aggcctgctc gctttcttgc 3840
tgtcccattt ctattaaagg ttcctttgtt ccctaagtcc aactactaaa ctgggggata 3900
ttatgaaggg ccttgagcat ctggattctg cctagcgcta agcttaacac gagccataga 3960
tagaataaaa gattttattt agtctccaga aaaagggggg aatgaaagac cccacctgta 4020
ggtttggcaa gctagcttaa gtaacgccat tttgcaaggc atggaaaata cataactgag 4080
aatagagaag ttcagatcaa ggttaggaac agagagacag cagaatatgg gccaaacagg 4140
atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc tcagggccaa gaacagttgg aacagcagaa 4200
tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca 4260
gatggtcccc agatgcggtc ccgccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca 4320
gggtgcccca aggacctgaa atgaccctgt gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct 4380
tctcgcttct gttcgcgcgc ttctgctccc cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc 4440
actcggcgcg ccagtcctcc gatagactgc gtcgcccggg tacccgtgtt ctcaataaac 4500
cctcttgcag ttgcatccga ctcgtggtct cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt 4560
gattgactgc ccacctcggg ggtctttcat tctcgagcag cttggcgtaa tcatggtcat 4620
agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc tcacaattcc acacaacata cgagccggaa 4680
gcataaagtg taaagcctgg ggtgcctaat gagtgagcta actcacatta attgcgttgc 4740
gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgtcgtgcca gctgcattaa tgaatcggcc 4800
aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg ggcgctcttc cgcttcctcg ctcactgact 4860
cgctgcgctc ggtcgttcgg ctgcggcgag cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatac 4920
ggttatccac agaatcaggg gataacgcag gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa 4980
aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc tggcgttttt ccataggctc cgcccccctg 5040
acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc agaggtggcg aaacccgaca ggactataaa 5100
gataccaggc gtttccccct ggaagctccc tcgtgcgctc tcctgttccg accctgccgc 5160
ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac 5220
gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggtcg ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac 5280
cccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat ccggtaacta tcgtcttgag tccaacccgg 5340
taagacacga cttatcgcca ctggcagcag ccactggtaa caggattagc agagcgaggt 5400
atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa 5460
cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct 5520
cttgatccgg caaacaaacc accgctggta gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga 5580
ttacgcgcag aaaaaaagga tctcaagaag atcctttgat cttttctacg gggtctgacg 5640
ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga ttttggtcat gagattatca aaaaggatct 5700

```
tcacctagat ccttttaaat taaaaatgaa gttttaaatc aatctaaagt atatatgagt     5760
aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa tcagtgaggc acctatctca gcgatctgtc     5820
tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg     5880
gcttaccatc tggccccagt gctgcaatga taccgcgaga cccacgctca ccggctccag     5940
atttatcagc aataaaccag ccagccggaa gggccgagcg cagaagtggt cctgcaactt     6000
tatccgcctc catccagtct attaattgtt gccgggaagc tagagtaagt agttcgccag     6060
ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt     6120
ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc aacgatcaag gcgagttaca tgatccccca     6180
tgttgtgcaa aaaagcggtt agctccttcg gtcctccgat cgttgtcaga agtaagttgg     6240
ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag cactgcataa ttctcttact gtcatgccat     6300
ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt actcaaccaa gtcattctga gaatagtgta     6360
tgcggcgacc gagttgctct tgcccggcgt caatacggga taataccgcg ccacatagca     6420
gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct     6480
taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat     6540
cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa     6600
agggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa tactcatact cttccttttt caatattatt     6660
gaagcattta tcagggttat tgtctcatga gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa     6720
ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa     6780
ccattattat catgacatta acctataaaa ataggcgtat cacgaggccc tttcgtctcg     6840
cgcgtttcgg tgatgacggt gaaaacctct gacacatgca gctcccggag acggtcacag     6900
cttgtctgta agcggatgcc gggagcagac aagcccgtca gggcgcgtca gcgggtgttg     6960
gcgggtgtcg gggctggctt aactatgcgg catcagagca gattgtactg agagtgcacc     7020
atatgcggtg tgaaataccg cacagatgcg taaggagaaa ataccgcatc aggcgccatt     7080
cgccattcag gctgcgcaac tgttgggaag ggcgatcggt gcgggcctct tcgctattac     7140
gccagctggc gaaagggggga tgtgctgcaa ggcgattaag ttgggtaacg ccagggtttt     7200
cccagtcacg acgttgtaaa acgacggcca gtgaattagt actctagctt aagtaacgcc     7260
attttgcaag gcatggaaaa tacataactg agaatagaga agttcaga                  7308
```

<210> 22
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1367hc - TCRa15

<400> 22

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ser Ile Gly Ser Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260 265 270

Trp Ser Ser
275

<210> 23
<211> 310
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1367hc - TCRb3

<400> 23

```
Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1               5                   10                  15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
            20                  25                  30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
        35                  40                  45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
    50                  55                  60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65                  70                  75                  80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
                85                  90                  95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
            100                 105                 110

Arg Gly Leu Ala Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
        115                 120                 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
    130                 135                 140

Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145                 150                 155                 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
```

165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 24
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1367mmc - TCRa15mmc

<400> 24

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ser Ile Gly Ser Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210 215 220

Ser Asp Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260 265 270

Trp Ser Ser
275

<210> 25
<211> 310
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1367mmc - TCRb3mmc

<400> 25

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Arg Gly Leu Ala Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 26
<211> 273
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1405hc - TCRa8

<400> 26

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Gly Pro Gln
50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Arg
100 105 110

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ser Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 27
<211> 309
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1405hc - TCRb4

<400> 27

Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ser Val Phe Ser
1 5 10 15

Ala Val Ile Ser Gln Lys Pro Ser Arg Asp Ile Cys Gln Arg Gly Thr
20 25 30

Ser Leu Thr Ile Gln Cys Gln Val Asp Ser Gln Val Thr Met Met Phe
35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Gln Pro Gly Gln Ser Leu Thr Leu Ile Ala Thr Ala
50 55 60

Asn Gln Gly Ser Glu Ala Thr Tyr Glu Ser Gly Phe Val Ile Asp Lys
65 70 75 80

Phe Pro Ile Ser Arg Pro Asn Leu Thr Phe Ser Thr Leu Thr Val Ser
85 90 95

Asn Met Ser Pro Glu Asp Ser Ser Ile Tyr Leu Cys Ser Val Glu Gln
100 105 110

Asp Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr
115 120 125

Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
180 185 190

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Ser Arg Gly
305

<210> 28
<211> 273
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1405mmc - TCRa8mmc

<400> 28

```
Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1               5                   10                  15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
            20                  25                  30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
        35                  40                  45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Gly Pro Gln
    50                  55                  60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
65                  70                  75                  80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
                85                  90                  95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Arg
            100                 105                 110

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
        115                 120                 125

Ser Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
    130                 135                 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145                 150                 155                 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
                165                 170                 175

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
        195                 200                 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp
    210                 215                 220

Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225                 230                 235                 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
                245                 250                 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
            260                 265                 270

Ser
```

<210> 29
<211> 309
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1405mmc - TCRb4mmc

<400> 29

```
Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ser Val Phe Ser
1               5                   10                  15

Ala Val Ile Ser Gln Lys Pro Ser Arg Asp Ile Cys Gln Arg Gly Thr
            20                  25                  30

Ser Leu Thr Ile Gln Cys Gln Val Asp Ser Gln Val Thr Met Met Phe
        35                  40                  45

Trp Tyr Arg Gln Gln Pro Gly Gln Ser Leu Thr Leu Ile Ala Thr Ala
    50                  55                  60

Asn Gln Gly Ser Glu Ala Thr Tyr Glu Ser Gly Phe Val Ile Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Pro Ile Ser Arg Pro Asn Leu Thr Phe Ser Thr Leu Thr Val Ser
                85                  90                  95

Asn Met Ser Pro Glu Asp Ser Ser Ile Tyr Leu Cys Ser Val Glu Gln
            100                 105                 110

Asp Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr
```

115 120 125

Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro
180 185 190

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Ser Arg Gly
305

<210> 30
<211> 273
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1705hc - TCRa2

<400> 30

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Asp Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu
115 120 125

Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260 265 270

Ser

<210> 31
<211> 322
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1705hc - TCRb13

<400> 31

```
Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1               5                   10                  15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
            20                  25                  30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
        35                  40                  45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
    50                  55                  60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
                85                  90                  95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
            100                 105                 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Phe Arg Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ala Asn Val Leu Thr Phe Gly Ala Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
    130                 135                 140

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
145                 150                 155                 160

Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
                165                 170                 175

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
            180                 185                 190
```

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
195 200 205

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
210 215 220

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
225 230 235 240

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
245 250 255

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
260 265 270

Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
275 280 285

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
290 295 300

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
305 310 315 320

Arg Gly

<210> 32
<211> 273
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1705mmc - TCRa2mmc

<400> 32

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Asp Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu
115 120 125

Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 33
<211> 322
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> TCR1705mmc - TCRb13mmc

<400> 33

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Phe Arg Gly Gly Gly
115 120 125

Ala Asn Val Leu Thr Phe Gly Ala Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
130 135 140

Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
145 150 155 160

Lys Ala Glu Ile Ala His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
165 170 175

Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
180 185 190

Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
195 200 205

Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
210 215 220

Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
225 230 235 240

Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
245 250 255

Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
260 265 270

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala
275 280 285

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
290 295 300

Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
305 310 315 320

Arg Gly

<210> 34
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 1367_mc - TCRa15mc

