



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3443096 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/62 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.06.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.03.01
(86)	European Application Nr.	17737079.8
(86)	European Filing Date	2017.04.14
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.20
(30)	Priority	2016.04.15, US, 201662322931 P 2017.04.03, US, 201762481094 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	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits The Trustees of The University of Pennsylvania, 3600 Civic Center Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, USA
(72)	Inventor	GOLOSOV, Andrei, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA GUIMARAES, Carla, Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 100 Technology Square, Cambridge, MA 02139, USA MOTZ, Gregory, 83 Greene St., Quincy, MA 02170, USA MILONE, Michael, 314 Surrey Road, Cherry Hill, NJ 08002, USA ELLEBRECHT, Christoph, T., 415 S. 13th Street, Philadelphia, PA 19147, USA PAYNE, Aimee, S., 536 Hamilton Road, Merion Station, PA 19066, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	COMPOSITIONS AND METHODS FOR SELECTIVE EXPRESSION OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A2-2014/012001 WO-A1-2017/032777 WO-A1-2017/024318 WO-A1-2015/134877 WO-A2-01/57242 WO-A2-00/23602 WO-A2-2015/168613 GHORASHIAN SARA ET AL: "CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies", BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY, BLACKWELL PUBLISHING LTD, vol. 169, no. 4, 1 May 2015 (2015-05-01), pages 463-478, XP002762697, ISSN: 1365-2141 MICHAEL C JENSEN ET AL: "Design and implementation of adoptive therapy with chimeric
------	-------------------	--

antigen receptor-modified T cells", IMMUNOLOGICAL REVIEWS., vol. 257, no. 1, Special Issue, 13 December 2013 (2013-12-13), pages 127-144, XP055156740, US ISSN: 0105-2896

M. R. PRATT ET AL: "Small-molecule-mediated rescue of protein function by an inducible proteolytic shunt", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, vol. 104, no. 27, 3 July 2007 (2007-07-03) , pages 11209-11214, XP055408262, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0700816104

GRADA ZAKARIA ET AL: "TanCAR: A Novel Bispecific Chimeric Antigen Receptor for Cancer Immunotherapy", MOLECULAR THERAPY-NUCLEIC ACIDS, vol. 2, July 2013 (2013-07), page Article No.: e105, ISSN: 2162-2531(print)

LUIS QUINTINO ET AL: "Functional Neuroprotection and Efficient Regulation of GDNF Using Destabilizing Domains in a Rodent Model of Parkinson's Disease", MOLECULAR THERAPY, vol. 21, no. 12, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 2169-2180, XP055408532, US ISSN: 1525-0016, DOI: 10.1038/mt.2013.169

AJAMETE KAYKAS ET AL: "Mutant Frizzled 4 associated with vitreoretinopathy traps wild-type Frizzled in the endoplasmic reticulum by oligomerization", NATURE CELL BIOLOGY, vol. 6, no. 1, 14 December 2003 (2003-12-14), pages 52-58, XP055407961, GB ISSN: 1465-7392, DOI: 10.1038/ncb1081

JIE SUN ET AL: "The quest for spatio-temporal control of CAR T cells", CELL RESEARCH - XIBAO YANJIU, vol. 25, no. 12, 17 December 2015 (2015-12-17), pages 1281-1282, XP055361929, GB, CN ISSN: 1001-0602, DOI: 10.1038/cr.2015.131

RIVERA V M ET AL: "REGULATION OF PROTEIN SECRETION THROUGH CONTROLLED AGGREGATION IN THE ENDOPLASMIC RETICULUM", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, vol. 287, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 826-830, XP000887329, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.287.5454.826 cited in the application

LIHUA E. BUDDE ET AL: "Combining a CD20 Chimeric Antigen Receptor and an Inducible Caspase 9 Suicide Switch to Improve the Efficacy and Safety of T Cell Adoptive Immunotherapy for Lymphoma", PLOS ONE, vol. 8, no. 12, 17 December 2013 (2013-12-17), page e82742, XP055213511, DOI: 10.1371/journal.pone.0082742

HOKYUNG K CHUNG ET AL: "Tunable and reversible drug control of protein production via a self-excising degron", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 9, 27 July 2015 (2015-07-27), pages 713-720, XP055408268, Basingstoke ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.1869

ZELENETZ ANDREW D ET AL: "Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015.", JOURNAL OF THE NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK : JNCCN MAR 2015, vol. 13, no. 3, March 2015 (2015-03), pages 326-362, ISSN: 1540-1413

ANTONIO DI STASI ET AL: "Inducible Apoptosis as a Safety Switch for Adoptive Cell Therapy", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 365, no. 18, 3 November 2011 (2011-11-03), pages 1673-1683, XP055181696, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1106152

YUSUKE MIYAZAKI ET AL: "Destabilizing Domains Derived from the Human Estrogen Receptor", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 134, no. 9, 7 March 2012 (2012-03-07) , pages 3942-3945, XP55387238, US ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja209933r

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. Fusjonsprotein, omfattende to proteindomener adskilt av et heterologt
5 proteasespaltningssted, hvori et første av proteindomenene er et nedbrytningsdomene, og et
andre av proteindomenene er en kimær antigenreseptor (CAR), hvori nedbrytningsdomenet
har en første tilstand assosiert med et første nivå av overflateuttrykking av fusjonsproteinet,
og en andre tilstand assosiert med et andre nivå av overflateuttrykking av fusjonsproteinet,
hvori det andre nivået økes, f.eks. med minst 2, 3, 4, 5, 10, 20 eller 30 ganger mer enn det
10 første nivået i tilstedeværelsen av en stabiliseringsforbindelse, videre hvori
nedbrytningsdomenet er valgt fra et domene av en østrogenreseptor (ER), et domene av et
FKB-protein (FKBP) eller et domene av en dihydrofolatreduktase (DHFR).

