



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3280432 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
C07K 14/435 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.07.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.03.10
(86)	European Application Nr.	16777107.0
(86)	European Filing Date	2016.04.04
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.14
(30)	Priority	2015.04.06, US, 201562143772 P
(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	Subdomain, LLC, 3142 Quesada Street NW, Washington, DC 20015, USA Arcellx, Inc., 25 W Watkins Mill Rd, Gaithersburg, MD 20878, USA
(72)	Inventor	LAFLEUR, David, William, 3142 Quesada Street NW, Washington, DC 20015, USA HILBERT, David, M., 25 W Watkins Mill Rd, Gaithersburg, MD 20878, USA
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **DE NOVO BINDING DOMAIN CONTAINING POLYPEPTIDES AND USES THEREOF**

(56) References
Cited:

WO-A1-2010/124829
WO-A1-2014/138805
US-A1- 2014 271 582
PLUCKTHUN.: 'Designed ankyrin repeat proteins (DARPs): binding proteins for research, diagnostics, and therapy.' ANNU REV PHARMACOL TOXICOL. vol. 55, January 2015, pages 489 - 511, XP055217451
WALKER ET AL.: 'Targeting high-risk pediatric solid tumors with CAR T cells directed against ALK (anaplastic lymphoma kinase, CD 246).' J IMMUNOTHER CANCER vol. 2, no. SUPPL, 2014, page P40, XP021202601
MARDIROS ET AL.: 'T cells expressing CD 123-specific chimeric antigen receptors exhibit

specific cytolytic effector functions and antitumor effects against human acute myeloid leukemia.' BLOOD vol. 122, no. 18, 2013, pages 3138 - 3148, XP002727946

DAVID LAFLEUR ET AL: "Monoclonal antibody therapeutics with up to five specificities: Functional enhancement through fusion of target-specific peptides", MABS, vol. 5, no. 2, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 208-218, XP055196030, ISSN: 1942-0862, DOI: 10.4161/mabs.23043

ANDREAS PL?CKTHUN: "Designed Ankyrin Repeat Proteins (DARPs): Binding Proteins for Research, Diagnostics, and Therapy", ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, vol. 55, no. 1, 6 January 2015 (2015-01-06), pages 489-511, XP055217451, ISSN: 0362-1642, DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134654

DATABASE UNIPROT [Online] 07 January 2015 'Cytoplasmic dynein 2 heavy chain 1.', XP055488729 Retrieved from UNIPROTKB Database accession no. 9ZSS7

NOAD R ET AL: "Virus-like particles as immunogens", TRENDS IN MICROBIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., KIDLINGTON, GB, vol. 11, no. 9, 1 September 2003 (200309-01), pages 438-444, XP003004438, ISSN: 0966-842X, DOI: 10.1016/S0966-842X(03)00208-7

PER-ÅKE NYGREN: "Alternative binding proteins: Affibody binding proteins developed from a small three-helix bundle scaffold : Affibody binding proteins", FEBS JOURNAL, vol. 275, no. 11, 24 April 2008 (2008-04-24), pages 2668-2676, XP055504842, GB ISSN: 1742-464X, DOI: 10.1111/j.1742-4658.2008.06438.x

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. Et målbindende polypeptid som omfatter en aminosyresekvens av

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAE₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQ

X₄₄YKGGKNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAE₃₂AFX₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃AYKGGKN

PEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAE₃₀AFEKEIAAFESELQAYKGGKNP

EVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAE₃₂AFX₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃A

YKGGKNPEVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAE₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQ

X₄₄YKGGKNPEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:6),

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALZ₁EAELAX₂₈FEX₃₁X₃₂IAX₃₅FEX₃₈X₃₉LQX₄₂Y

Z₂NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:7),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ₁EAELAAFX₃₀X₃₁EIX₃₄AFX₃₇X₃₈ELX₄₁AYZ₂NPEVE

ALX₅₂X₅₃EAX₅₆AIX₅₉X₆₀ELX₆₃AYRHN (SEQ ID NO:8),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALZ₁EAELAAFEKEIAAFESELQAYZ₂NPEVE

X₅₀LRX₅₃X₅₄AAX₅₇IRX₆₀X₆₁LQAYRHN (SEQ ID NO:9),

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALZ₁EAELAAFX₃₀X₃₁EIX₃₄AFX₃₇X₃₈ELX₄₁AY