<400> 34

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Ser Ile Gly Ser Asn Ser Gly Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr
115 120 125

Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr
165 170 175

Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys
180 185 190

Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln
195 200 205

Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro
210 215 220

Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 35
<211> 304
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 1367_mc - TCRb3mc

<400> 35

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Arg Gly Leu Ala Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225 230 235 240

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285

Leu Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 36
<211> 269
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 1405_mc - TCRa8mc

<400> 36

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
20 25 30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
35 40 45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Gly Pro Gln
50 55 60

Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
65 70 75 80

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
85 90 95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Arg
100 105 110

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg Leu
115 120 125

Ser Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp

210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 37
<211> 303
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 1405_mc - TCRb4mc

<400> 37

```
Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ser Val Phe Ser
1               5                   10                  15

Ala Val Ile Ser Gln Lys Pro Ser Arg Asp Ile Cys Gln Arg Gly Thr
            20                  25                  30

Ser Leu Thr Ile Gln Cys Gln Val Asp Ser Gln Val Thr Met Met Phe
        35                  40                  45

Trp Tyr Arg Gln Gln Pro Gly Gln Ser Leu Thr Leu Ile Ala Thr Ala
    50                  55                  60

Asn Gln Gly Ser Glu Ala Thr Tyr Glu Ser Gly Phe Val Ile Asp Lys
65                  70                  75                  80

Phe Pro Ile Ser Arg Pro Asn Leu Thr Phe Ser Thr Leu Thr Val Ser
                85                  90                  95

Asn Met Ser Pro Glu Asp Ser Ser Ile Tyr Leu Cys Ser Val Glu Gln
            100                 105                 110

Asp Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr
        115                 120                 125

Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
    130                 135                 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
145                 150                 155                 160
```

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285

Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 38
<211> 269
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 1705_mc - TCRa2mc

<400> 38

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Asp Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu
115 120 125

Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 39
<211> 316
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> 1705_mc - TCRb13mc

<400> 39

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Phe Arg Gly Gly Gly
115 120 125

Ala Asn Val Leu Thr Phe Gly Ala Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu
130 135 140

Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser
145 150 155 160

Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
165 170 175

Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
180 185 190

Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu
195 200 205

Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr
210 215 220

Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His
225 230 235 240

Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val
245 250 255

Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile
260 265 270

Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr
275 280 285

Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Gly
290 295 300

Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
305 310 315

<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Asp Ser Ser Ser Thr Tyr
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met
1 5

<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Asp Ser Ala Ser Asn Tyr
1 5

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu
1 5

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
1 5

<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5

<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Asp His Glu Asn
1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Ser Tyr Asp Val Lys Met
1 5

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Gln Val Thr Met
1 5

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Ala Asn Gln Gly Ser Glu Ala
1 5

<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Pro Arg His Asp Thr
1 5

<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Phe Tyr Glu Lys Met Gln
1 5

REIVINDICACIONES

1. Una construcción de reconocimiento de antígenos que es un receptor de células T (TCR), que comprende (i) una región variable de la cadena alfa con CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos que se muestran en las SEQ ID NO: 40, 41 y 1 respectivamente; y que comprende (ii) una región variable de la cadena beta con CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos que se muestran en las SEQ ID NO: 46, 47 y 4 respectivamente; en donde dicho TCR se une específicamente al antígeno MAGE-A1.

2. La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha construcción de reconocimiento de antígenos induce una respuesta inmunitaria.

3. La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende el elemento variable de la cadena alfa TRAV5-CAESIGSNSGYALNF-TRAJ41 y el elemento variable de la cadena beta: TRBV28-CASRGLAGYEQYF-TRBJ2-7.

4. La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende una cadena alfa que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 22 o 24; y que comprende una cadena beta que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia con la secuencia que se muestra en la SEQ ID NO: 23 o 25.

5. Un ácido nucleico que codifica una construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un vector que comprende un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5.

7. Una célula huésped que comprende una construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, o un vector de acuerdo con la reivindicación 6.

8. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 7, que es un linfocito T.

9. La construcción de reconocimiento de antígenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, o el vector de acuerdo con la reivindicación 6, o la célula huésped de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, para uso en medicina.

10. La construcción de reconocimiento de antígenos, o el ácido nucleico, o el vector, o la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 9, para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad tumoral maligna o benigna.

11. La construcción de reconocimiento de antígenos, o el ácido nucleico, o el vector, o la célula huésped para el uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el uso en medicina es un uso en inmunoterapia.

12. Un método para la fabricación de una línea celular que expresa la construcción de reconocimiento de antígenos (ARC) específica de MAGE-A1, la ARC que es un receptor de células T (TCR), que comprende

    a. Proporcionar una célula huésped adecuada,
    b. Proporcionar una construcción genética que codifica para una ARC de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
    c. Introducir en dicha célula huésped adecuada dicha construcción genética,
    d. Expresar dicha construcción genética por dicha célula huésped adecuada.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además la purificación de la ARC a partir de la célula.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además la reconstitución de los fragmentos de la ARC traducidos en una célula T.

Figura 1:

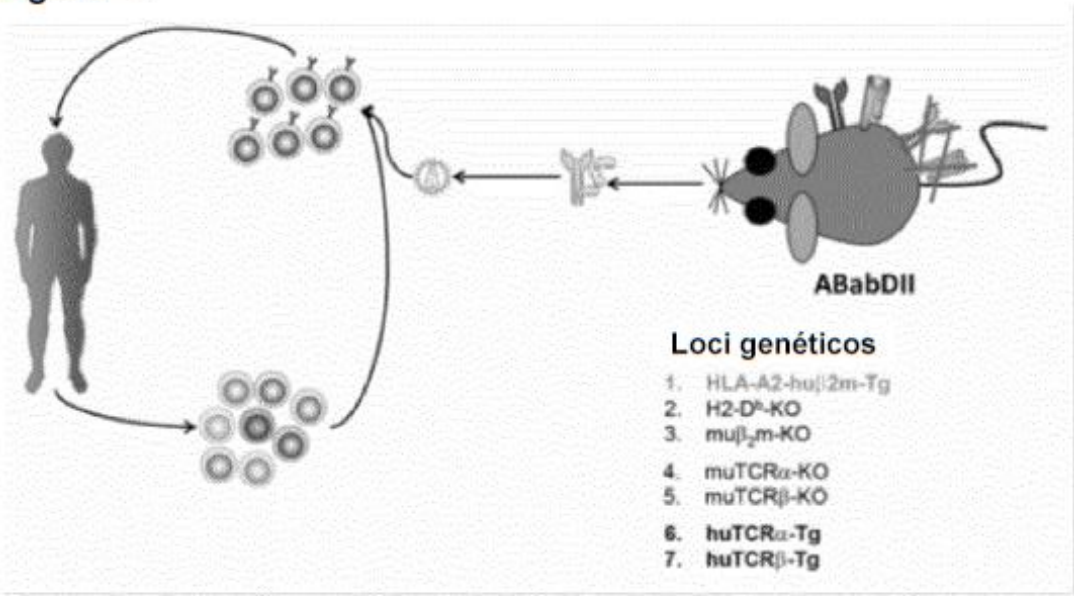


Figura 2:

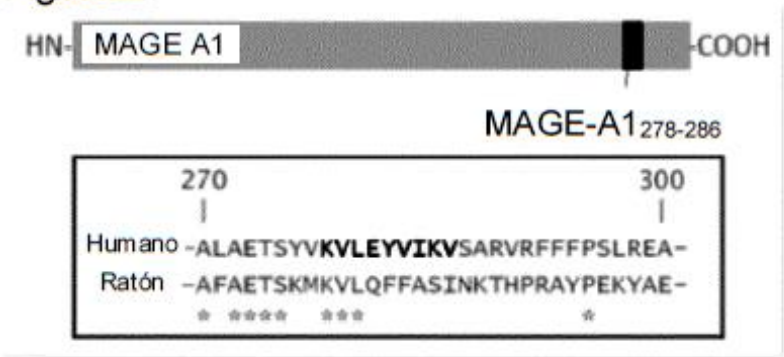


Figura 3:

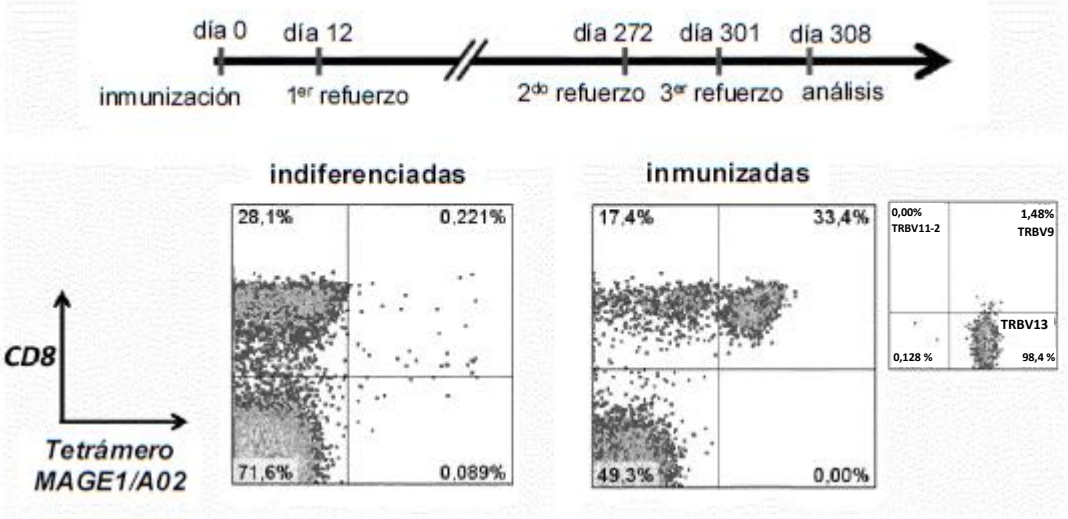


Figura 4:

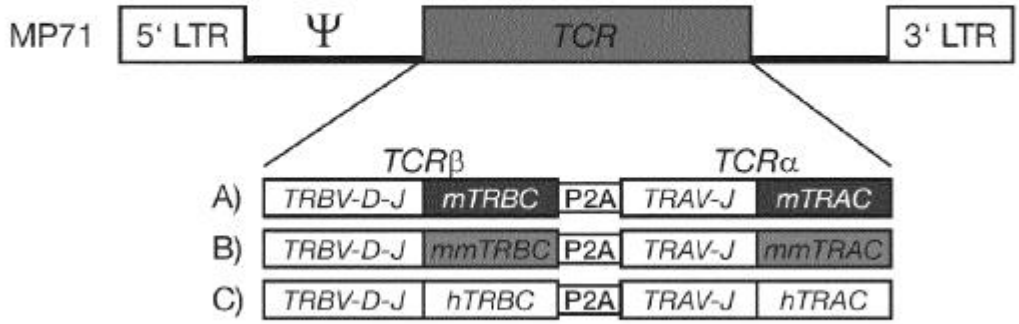


Figura 5:

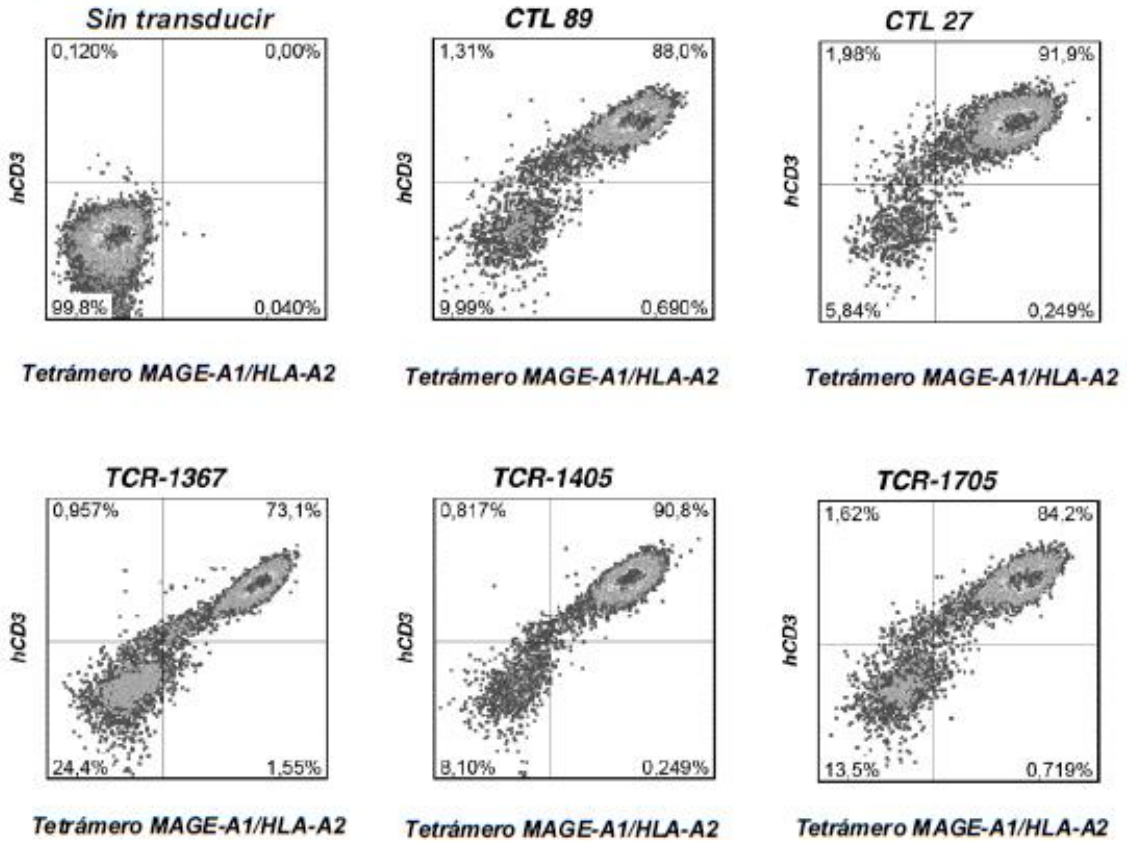

Sin transducir
0,120%
0,00%
99,8%
0,040%
hCD3
Tetrámero MAGE-A1/HLA-A2
CTL 89
1,31%
88,0%
9,99%
0,690%
hCD3
Tetrámero MAGE-A1/HLA-A2
CTL 27
1,98%
91,9%
5,84%
0,249%
hCD3
Tetrámero MAGE-A1/HLA-A2
TCR-1367
0,957%
73,1%
24,4%
1,55%
hCD3
Tetrámero MAGE-A1/HLA-A2
TCR-1405
0,817%
90,8%
8,10%
0,249%
hCD3
Tetrámero MAGE-A1/HLA-A2
TCR-1705
1,62%
84,2%
13,5%
0,719%
hCD3
Tetrámero MAGE-A1/HLA-A2

Figura 6:

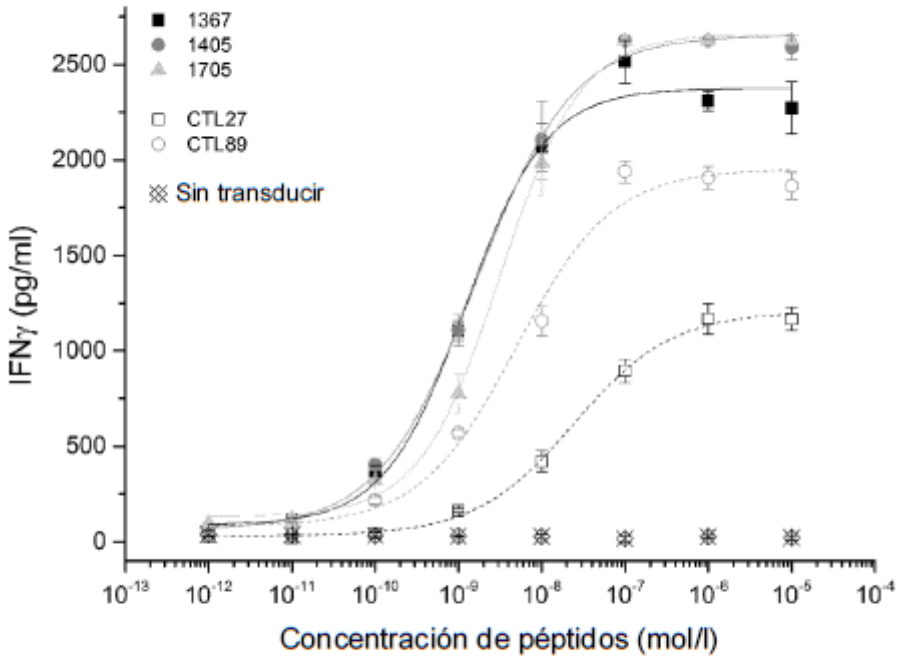


Figura 7:

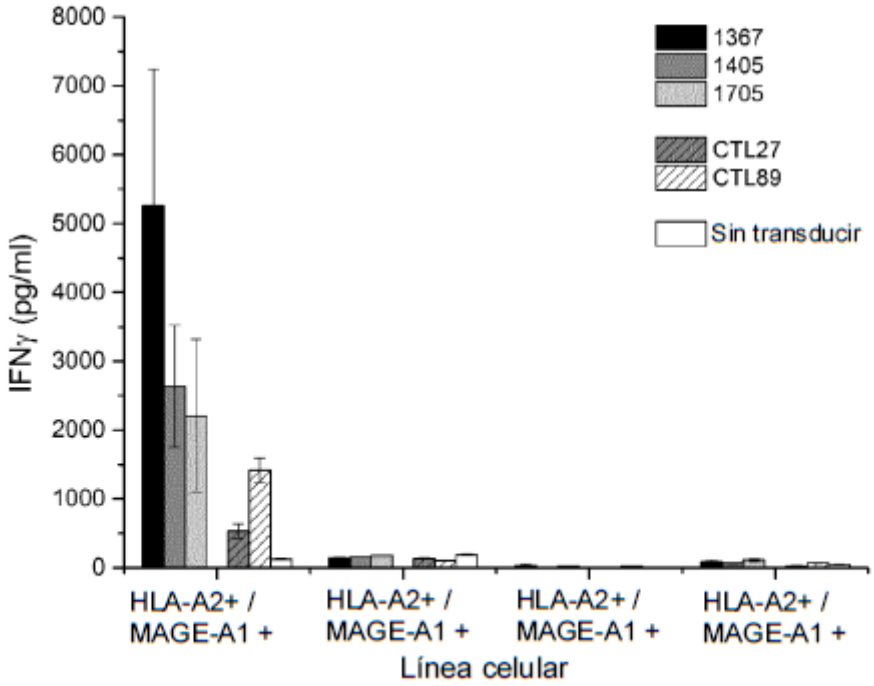


Figura 8:

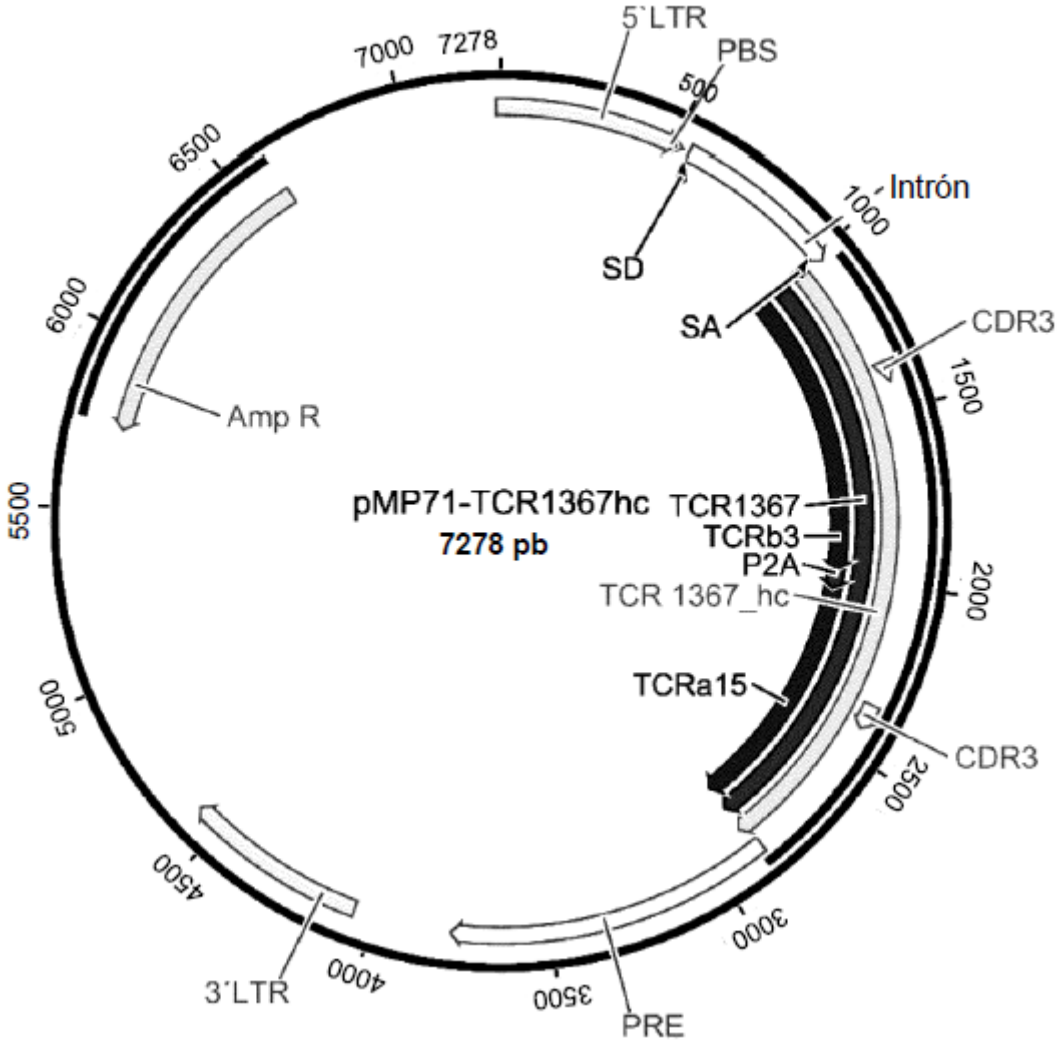

7000
7278
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
5´LTR
PBS
Intrón
SD
SA
CDR3
Amp R
pMP71-TCR1367hc
7278 pb
TCR1367
TCRb3
P2A
TCR 1367_hc
TCRa15
CDR3
3´LTR
PRE

Figura 9:

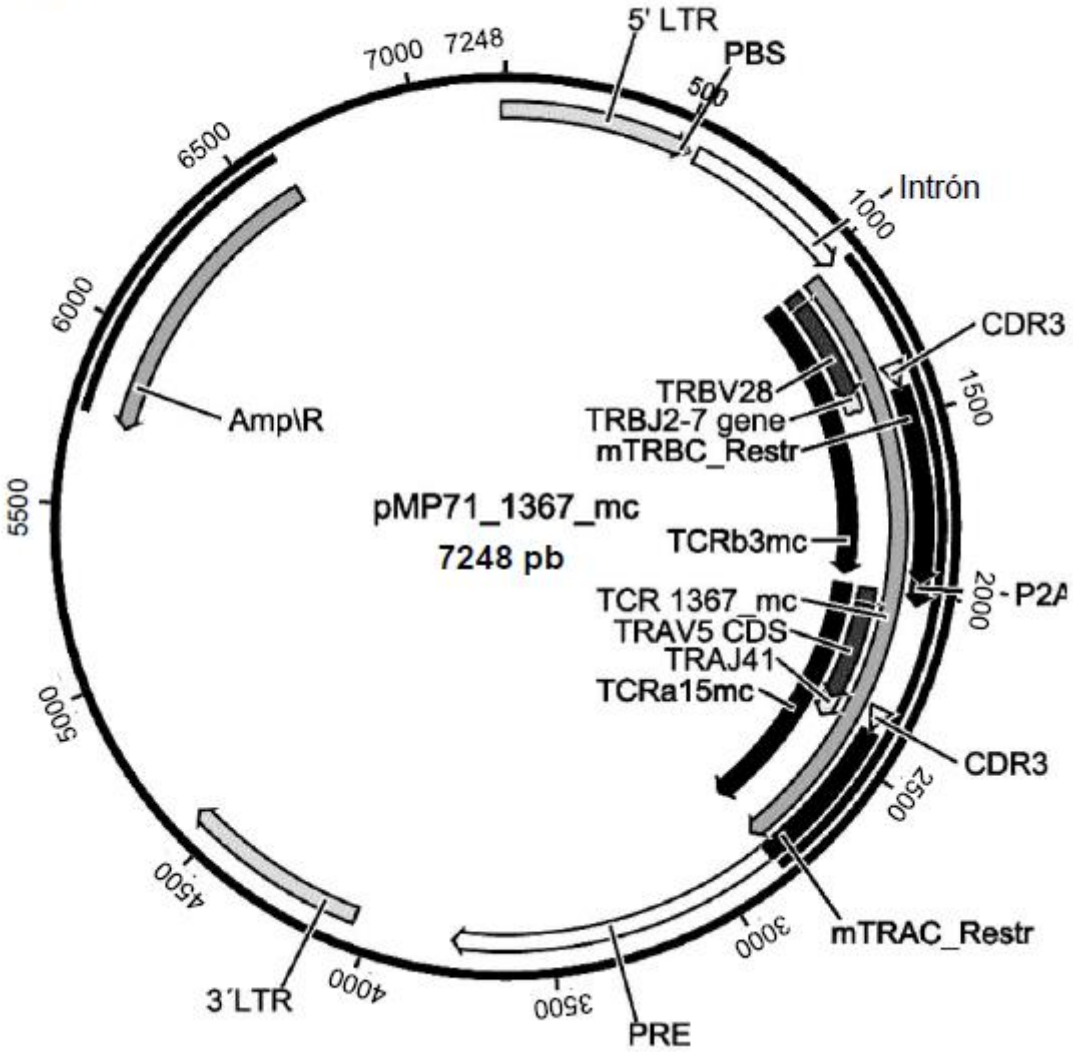

5' LTR
PBS
500
Intrón
1000
CDR3
1500
TRBV28
TRBJ2-7 gene
mTRBC_Restr
pMP71_1367_mc
7248 pb
TCRb3mc
2000
P2A
TCR 1367_mc
TRAV5 CDS
TRAJ41
TCRa15mc
CDR3
2500
mTRAC_Restr
3000
PRE
3500
4000
3´LTR
4500
5000
5500
Amp\R
6000
6500
7000
7248

Figura 10:

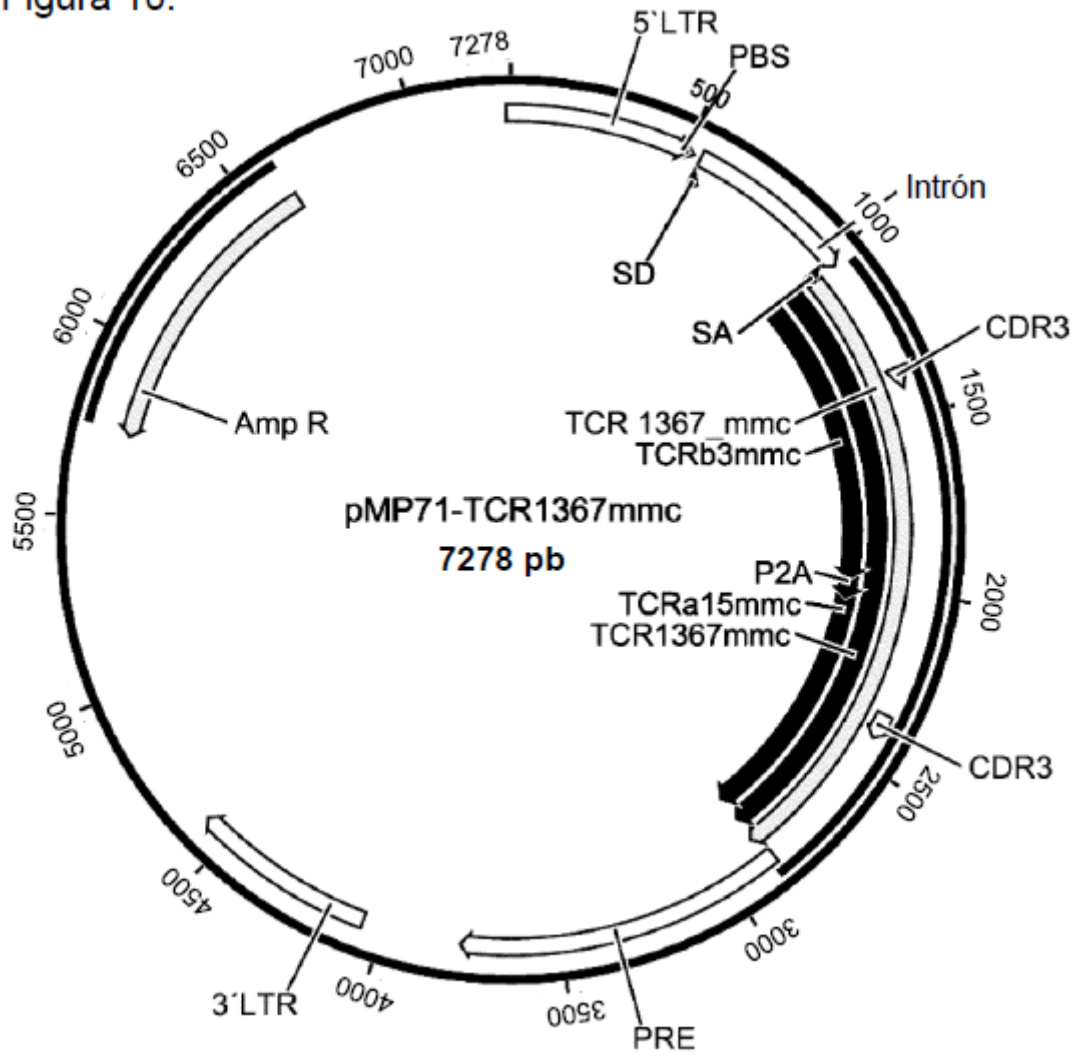

5`LTR
PBS
500
7000
7278
6500
Intrón
1000
SD
SA
CDR3
6000
1500
Amp R
TCR 1367_mmc
TCRb3mmc
5500
pMP71-TCR1367mmc
7278 pb
P2A
TCRa15mmc
TCR1367mmc
2000
5000
CDR3
2500
4500
3000
3´LTR
4000
3500
PRE

Figura 11:

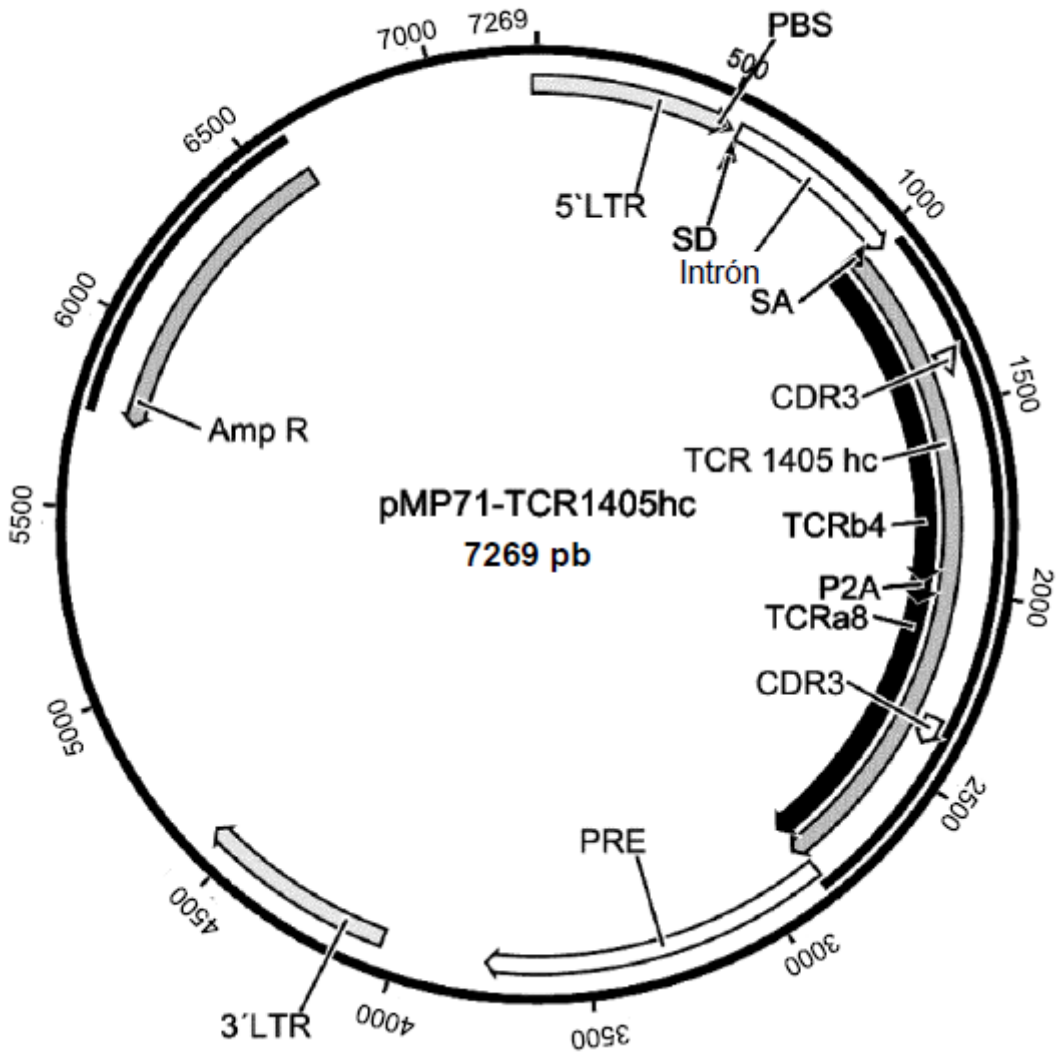

7000
7269
PBS
500
6500
5`LTR
1000
SD
Intrón
SA
6000
1500
CDR3
Amp R
TCR 1405 hc
5500
pMP71-TCR1405hc
7269 pb
TCRb4
P2A
2000
TCRa8
CDR3
5000
2500
PRE
4500
3000
3´LTR
4000
3500

Figura 12:

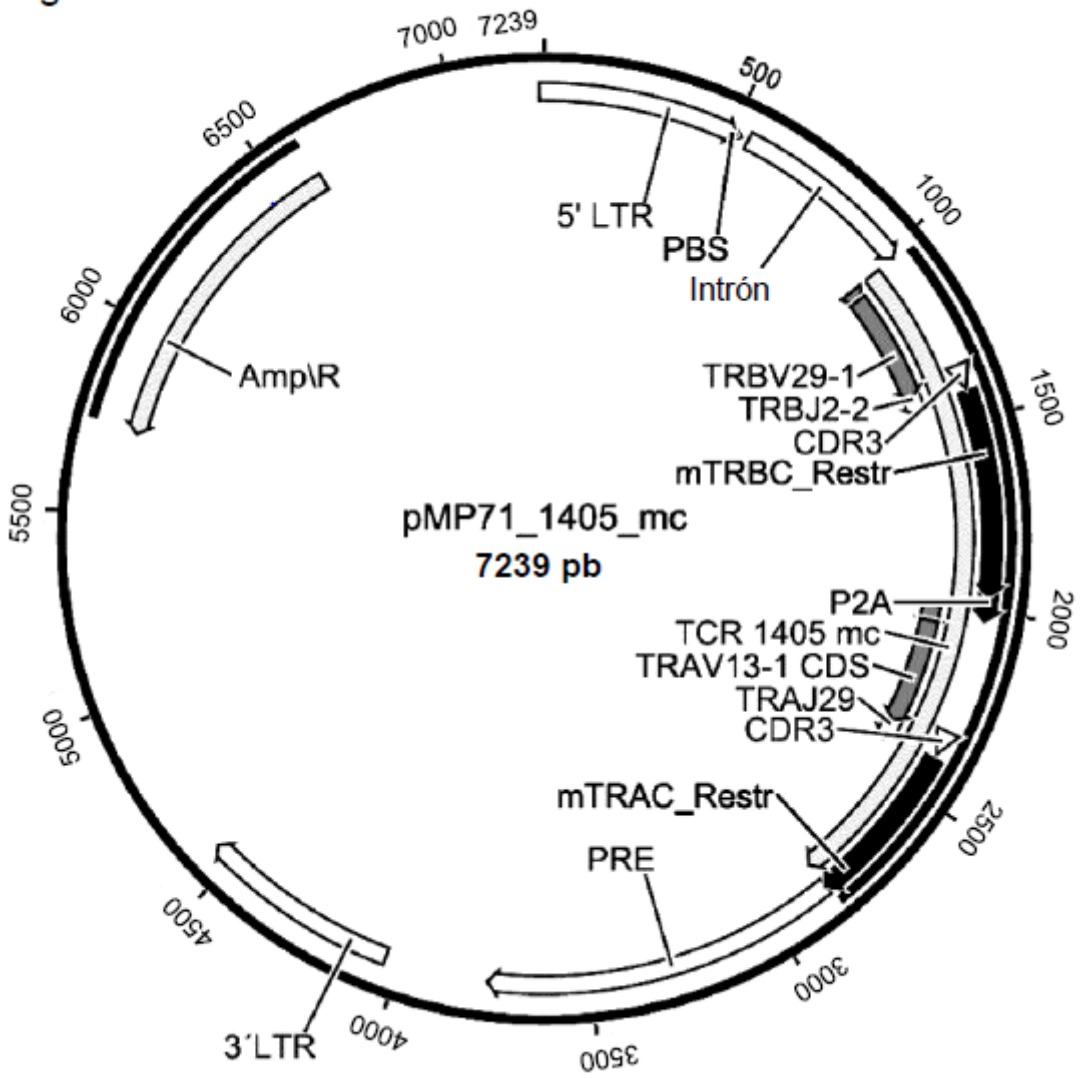

7000
7239
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
5500
6000
6500
5' LTR
PBS
Intrón
TRBV29-1
TRBJ2-2
CDR3
mTRBC_Restr
pMP71_1405_mc
7239 pb
P2A
TCR 1405 mc
TRAV13-1 CDS
TRAJ29
CDR3
mTRAC_Restr
PRE
3´LTR
Amp\R

Figura 13:

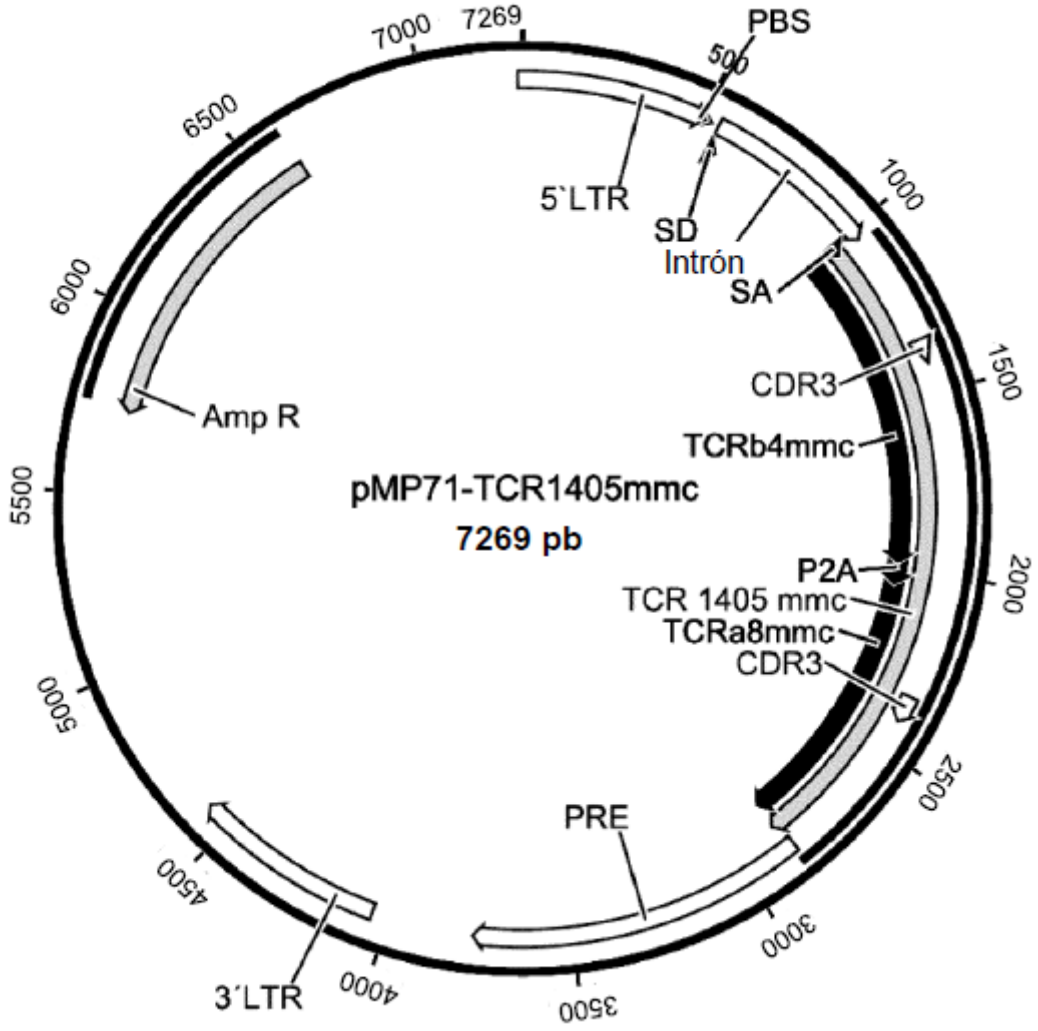

7000
7269
PBS
500
6500
1000
5`LTR
SD
Intrón
SA
6000
1500
CDR3
Amp R
TCRb4mmc
5500
pMP71-TCR1405mmc
7269 pb
P2A
2000
TCR 1405 mmc
TCRa8mmc
CDR3
5000
2500
PRE
4500
3000
3´LTR
4000
3500

Figura 14:

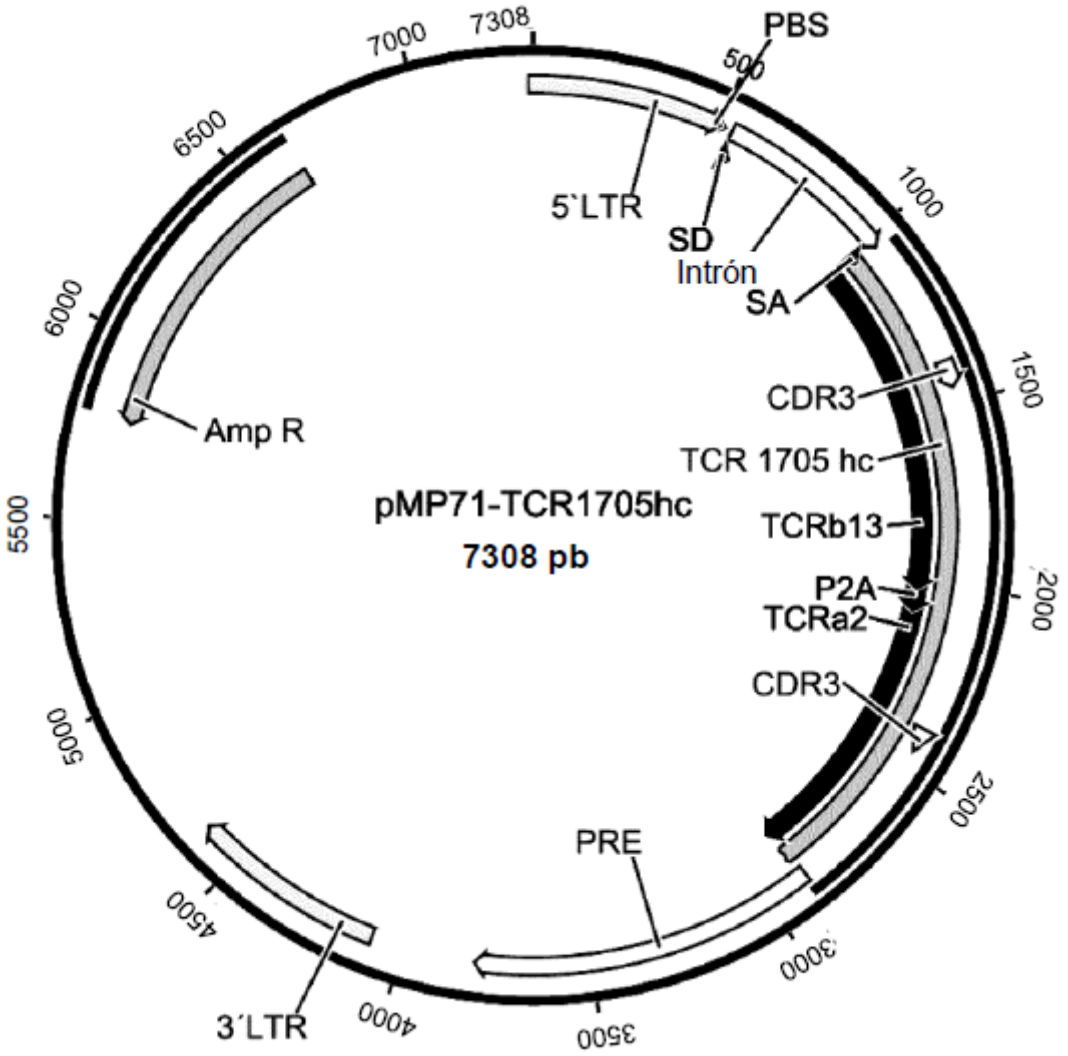

7308
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
PBS
5`LTR
SD
Intrón
SA
CDR3
TCR 1705 hc
TCRb13
P2A
TCRa2
CDR3
PRE
3´LTR
Amp R
pMP71-TCR1705hc
7308 pb

