



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3642224 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 14/725 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.07.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.22
(86)	European Application Nr.	18738201.5
(86)	European Filing Date	2018.06.19
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.29
(30)	Priority	2017.06.20, GB, 201709866
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
(73)	Proprietor	Immunocore Limited, 92 Park Drive Milton Park, Abingdon, Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia
(72)	Inventor	ADDIS, Philip William, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia BEDKE, Nicole Joy, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia BOUARD, Lucie, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia HARPER, Stephen, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia LIDDY, Nathaniel, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia MAHON, Tara, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia O'DWYER, Ronan Pádraic, c/o Immunocore Limited 101 Park Drive Milton Park, Abingdon Oxfordshire OX14 4RY, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, C. J. Hambros plass 2, 0164 OSLO, Norge

(54) Title **T CELL RECEPTORS**

(56) References
Cited:

WO-A2-2016/142783
WO-A1-2011/001152
NATHANIEL LIDDY ET AL: "Monoclonal TCR-redirected tumor cell killing", NATURE MEDICINE, vol. 18, no. 6, 6 May 2012 (2012-05-06), pages 980-987, XP055241791, New York ISSN: 1078-8956, DOI: 10.1038/nm.2764
AARON Y. CHANG ET AL: "A therapeutic T cell receptor mimic antibody targets tumor-associated PRAME peptide/HLA-I antigens", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 127, no. 7, 19 June 2017 (2017-06-19), pages 2705-2718, XP055498923, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI92335
BO LI ET AL: "Landscape of tumor-infiltrating T cell repertoire of human cancers", NATURE GENETICS., vol. 48, no. 7, 1 July 2016 (2016-07-01), pages 725-732, XP055453756, NEW YORK, US ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/ng.3581

AMIR A L ET AL: "PRAME-specific Allo-HLA-restricted T cells with potent antitumor reactivity useful for therapeutic T-cell receptor gene transfer", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 17, no. 17, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 5615-5625, XP002760143, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1066 [retrieved on 2011-07-19]

C. QUINTARELLI ET AL: "High-avidity cytotoxic T lymphocytes specific for a new PRAME-derived peptide can target leukemic and leukemic-precursor cells", BLOOD, vol. 117, no. 12, 28 January 2011 (2011-01-28), pages 3353-3362, XP055498929, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2010-08-300376

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. T-cellereseptor (TCR) som har egenskapen å binde seg til et SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 1) HLA-A*02-kompleks og omfattende et TCR-alfakjedevariabelt domene og et TCR-betakjedevariabelt domene som hver omfatter FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 der FR er en rammeverkregion og CDR er en komplementaritetsbestemmende region, hvori

(a) alfakjede-CDR-ene har de følgende sekvensene:

CDR1 - TISGTDY (SEQ ID NO: 39)

CDR2 - GLTSN (SEQ ID NO: 40)

CDR3 - CILILGHSGAGSYQLTF (SEQ ID NO: 41)

med én eller flere mutasjoner deri, hvori den ene eller flere mutasjonene er valgt fra (med referanse til nummereringen av SEQ ID NO: 2):

Villtype	Mutasjon
G96 (CDR3)	R
A97 (CDR3)	L
S99 (CDR3)	N
Q101 (CDR3)	I
L102 (CDR3)	A

og

(b) betakjede-CDR-ene har de følgende sekvensene:

CDR1 - LNHDA (SEQ ID NO: 42)

CDR2 - SQIVNDF (SEQ ID NO: 43)

CDR3 - CASSPWTSQSREQYF (SEQ ID NO: 44)

med én eller flere mutasjoner deri, hvori den ene eller flere mutasjonene er valgt fra (med referanse til nummereringen av SEQ ID NO: 2):

Villtype	Mutasjon
V52 (CDR2)	M
N53 (CDR2)	G
F55 (CDR2)	E
P95 (CDR3)	W
S98 (CDR3)	G
S100 (CDR3)	A
R101 (CDR3)	SorA

Villtype	Mutasjon
E102 (CDR3)	P
Q103 (CDR3)	I
Y104 (CDR3)	SorR

2. TCR-en ifølge krav 1, hvori rammeverkregionene til det alfakjedevariable domenet omfatter de følgende sekvensene:

FR1 - aminosyrene 1–25 ifølge SEQ ID NO: 2

FR2 - aminosyrene 33–49 ifølge SEQ ID NO: 2

FR3 - aminosyrene 55–87 ifølge SEQ ID NO: 2

FR4 - aminosyrene 105–114 ifølge SEQ ID NO: 2

eller respektive sekvenser som har minst 90 % identitet med sekvensene, og/eller rammeverkregionene til det betakjedevariable domenet omfatter de følgende sekvensene:

FR1 - aminosyrene 1–26 ifølge SEQ ID NO: 3

FR2 - aminosyrene 32–48 ifølge SEQ ID NO: 3

FR3 - aminosyrene 56–90 ifølge SEQ ID NO: 3

FR4 - aminosyrene 106–114 ifølge SEQ ID NO: 3

eller respektive sekvenser som har minst 90 % identitet med sekvensene.

