

权 利 要 求

1. 一种 T 细胞受体 (TCR)，其特征在于，所述 TCR 能够特异性结合 VVGAVGVGK-HLA A1101 复合物，所述 TCR 包含 TCR α 链可变域和 TCR β 链可变域，所述 TCR α 链可变域的 CDR3 的氨基酸序列为 ASLKGNNDMR (SEQ ID NO: 12)；
5 和/或所述 TCR β 链可变域的 CDR3 的氨基酸序列为 ASSSSRWEQQF (SEQ ID NO: 15)。
2. 如权利要求 1 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR α 链可变域的 3 个互补决定区 (CDR) 为：
 - 10 α CDR1- DRVSQS (SEQ ID NO: 10)
 - α CDR2- IYSNGD (SEQ ID NO: 11)
 - α CDR3- ASLKGNNDMR (SEQ ID NO: 12)；和/或
 - 所述 TCR β 链可变域的 3 个互补决定区为：
 - 15 β CDR1- SGHVS (SEQ ID NO: 13)
 - β CDR2- FQNEAQ (SEQ ID NO: 14)
 - β CDR3- ASSSSRWEQQF (SEQ ID NO: 15)。
3. 如权利要求 1 所述的 TCR，其特征在于，其包含 TCR α 链可变域和 TCR β 链可变域，所述 TCR α 链可变域为与 SEQ ID NO: 1 具有至少 90% 序列相同性的氨基酸序列；和/或所述 TCR β 链可变域为与 SEQ ID NO: 5 具有至少 90% 序列相同性的氨基酸序列。
20
4. 如权利要求 1 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 还能够特异性结合 VVGAVGVGK-HLA A1101 复合物。
5. 如权利要求 1 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 包含 α 链可变域氨基酸序列 SEQ ID NO: 1。
- 25 6. 如权利要求 1 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 包含 β 链可变域氨基酸序列 SEQ ID NO: 5。
7. 如权利要求 1 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 为 $\alpha\beta$ 异质二聚体，其包含 TCR α 链恒定区 TRAC*01 和 TCR β 链恒定区 TRBC1*01 或 TRBC2*01。
8. 如权利要求 7 中所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 的 α 链氨基酸序列为
30 SEQ ID NO: 3 和/或所述 TCR 的 β 链氨基酸序列为 SEQ ID NO: 7。
9. 如权利要求 1-6 中任一所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 是可溶的。
10. 如权利要求 9 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 为单链。
11. 如权利要求 10 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 是由 α 链可变域与 β 链可变域通过肽连接序列连接而成。
- 35 12. 如权利要求 11 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 在 α 链可变区氨基酸第 11、13、19、21、53、76、89、91、或第 94 位，和/或 α 链 J 基因短肽氨基酸倒数第

3 位、倒数第 5 位或倒数第 7 位中具有一个或多个突变；和/或所述 TCR 在 β 链可变区氨基酸第 11、13、19、21、53、76、89、91、或第 94 位，和/或 β 链 J 基因短肽氨基酸倒数第 2 位、倒数第 4 位或倒数第 6 位中具有一个或多个突变，其中氨基酸位置编号按 IMGT (国际免疫遗传学信息系统) 中列出的位置编号。

5 13. 如权利要求 12 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 的 α 链可变域氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 32 和/或所述 TCR 的 β 链可变域氨基酸序列包含 SEQ ID NO: 34。

14. 如权利要求 13 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 的氨基酸序列为 SEQ ID NO: 30。

10 15. 如权利要求 9 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 包括(a) 除跨膜结构域以外的全部或部分 TCR α 链；以及(b) 除跨膜结构域以外的全部或部分 TCR β 链；

并且(a)和(b)各自包含功能性可变结构域,或者包含功能性可变结构域，还包含所述 TCR 链恒定结构域的至少一部分。

16. 如权利要求 15 所述的 TCR，其特征在于，半胱氨酸残基在所述 TCR 的 α 和 β 链恒定域之间形成人工二硫键。

15 17. 如权利要求 16 所述的 TCR，其特征在于，在所述 TCR 中形成人工二硫键的半胱氨酸残基取代了选自下列的一组或多组位点：

TRAC*01 外显子 1 的 Thr48 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Ser57；

TRAC*01 外显子 1 的 Thr45 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Ser77；

TRAC*01 外显子 1 的 Tyr10 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Ser17；

20 TRAC*01 外显子 1 的 Thr45 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Asp59；

TRAC*01 外显子 1 的 Ser15 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Glu15；