Z₂NPEVEX₅₀LRX₅₃X₅₄AAX₅₇IRX₆₀X₆₁LQAYRHN (SEQ ID NO:10)

eller

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALZ₁EAELAX₂₈FEX₃₁X₃₂IAX₃₅FEX₃₈X₃₉LQX₄₂Y

Z₂NPEVEALX₅₂X₅₃EAX₅₆AIX₅₉X₆₀ELX₆₃AYRHN (SEQ ID NO:11),

hvor

(a) X_n er en naturlig eller ikke-naturlig aminosyre;

(b) Z₁ og Z₂ omfatter mellom 2 til 30 naturlig eller ikke-naturlige aminosyrer;

(c) det målbindende-polypeptidet binder spesifikt et mål av interesse, hvor den spesifikke bindingen av det målbindende-polypeptidet til målet av interesse er større enn bindingen av et referanse-polypeptid som omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:1 til målet av interesse; og

(d) det målbindende-polypeptidet omfatter ikke aminosyresekvensen med SEQ ID NO:50.

2. Det målbindende-polypeptidet ifølge krav 1 som omfatter en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 4.

3. Det målbindende-polypeptidet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor Xn ikke er et cystein eller et prolin.

4. Det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor målet av interesse er et kreftantigen, eventuelt hvor kreftantigenet er PD-L1, CD137, eller CD123, og eventuelt hvor

(a) målet av interesse er PD-L1 og det målbindende-polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO: 43, og SEQ ID NO:44;

(b) målet av interesse er CD137 og det målbindende-polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, og SEQ ID NO:19;

(c) målet av interesse er CD123 og det målbindende-polypeptidet omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NOS: 92-126 og SEQ ID NO:127; or

(d) målet av interesse er CD123 og det målbindende-polypeptidet konkurrerer med det målbindende-polypeptidet av (c) for binding til CD123.

5. Det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor det målbindende-polypeptidet er merket og eventuelt, hvor markøren er en biotindel eller er valgt fra gruppen som består av en enzymatisk markør, en fluorescerende markør, en luminescerende markør, og en bio-luminescerende markør.

6. Det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor det målbindende-polypeptidet er konjugert til et terapeutisk eller cytotoxisk middel.

7. En farmasøytisk sammensetning som omfatter det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 og som videre omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

8. Et sett som omfatter det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

9. Et isolert nukleinsyremolekyl som koder for det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

10. En vektor som omfatter det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 9, og som eventuelt videre omfatter en nukleotidsekvens som regulerer ekspresjonen av det målbindende-polypeptidet kodet av nukleinsyremolekylet.

5 **11.** En vertscelle som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 9 eller vektoren ifølge krav 10.

12. En cellelinje som omfatter det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

10

13. En kimær antigenreseptor (CAR), hvor CAR-en omfatter

(a) et målrettende domene,

(b) et transmembrandomene, og

(c) et intracellulært signaleringsdomene,

15 hvor det målrettende domenet omfatter det målbindende-polypeptidet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4.

14. CAR-en ifølge krav 13, som er **karakterisert av** én eller flere av

20 (a) det intracellulære signaleringsdomenet er valgt fra gruppen som består av et humant CD3 zeta-domene, 41BB-domene, et CD28-domene og en hvilken som helst kombinasjon derav,

(b) det målbindende-polypeptidet binder til et tumorantigen assosiert med en hematologisk malignitet eller en solid tumor,

25 (c) det målbindende-polypeptidet binder til et tumorantigen valgt fra gruppen som består av CD137, PD-L1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR 1, mesothelin, CD33/IL3Ra, cMet, PSMA, Glycolipid F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO- 1, MAGE A3, og kombinasjoner derav,

(d) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et kostimulatorisk signaleringsområde, og

30 (e) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et kostimulatorisk signaleringsområde som omfatter det intracellulære domenet av et kostimulatorisk molekyl valgt fra gruppen som består av CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, lymfocytt-funksjonsassosiert antigen-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, en ligand som spesifikt binder med CD83, og en hvilken som helst
35 kombinasjon derav.

15. Et isolert nukleinsyremolekyl som omfatter en sekvens som koder for CAR-en ifølge krav 13 eller krav 14.

16. En celle som omfatter et nukleinsyremolekyl som omfatter en sekvens som koder for CAR-en ifølge krav 13 eller krav 14, eventuelt hvor cellen er en T-celle eller en naturlig drepe (NK)-celle, og eventuelt hvor cellen oppviser en antitumorimmunitet når det målbindende-polypeptidet binder til dets korresponderende tumorantigen.