3. TCR-en ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det er én, to, tre, fire eller fem mutasjoner i alfakjede-CDR-ene og disse én, to, tre, fire eller fem mutasjonene er valgt fra (med referanse til nummereringen av SEQ ID NO: 2):

Villtype	Mutasjon
G96 (CDR3)	R
A97 (CDR3)	L
S99 (CDR3)	N
Q101 (CDR3)	I
L102 (CDR3)	A

eventuelt hvori alfakjede-CDR-ene har én av de følgende gruppene av mutasjoner (med referanse til nummereringen av SEQ ID NO: 2):

1	G96R		S99N	Q101I	L102A
2	G96R	A97L	S99N	Q101I	L102A
3	G96R	A97L	S99N		L102A

eventuelt hvori alfakjeden CDR3 har en sekvens valgt fra:

CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)
CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)
CILILGHSRLGNYQATF (SEQ ID NO: 47)

4. TCR-en ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det er én, to, tre, fire, fem, seks, syv, åtte, ni eller ti mutasjoner i betakjede-CDR-ene og disse er én, to, tre, fire, fem, seks, syv, åtte, ni eller ti mutasjoner er valgt fra (med referanse til nummereringen av SEQ ID NO: 3):

Villtype	Mutasjon
V52 (CDR2)	M
N53 (CDR2)	G
F55 (CDR2)	E
P95 (CDR3)	W
S98 (CDR3)	G
S100 (CDR3)	A
R101 (CDR3)	SorA
E102 (CDR3)	P
Q103 (CDR3)	I
Y104 (CDR3)	S eller R

eventuelt hvori betakjede-CDR-ene har én av de følgende gruppene av mutasjoner (med referanse til nummereringen av SEQ ID NO: 3):

1	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G	S100A	R101S	E102P	Q103I	Y104S
2	V52M	N53G	F55E	P95W		S100A	R101S	E102P	Q103I	Y104S
3	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G		R101A	E102P	Q103I	Y104R
4	V52M		F55E	P95W	S98G		R101A	E102P	Q103I	Y104R
5	V52M	N53G	F55E	P95W			R101A	E102P	Q103I	Y104R
6	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G		R101A		Q103I	Y104R
7	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G		R101A	E102P	Q103I	
8	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G	S100A	R101A	E102P	Q103I	Y104S
9	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G	S100A	R101S	E102P	Q103I	Y104R

10	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G	S100A	R101A	E102P	Q103I	Y104R
11	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G	S100A	R101S		Q103I	Y104S
12	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G		R101A	E102P	Q103I	Y104S
13	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G		R101S	E102P	Q103I	Y104S
14		N53G	F55E	P95W	S98G		R101A	E102P	Q103I	Y104R
15	V52M	N53G	F55E		S98G		R101A	E102P	Q103I	Y104R
16	V52M	N53G	F55E	P95W	S98G		R101S	E102P	Q103I	Y104R

eventuelt hvori betakjeden CDR2 har en sekvens valgt fra:

SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)

SQIMNDE (SEQ ID NO: 49)

SQIVGDE (SEQ ID NO: 50)

eventuelt hvori betakjeden CDR3 har en sekvens valgt fra:

CASSWWTGGASPISF (SEQ ID NO: 51)

CASSWWTSGASPISF (SEQ ID NO: 52)

CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)

CASSWWTSGSAPIRF (SEQ ID NO: 54)

CASSWWTGGS AEIRF (SEQ ID NO: 55)

CASSWWTGGS APIYF (SEQ ID NO: 56)

CASSWWTGGAAPISF (SEQ ID NO: 57)

CASSWWTGGASPIRF (SEQ ID NO: 58)

CASSWWTGGAAPIRF (SEQ ID NO: 59)

CASSWWTGGASEISF (SEQ ID NO: 60)

CASSWWTGGSAPISF (SEQ ID NO: 61)

CASSWWTGGSSPISF (SEQ ID NO: 62)

CASSPWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 63)

CASSWWTGGSSPIRF (SEQ ID NO: 64)

eventuelt hvori de respektive betakjede-CDR2- og CDR3-ene er som følger:

1	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASPISF (SEQ ID NO: 51)
2	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTSGASPISF (SEQ ID NO: 52)

3	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
4	SQIMNDE (SEQ ID NO: 49)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
5	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTSGSAPIRF (SEQ ID NO: 54)
6	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAEIRF (SEQ ID NO: 55)
7	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPIYF (SEQ ID NO: 56)
8	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGAAPISF (SEQ ID NO: 57)
9	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASPIRF (SEQ ID NO: 58)
10	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGAAPIRF (SEQ ID NO: 59)
11	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASEISF (SEQ ID NO: 60)
12	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPISF (SEQ ID NO: 61)
13	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSSPISF (SEQ ID NO: 62)
14	SQIVGDE (SEQ ID NO: 50)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
15	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSPWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 63)
16	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSSPIRF (SEQ ID NO: 64)

5. TCR-en ifølge et hvilket som helst foregående krav, som har én av de følgende kombinasjonene av alfakjede- og betakjede-CDR-ene:

Alfa				Beta		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
1	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASPISF (SEQ ID NO: 51)
2	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASEISF (SEQ ID NO: 60)
3	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASPIRF (SEQ ID NO: 58)

	Alfa			Beta		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
4	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPISF (SEQ ID NO: 61)
5	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTSGASPISF (SEQ ID NO: 52)
6	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRAGNYIATF (SEQ ID NO: 45)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSSPISF (SEQ ID NO: 62)
7	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
8	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYQAT F (SEQ ID NO: 47)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
9	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIVGDE (SEQ ID NO: 50)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
10	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMNDE (SEQ ID NO: 49)	CASSWWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 53)
11	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSPWTGGSAPIRF (SEQ ID NO: 63)

	Alfa			Beta		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
12	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTSGSAPIRF (SEQ ID NO: 54)
13	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAEIRF (SEQ ID NO: 55)
14	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPIYF (SEQ ID NO: 56)
15	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSSPISF (SEQ ID NO: 62)
16	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGAAPISF (SEQ ID NO: 57)
17	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGASPIRF (SEQ ID NO: 58)
18	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSAPISF (SEQ ID NO: 61)
19	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGSSPIRF (SEQ ID NO: 64)

	Alfa			Beta		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
20	TISGTDY (SEQ ID NO: 39)	GLTSN (SEQ ID NO: 40)	CILILGHSRLGNYIATF (SEQ ID NO: 46)	LNHDA (SEQ ID NO: 42)	SQIMGDE (SEQ ID NO: 48)	CASSWWTGGAAPIRF (SEQ ID NO: 59)

6. TCR-en ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den alfakjedevariable regionen FR1 har en G-rest i posisjon -1 ved anvendelse av nummereringen av SEQ ID NO: 2.

7. TCR ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det alfakjedevariable domenet omfatter en hvilken som helst av aminosyresekvensene til SEQ ID NO: 6–8 og det betakjedevariable domenet omfatter en hvilken som helst av aminosyresekvensene til SEQ ID NO: 9–24.

8. TCR ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det alfakjedevariable domenet og det betakjedevariable domenet er valgt fra aminosyresekvensene til:

Alfakjedevariabelt domene	Betakjedevariabelt domene
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 17
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 10
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 11
SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 11
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 12
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 15

Alfakjedevariabelt domene	Betakjedevariabelt domene
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 16
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 17
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 18

9. TCR ifølge et hvilket som helst foregående krav, som er en alfa-beta-heterodimer, som har en alfakjede-TRAC-konstant domenesekvens og en betakjede TRBC1- eller TRBC2-konstant domenesekvens, eventuelt hvori de alfa- og betakjedekonstante domenesekvensene er modifisert ved trunkering eller substitusjon for å slette en naturlig disulfidbinding mellom Cys4 av ekson 2 av TRAC og Cys2 i ekson 2 av TRBC1 eller TRBC2, videre eventuelt hvori de alfa- og/eller betakjedekonstante domenesekvensen(e) er modifisert ved substitusjon av cysteinrester for Thr 48 av TRAC og Ser 57 av TRBC1 eller TRBC2, cysteinene danner en ikke-naturlig disulfidbinding mellom de alfa- og betakonstante domenene til TCR-en.