TRAC*01 外显子 1 的 Arg53 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Ser54；

TRAC*01 外显子 1 的 Pro89 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Ala19；和 TRAC*01 外显子 1 的 Tyr10 和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的 Glu20。

25 18. 如权利要求 17 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 的 α 链氨基酸序列为 SEQ ID NO:26 和/或所述 TCR 的 β 链氨基酸序列为 SEQ ID NO:28。

19. 如权利要求 15 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 的 α 链可变区与 β 链恒定区之间含有人工链间二硫键。

30 20. 如权利要求 19 所述的 TCR，其特征在于，在所述 TCR 中形成人工链间二硫键的半胱氨酸残基取代了选自下列的一组或多组位点：

TRAV 的第 46 位氨基酸和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的第 60 位氨基酸；

TRAV 的第 47 位氨基酸和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的第 61 位氨基酸；

或 TRAV 的第 46 位氨基酸和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的第 61 位氨基酸；或 TRAV 的第 47 位氨基酸和 TRBC1*01 或 TRBC2*01 外显子 1 的第 60 位氨基酸。

35 21. 如权利要求 19 或 20 所述的 TCR，其特征在于，所述 TCR 包含 α 链可变域和 β 链可变域以及除跨膜结构域以外的全部或部分 β 链恒定域，但其不包含 α 链恒定

域, 所述 TCR 的 α 链可变域与 β 链形成异质二聚体。

22. 如权利要求 1 所述的 TCR, 其特征在于, 所述 TCR 的 α 链和/或 β 链的 C-或 N-末端结合有偶联物。

23. 如权利要求 22 所述的 T 细胞受体, 其特征在于, 与所述 T 细胞受体结合的偶联物为可检测标记物、治疗剂、PK 修饰部分或任何这些物质的组合; 优选地, 所述治疗剂为抗-CD3 抗体。

24. 一种多价 TCR 复合物, 其特征在于, 包含至少两个 TCR 分子, 并且其中的至少一个 TCR 分子为上述权利要求中任一项所述的 TCR。

25. 一种核酸分子, 其特征在于, 所述核酸分子包含编码上述任一权利要求所述的 TCR 分子的核酸序列或其互补序列。

26. 如权利要求 25 所述的核酸分子, 其特征在于, 其包含编码 TCR α 链可变域的核苷酸序列 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 33。

27. 如权利要求 25 或 26 所述的核酸分子, 其特征在于, 其包含编码 TCR β 链可变域的核苷酸序列 SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 35。

28. 如权利要求 25 所述的核酸分子, 其特征在于, 其包含编码 TCR α 链的核苷酸序列 SEQ ID NO: 4 和/或包含编码 TCR β 链的核苷酸序列 SEQ ID NO: 8。

29. 一种载体, 其特征在于, 所述的载体含有权利要求 25-28 中任一所述的核酸分子; 优选地, 所述的载体为病毒载体; 更优选地, 所述的载体为慢病毒载体。

30. 一种分离的宿主细胞, 其特征在于, 所述的宿主细胞中含有权利要求 29 中所述的载体或染色体中整合有外源的权利要求 25-28 中任一所述的核酸分子。

31. 一种细胞, 其特征在于, 所述细胞中转导有权利要求 25-28 中任一所述的核酸分子或权利要求 29 中所述载体; 优选地, 所述细胞为 T 细胞或干细胞。

32. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述组合物含有药学上可接受的载体以及权利要求 1-23 中任一项所述的 TCR、权利要求 24 中所述的 TCR 复合物、或权利要求 31 中所述的细胞。

33. 权利要求 1-23 中任一项所述的 T 细胞受体、或权利要求 24 中所述的 TCR 复合物或权利要求 31 中所述的细胞的用途, 其特征在于, 用于制备治疗肿瘤或自身免疫疾病的药物。

34. 权利要求 1-23 中任一项所述的 T 细胞受体、或权利要求 24 中所述的 TCR 复合物或权利要求 31 中所述的细胞用作治疗肿瘤或自身免疫疾病的药物。

35. 一种治疗疾病的方法, 其特征在于, 包括给需要治疗的对象施用适量的权利要求 1-23 中任一所述的 TCR、权利要求 24 中所述 TCR 复合物、权利要求 31 中所述的细胞或权利要求 32 中所述的药物组合物;

优选地, 所述的疾病为肿瘤, 更优选地所述肿瘤为肺癌、结直肠癌、胰腺癌或胃癌。