17. En immuncelle som omfatter CAR-en ifølge krav 13 eller krav 14 for anvendelse i behandlingen av kreft, eventuelt hvor immuncellen er en T-celle eller en naturlig drepe (NK)-celle.

18. Et *de novo*-bindende domene-polypeptid (DBDpp) som omfatter tre anti-parallele alfahelikser forbundet med linker-peptider, hvor

(a) DBDpp-et er et syntetisk peptid avledet fra modifikasjoner av aminosyresekvensen med SEQ ID NO:1, hvor modifikasjonene består av 1 til 30 konservative eller ikke-konservative aminosyresubstitusjoner valgt fra posisjonene 1-6, 8-10, 12, 13, 15-17, 19, 20-27, 29, 30, 32-34, 36, 37, 39-41, 43-52, 54, 55, 57-59, 61, 62, 64-66, og 68-73 med SEQ ID NO: 1;

(b) DBDpp-et binder spesifikt et mål av interesse, hvor den spesifikke bindingen av DBDpp-et til målet av interesse er større enn bindingen av et referanse-polypeptid som omfatter aminosyresekvensen med SEQ ID NO:1 til målet av interesse; og

(c) DBDpp-et omfatter ikke aminosyresekvensen med SEQ ID NO:50.

19. Det *de novo*-bindende domene-polypeptidet (DBDpp) ifølge krav 18, hvor modifikasjonene består av 1 til 30 konservative eller ikke-konservative aminosyresubstitusjoner valgt fra posisjonene 2-6, 8-10, 12, 13, 15-17, 19, 20, 29, 30, 32-34, 36, 37, 39-41, 43, 44, 52, 54, 55, 57-59, 61, 62, 64-66, 68, 69, og 70 med SEQ ID NO: 1.

20. DBDpp-et ifølge krav 18 eller krav 19 som omfatter en aminosyresekvens av

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAE₃₀LAX₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQX₄₄YKGGKNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAE₃₂LAAFX₃₂X₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃AYKGGKNPEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAE₃₂LAAFEKEIAAFESELQAYKGGKNPEVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAEAAFX₃₂X₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃A

YKGKGNPEVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAEALAX₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQ

X₄₄YKGKGNPEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:6),

hvor X_n er en naturlig eller ikke-naturlig aminosyre.

- 5 **21.** DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 20 som spesifikt binder til et protein som omfatter aminosyrer 19-305 av CD123 (SEQ ID NO: 187) eller a protein som er minst 95 % identisk med CD123, eventuelt hvor DBDpp-et er **karakterisert av** én eller flere av

10 (a) DBDpp-et binder til proteinet som omfatter aminosyrer 19-305 av CD123 (SEQ ID NO: 187) eller proteinet som er minst 95 % identisk med CD123 med en dissosiasjonskonstant (K_D) mellom 10⁻⁴M og 10⁻¹²M,

(b) DBDpp-et omfatter en aminosyresekvens av
MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAEAAFEKEIAAFESSELQAYKGKGNPEV
EX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:4), hvor X_n er en naturlig eller
15 ikke-naturlig aminosyre,

(c) DBDpp-et omfatter en aminosyresekvens av
MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAEAAFEKEIAAFESSELQAYKGKGNPEV
EX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:4), hvor X_n er en naturlig eller
ikke-naturlig aminosyre, og hvor X_n ikke er cystein eller prolin, og

20 (d) DBDpp-et omfatter en aminosyresekvens minst 85 % identisk med aminosyresekvensen til hvilken som helst av SEQ ID NO:60 - SEQ ID NO: 136, og

(e) DBDpp-et er i stand til å binde til en tumor.

- 25 **22.** Et fusjonsprotein som omfatter et første og et andre DBDpp i henhold til et hvilket som helst av kravene 18-21 hvor det første og det andre DBDpp-et oppviser bindingsspesifisitet for et tumormål, eventuelt hvor det første og det andre DBDpp-et oppviser bindingsspesifisitet for forskjellige tumormål.

30 **23.** DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, eller fusjonsproteinet ifølge krav 22, hvor DBDpp-et, eller fusjonsproteinet er merket og eventuelt, hvor markøren er en biotindel eller er valgt fra gruppen som består av en enzymatisk markør, en fluorescerende markør, en luminescerende markør, og en bio-luminescerende markør.