10. TCR ifølge et hvilket som helst foregående krav, som er i enkeltkjedeformat av typen Va-L-V β , V β -L-Va, Va-Ca-L-V β , Va-L-V β -C β , hvori Va og V β er henholdsvis TCR α - og β -variable regioner, Ca og C β er henholdsvis TCR α - og β -konstante regioner, og L er en bindeleddsekvens.

11. TCR ifølge et hvilket som helst foregående krav assosiert med en detekterbar markør, et terapeutisk middel eller en PK-modifiserende del, eventuelt hvori et anti-CD3-antistoff er kovalent koblet til C- eller N-enden til alfa- eller betakjeden til TCR-en, eventuelt via en bindeleddsekvens som eventuelt er valgt fra gruppen som består av GGGGS (SEQ ID NO: 31), GGGSG (SEQ ID NO: 32), GGSGG (SEQ ID NO: 33), GSGGG (SEQ ID NO: 34), GSGGGP (SEQ ID NO: 35), GGEPS (SEQ ID NO: 36), GGEGGGP (SEQ ID NO: 37) og GGEGGGSEGGGS (SEQ ID NO: 38).

12. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl hvori det alfakjedevariable domenet omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 6–8 og det betakjedevariable domenet omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 9–24, og hvori anti-CD3-antistoffet er kovalent koblet til N-terminalen eller C-terminalen av TCR-betakjeden via en bindeleddsekvens valgt fra SEQ ID NO: 31–38.

13. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge krav 12, hvori TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet omfatter

en alfakjedeaminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 25, 27 eller 29 eller en alfakjedeaminosyresekvens som har minst 90 % identitet, slik som 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identitet, med aminosyresekvensene som fremsatt i SEQ ID NO: 25, 27 og 29, og en betakjedeaminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 26, 28 eller 30 eller en betakjedeaminosyresekvens som har minst 90 % identitet, slik som 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % eller 100 % identitet, med aminosyresekvensene som fremsatt i SEQ ID NO: 26, 28 og 29.

14. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge krav 12, hvori TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet omfatter en alfakjedeaminosyresekvens som tilsvare SEQ ID NO: 25 og betakjedeaminosyresekvens som tilsvare SEQ ID NO: 26.

15. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge krav 12, hvori TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet omfatter en alfakjedeaminosyresekvens som tilsvare SEQ ID NO: 27 og betakjedeaminosyresekvens som tilsvare SEQ ID NO: 28.

16. TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet ifølge krav 12, hvori TCR-anti-CD3-fusjonsmolekylet omfatter en alfakjedeaminosyresekvens som tilsvare SEQ ID NO: 29 og betakjedeaminosyresekvens som tilsvare SEQ ID NO: 30.

17. Nukleinsyre som koder for en TCR-alfakjede og/eller en TCR-betakjede ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene.

18. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 17.

19. Celle som huser

(a) en ekspresjonsvektor ifølge krav 18 som koder for TCR-alfa- og betakjedene ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, i en enkelt åpen leseramme, eller to distinkte åpne leserammer; eller

(b) en første ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyre som koder for alfakjeden til en TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, og en andre ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyre som koder for betakjeden til en TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11.

20. Ikke-naturlig forekommende og/eller rensset og/eller konstruert celle, spesielt en T-celle, som presenterer en TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10.

21. Farmasøytisk sammensetning omfattende en TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, eller et TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, eller en celle ifølge krav 19 eller 20, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller hjelpestoffer.

22. TCR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, eller nukleinsyre ifølge krav 17, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21 eller celle ifølge krav 19 eller 20, for anvendelse i medisin, fortrinnsvis i et humant individ.

23. TCR-en ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, eller nukleinsyre ifølge krav 17, eller farmasøytisk sammensetning ifølge krav 21 eller celle ifølge krav 19 eller 20, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft eller en svulst, fortrinnsvis i et humant individ, eventuelt hvori

det humane individet har en svulst som uttrykker PRAME,

svulsten er en solid svulst,

det humane individet er av HLA-A*02-deltipe, og/eller

TCR, TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl, nukleinsyre, farmasøytisk sammensetning eller celle administreres ved injeksjon, slik som intravenøs eller direkte intratumoral injeksjon.

24. Injiserbar formulering for administrering til et humant individ omfattende en TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 eller et TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16.

25. Fremgangsmåte for å fremstille en TCR ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, eller et TCR-anti-CD3-fusjonsmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 16, omfattende a) å opprettholde en celle ifølge krav 19 under optimale forhold for ekspresjon av TCR-kjedene og b) å isolere TCR-kjedene.