Figura 15:

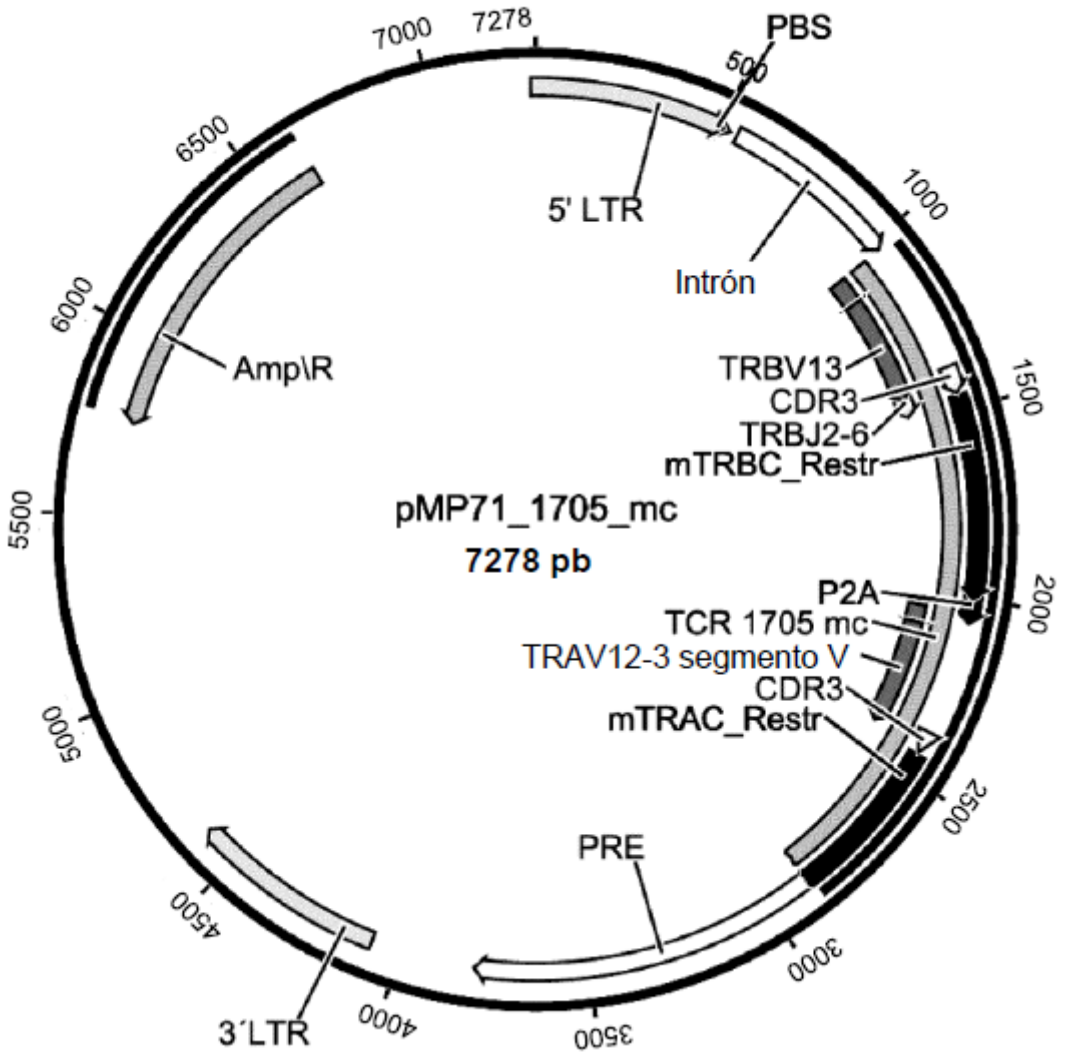

7000
7278
PBS
500
6500
5' LTR
1000
Intrón
6000
Amp\R
TRBV13
CDR3
TRBJ2-6
mTRBC_Restr
1500
5500
pMP71_1705_mc
7278 pb
P2A
TCR 1705 mc
TRAV12-3 segmento V
CDR3
mTRAC_Restr
2000
5000
2500
PRE
4500
3000
3´LTR
4000
3500

Figura 16:

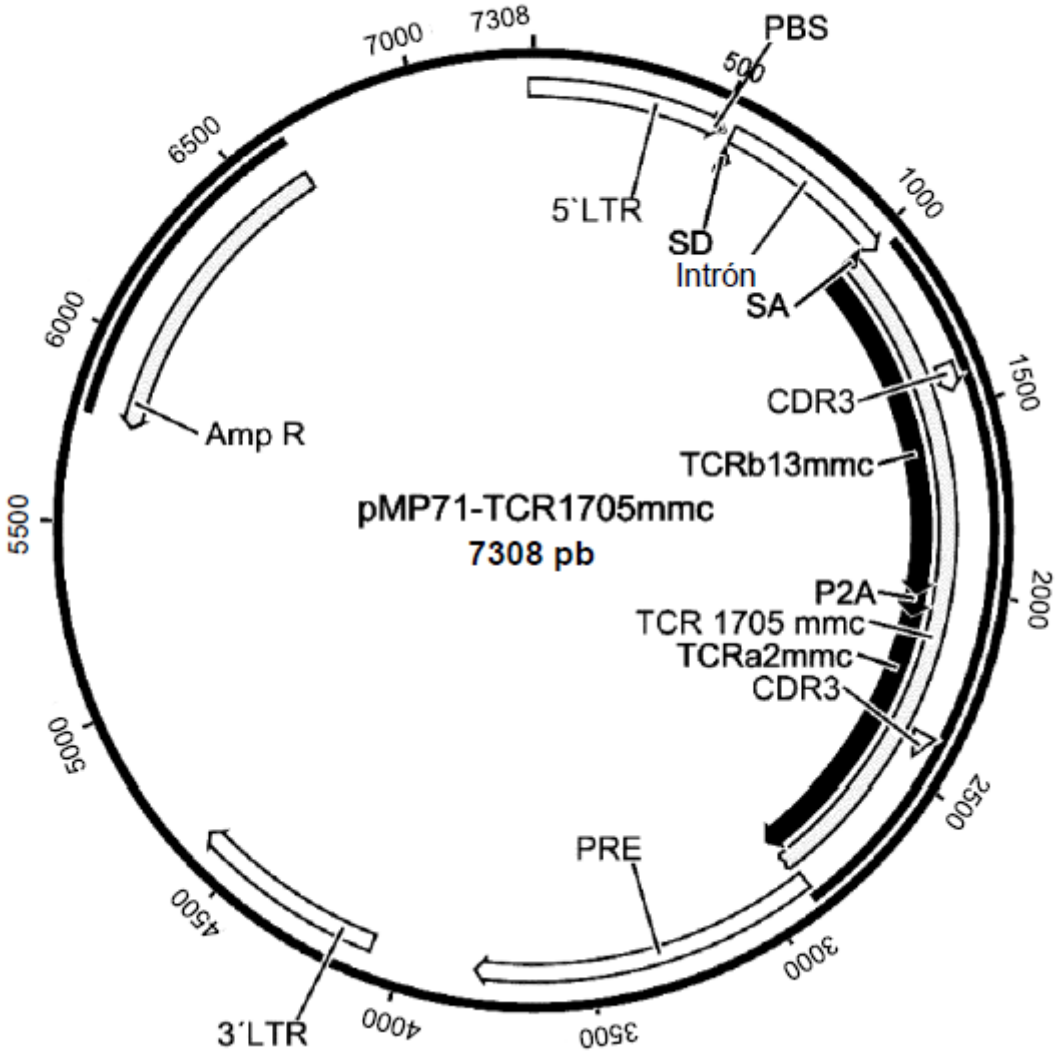

7000
7308
PBS
500
6500
1000
5`LTR
SD
Intrón
SA
6000
1500
CDR3
Amp R
TCRb13mmc
5500
pMP71-TCR1705mmc
7308 pb
2000
P2A
TCR 1705 mmc
TCRa2mmc
CDR3
5000
2500
PRE
4500
3000
3´LTR
4000
3500

Figura 17:

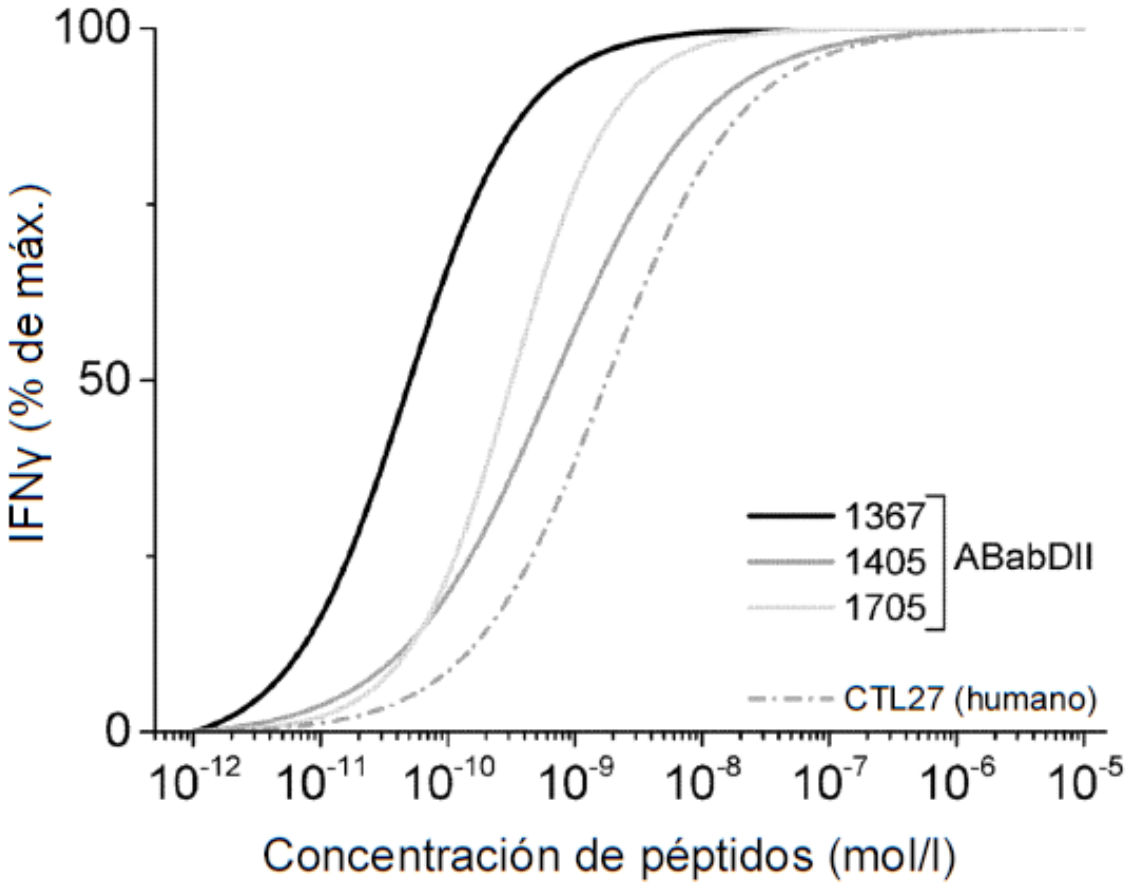

100
50
0
IFNγ (% de máx.)
1367
1405
1705
ABabDII
CTL27 (humano)
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
Concentración de péptidos (mol/l)

Figura 18:

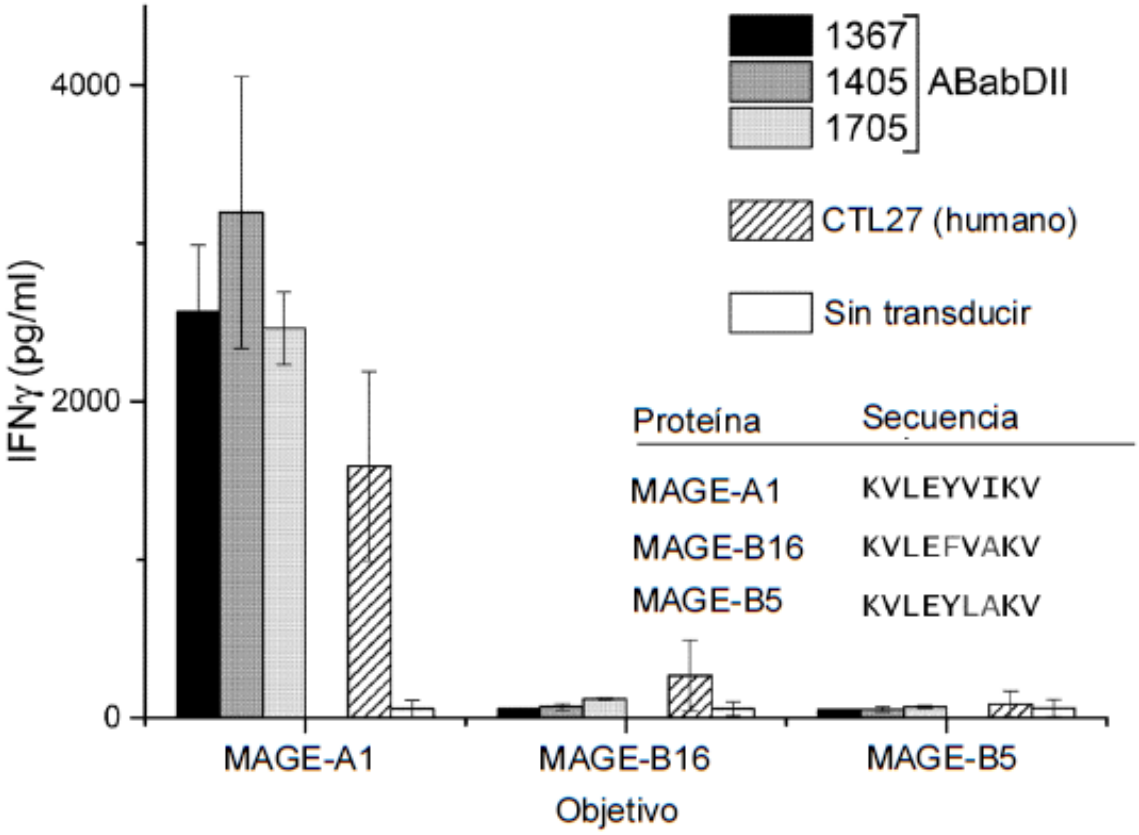
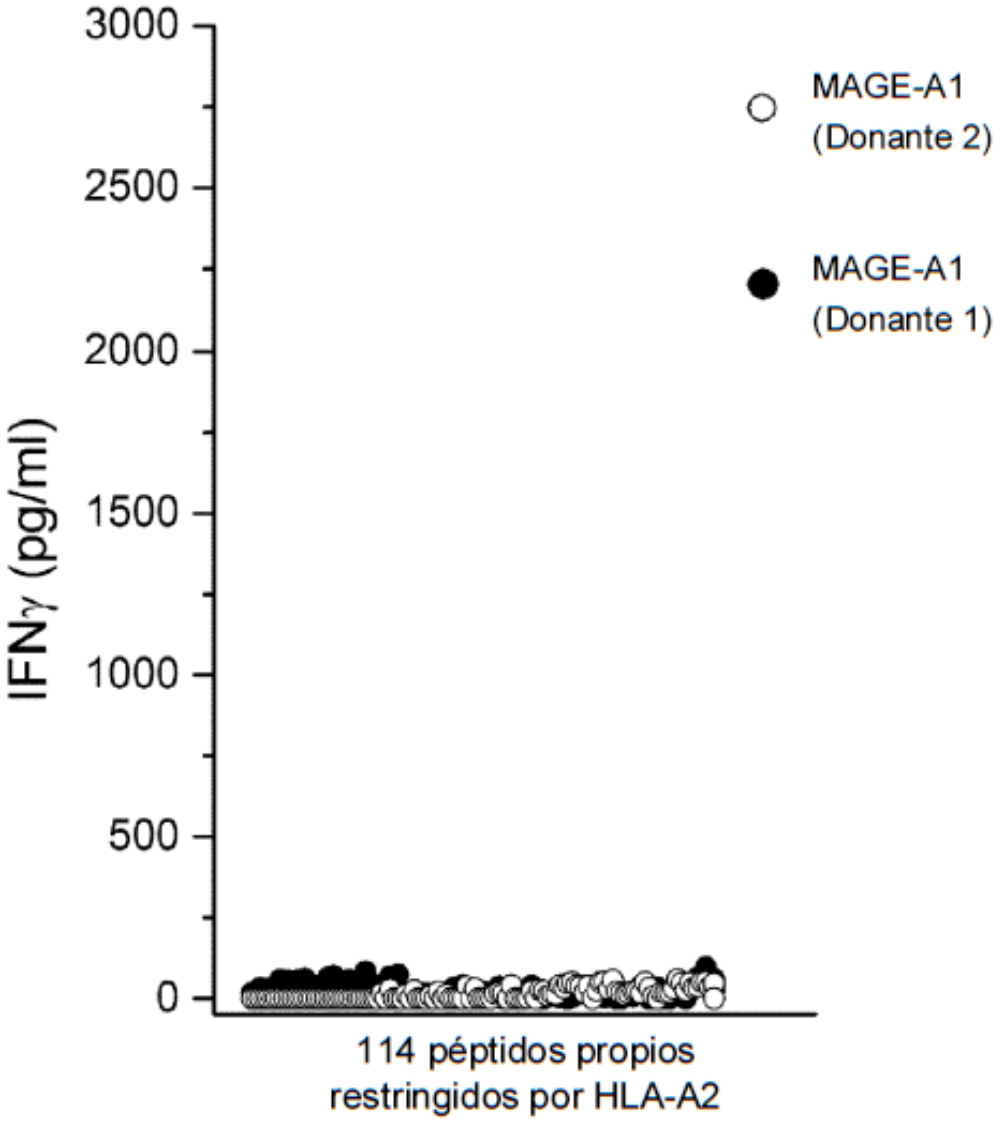

1367
1405
1705
ABabDII
CTL27 (humano)
Sin transducir
Proteína
Secuencia
MAGE-A1
KVLEYVIKV
MAGE-B16
KVLEFVAKV
MAGE-B5
KVLEYLAKV
IFNγ (pg/ml)
4000
2000
0
MAGE-A1
MAGE-B16
MAGE-B5
Objetivo

Figura 19:


3000
2500
2000
1500
1000
500
0
IFNγ (pg/ml)
MAGE-A1
(Donante 2)
MAGE-A1
(Donante 1)
114 péptidos propios
restringidos por HLA-A2