35 **24.** DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 21 og 23, eller fusjonsproteinet ifølge krav 22 eller krav 23, hvor det målbindende polypeptidet, DBDpp, eller fusjonsprotein er konjugert til et terapeutisk eller cytotoxisk middel.

25. En farmasøytisk sammensetning som omfatter DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 21, 23 og 24, eller fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24 og som videre omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer.

5

26. Et sett som omfatter DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18 til 21, 23 og 24, eller fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24.

27. Et isolert nukleinsyremolekyl som koder for DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, eller fusjonsproteinet ifølge krav 22.

10

28. En vektor som omfatter det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 27, og som eventuelt videre omfatter en nukleotidsekvens som regulerer ekspresjonen av DBDpp-et, eller fusjonsproteinet kodet av nukleinsyremolekylet.

15

29. En vertscelle som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 27 eller vektoren ifølge krav 28.

30. En celle line som omfatter DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, eller fusjonsproteinet ifølge krav 22.

20

31. En kimær antigenreseptor (CAR), hvor CAR-en omfatter

(a) et målrettende domene,

(b) et transmembrandomene, og

25

(c) et intracellulært signaleringsdomene,

hvor det målrettende domenet omfatter DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, eller fusjonsproteinet ifølge krav 22.

32. CAR-en ifølge krav 31, som er **karakterisert av** én eller flere av

30

(a) det intracellulære signaleringsdomenet er valgt fra gruppen som består av et humant CD3 zeta-domene, 41BB-domene, et CD28-domene og en hvilken som helst kombinasjon derav,

(b) DBDpp-et, eller fusjonsproteinet binder til et tumorantigen assosiert med en hematologisk malignitet eller en solid tumor,

35

(c) DBDpp-et, eller fusjonsproteinet binder til et tumorantigen valgt fra gruppen som består av CD137, PD-L1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR,

TCR, CD19, CD20, CD22, ROR 1, mesothelin, CD33/IL3Ra, cMet, PSMA, Glycolipid F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO- 1, MAGE A3, og kombinasjoner derav,

(d) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et kostimulatorisk signaleringsområde, og

(e) det intracellulære signaleringsdomenet omfatter et kostimulatorisk signaleringsområde som omfatter det intracellulære domenet av et kostimulatorisk molekyl valgt fra gruppen som består av CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, lymfocytt-funksjonsassosiert antigen-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, en ligand som spesifikt binder med CD83, og en hvilken som helst kombinasjon derav.

33. Et isolert nukleinsyremolekyl som omfatter en sekvens som koder for CAR-en ifølge krav 31 eller krav 32.

34. En celle som omfatter et nukleinsyremolekyl som omfatter en sekvens som koder for CAR-en ifølge krav 31 eller krav 32, eventuelt hvor cellen er en T-celle eller en naturlig drepe (NK)-celle, og eventuelt hvor cellen oppviser en antitumorimmunitet når DBDpp-et, eller fusjonsproteinet binder til dets korresponderende tumorantigen.

35. En immuncelle som omfatter CAR-en ifølge krav 31 eller krav 32 for anvendelse i behandlingen av kreft, eventuelt hvor immuncellen er en T-celle eller en naturlig drepe (NK)-celle.

36. En T-celle som omfatter en kimær antigenreseptor (CAR) for anvendelse i behandlingen av kreft, hvor CAR-en omfatter:

(a) et målbindende domene som omfatter et målbindende polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAELAX₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQX₄₄YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX₃₂X₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃AYKGKGNPEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAELAAFEKEIAAFESLQAYKGKGNPEVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAELAAFX₃₂X₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃AYKGKGNPEVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

og

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAELAX₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQX₄₄YKGKGNPEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:6),

hvor Xn er en naturlig eller ikke-naturlig aminosyre, hvor Xn ikke er en cystein- eller en prolinrest, hvor det målbindende-polypeptidet spesifikt binder et mål av interesse uttrykt av en kreftcelle, og hvor den spesifikke bindingen av det målbindende-polypeptidet til målet av interesse er større enn binding av et polypeptid i henhold til SEQ ID NO:1 til målet av interesse,

(b) et transmembrandomene valgt fra 41BB og CD28, og

(c) et intracellulært domene, hvor det intracellulære domenet omfatter et signaleringsdomene valgt fra en alfa-, beta-, eller zeta-kjede av T-cellereseptoren.

37. Immuncellen i henhold til krav 36, hvor immuncellen er en T-celle eller en naturlig drepe (NK)-celle.

38. En fremgangsmåte for å transformere et referanse-polypeptid til et målbindende polypeptid i stand til spesifikt å binde til et mål av interesse, hvor fremgangsmåten omfatter:

(a) å modifisere en flerhet av aminosyrerester fra referanse-polypeptidet for å generere en flerhet av kandidat-målbindende-polypeptider; hvor de kandidat-målbindende-polypeptidene omfatter en variant av aminosyresekvensen med SEQ ID NO: 1, hvor de kandidat-målbindende-polypeptidene omfatter tre anti-parallele alfahelikser forbundet med linker-peptider, hvor de modifiserte aminosyrerestene er løsemiddeltilgjengelige eller løsemiddelutilgjengelig, og hvor modifikasjonen omfatter én eller flere konservative eller ikke-konservative aminosyre-substitusjoner og inkluderer ikke en substitusjon med et cystein eller et prolin;

(b) å pakke flerheten av kandidat-målbindende-polypeptider i en flerhet av vektorer for å generere et kandidatbibliotek; og

(c) å screene kandidatbiblioteket for kandidat-målbindende-polypeptider som oppviser spesifikk binding til målet av interesse;

hvor de kandidat-målbindende-polypeptidene omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAELAX₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQ

X₄₄YKGGKNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX₃₂X₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃AYKGGKN

PEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGGKNP

EVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALGGSEAELAAFX₃₂X₃₃EIX₃₆AFX₃₉X₄₀ELX₄₃A

YKGGKNPEVEX₅₅LRX₅₈X₅₉AAX₆₂IRX₆₅X₆₆LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALGGSEALAX₃₀FEX₃₃X₃₄IAX₃₇FEX₄₀X₄₁LQ
 X₄₄YKKGKNPEVEALX₅₇X₅₈EAX₆₁AIX₆₄X₆₅ELX₆₈AYRHN (SEQ ID NO:6),
 MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALZ₁EAELAX₂₈FEX₃₁X₃₂IAX₃₅FEX₃₈X₃₉LQX₄₂Y
 Z₂NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:7),
 MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ₁EAELAAFX₃₀X₃₁EIX₃₄AFX₃₇X₃₈ELX₄₁AYZ₂NPEVE
 ALX₅₂X₅₃EAX₅₆AIX₅₉X₆₀ELX₆₃AYRHN (SEQ ID NO:8),
 MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALZ₁EAELAAFEKEIAAFESELQAYZ₂NPEVE
 X₅₀LRX₅₃X₅₄AAX₅₇IRX₆₀X₆₁LQAYRHN (SEQ ID NO:9),
 5 MGSWX₅X₆FKX₉X₁₀LAX₁₃IKX₁₆X₁₇LEALZ₁EAELAAFX₃₀X₃₁EIX₃₄AFX₃₇X₃₈ELX₄₁AY
 Z₂NPEVEX₅₀LRX₅₃X₅₄AAX₅₇IRX₆₀X₆₁LQAYRHN (SEQ ID NO:10) og

MGSWX₅EFX₈X₉RLX₁₂AIX₁₅X₁₆RLX₁₉ALZ₁EAELAX₂₈FEX₃₁X₃₂IAX₃₅FEX₃₈X₃₉LQX₄₂Y
 Z₂NPEVEALX₅₂X₅₃EAX₅₆AIX₅₉X₆₀ELX₆₃AYRHN (SEQ ID NO:11), hvor X_n er en naturlig eller
 10 ikke-naturlig aminosyrer og Z₁ og Z₂ omfatter mellom 2 til 30 naturlige eller ikke-
 naturlige aminosyrer.

39. Fremgangsmåten ifølge krav 38, hvor fremgangsmåten videre omfatter å
 identifisere potensielt immunogene aminosyrerester i et kandidat-målbindende-polypeptid
 15 og å modifisere minst én av de potensielt immunogene aminosyrerester i det kandidat-
 målbindende-polypeptidet, hvor modifikasjonen omfatter en aminosyresubstitusjon.

40. Viruslignende partikler (VLP-er) som omfatter et fusjonspolypeptid som omfatter
 DBDpp-et ifølge et hvilket som helst av kravene 18-21, hvor VLP-ene er egnet for
 20 anvendelse som immunogener for antistoffgenerering, hvor nevnte antistoffer er rettet
 mot DBDpp-et.