2. Fusjonsproteinet ifølge krav 1, hvori:

- 15 (i) nedbrytningsdomenet fra en østrogenreseptor (ER) omfatter en aminosyresekvens som er
minst 90, 95, 97, 98, 99 eller 100 % identisk med både SEQ ID NO: 58 eller 121;
(ii) nedbrytningsdomenet fra et FKB-protein (FKBP) omfatter en aminosyresekvens som er
minst 90, 95, 97, 98, 99 eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 56; eller
(iii) nedbrytningsdomenet fra en dihydrofolatreduktase (DHFR) omfatter en
20 aminosyresekvens som er minst 90, 95, 97, 98, 99 eller 100 % identisk med SEQ ID NO: 57.

3. Fusjonsproteinet ifølge krav 1 eller 2, hvori stabiliseringsforbindelsen er:

- (i) valgt fra gruppen som består av Bazedoksifen og 4-hydroksytamoksifen (4-OHT) når
fusjonsproteinet omfatter et nedbrytningsdomene avledet fra en østrogenreseptor; eller
25 (ii) Shield-1 når fusjonsproteinet omfatter et nedbrytningsdomene avledet fra et FKB-protein.

4. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori spaltningsstedet:

- (i) spaltes av en intracellulær protease til et pattedyr, eventuelt hvori spaltningsstedet spaltes
av en protease valgt fra gruppen som består av furin, PCSK1, PCSK5, PCSK6, PCSK7,
30 katepsin B, Granzym B, Faktor XA, Enterokinase, genenase, sortase, presisjonsprotease,
trombin, TEV-protease og elastase 1, hvor furinspaltningsstedet f.eks. er valgt fra gruppen
som består av RTKR (SEQ ID NO: 123); GTGAEDPRPSRKRRSLGDVG (SEQ ID NO:
125); GTGAEDPRPSRKRR (SEQ ID NO: 127); LQWLEQQVAKRRRTKR (SEQ ID NO:
129); GTGAEDPRPSRKRRSLGG (SEQ ID NO: 131); GTGAEDPRPSRKRRSLG (SEQ

ID NO: 133); SLNLTESHNSRKRR (SEQ ID NO: 135); og CKINGYPKRGRKRR (SEQ ID NO: 137); og/eller

- (ii) omfatter et polypeptid som har en spaltningsdel valgt fra gruppen som består av RX(K/R)R-konsensusdel, RXXX[KR]R-konsensusdel, RRX-konsensusdel, I-E-P-D-X-konsensusdel (SEQ ID NO: 35), Glu/Asp-Gly-Arg, Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 36), Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 37), LPXTG/A-konsensusdel, Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 38), Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40), E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 41), og [AGSV]-x (SEQ ID NO: 42).

- 10 5. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori spaltningsstedet spaltes av en ekstracellulær pattedyrprotease, eventuelt hvori:

- (i) den ekstracellulære pattedyrproteasen er valgt fra gruppen som består av faktor XA, enterokinase, genenase, sortase, presisjonsprotease, trombin og elastase 1; eller
- (ii) spaltningsstedet omfatter et polypeptid som har en aminosyresekvens valgt fra gruppen
- 15 som består av Glu/Asp-Gly-Arg, Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO: 36), Pro-Gly-Ala-Ala-His-Tyr (SEQ ID NO: 37), LPXTG/A-konsensusdel, Leu-Glu-Val-Phe-Gln-Gly-Pro (SEQ ID NO: 38), Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (SEQ ID NO: 40), E-N-L-Y-F-Q-G (SEQ ID NO: 41), og [AGSV]-x (SEQ ID NO: 42).

- 20 6. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori CAR omfatter et antigenbindende domene (eventuelt et scFv), et transmembrandomene og ett eller flere intracellulære signaldomener.

7. Fusjonsproteinet ifølge krav 6, hvori det ene eller flere intracellulære signaldomenene
- 25 omfatter ett eller flere primære signaldomener og/eller ett eller flere kostimulatoriske signaldomener, eventuelt hvori:

- (i) det ene eller flere primære signaldomenene omfatter et CD3-zeta-stimulerende domene; og/eller
- (ii) ett eller flere av de kostimulerende signaldomenene er et intracellulært domene fra et
- 30 kostimulerende protein valgt fra gruppen som består av CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, lymfocytffunksjonsassosiert antigen-1 (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3, og en ligand som spesifikt binder med CD83.

8. Fusjonsproteinet ifølge krav 6 eller 7, hvori det antigenbindende domenet binder et antigen valgt fra gruppen som består av CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1; lektinlignende molekyl-1 av C-type, CD33; epidermal vekstfaktor reseptorvariant III (EGFRvIII); gangliosid G2 (GD2); gangliosid GD3; TNF-reseptorfamiliemedlem B-cellemodning (BCMA); Tn-antigen ((Tn Ag) eller (GaINAc α -Ser/Thr)); prostataspesifikt membranantigen (PSMA); reseptortyrosinkinaselignende foreldreløs reseptor 1 (ROR1); Fms-lignende tyrosinkinase 3 (FLT3); tumorassosiert glykoprotein 72 (TAG72); CD38; CD44v6; karsinoembryonalt antigen (CEA); epitelcelleadhesjonsmolekyl (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); interleukin-13-reseptordelenhet alfa-2; mesotelin; interleukin 11-reseptor alfa (IL-11Ra); prostatastamcelleantigen (PSCA); proteaseserin 21; vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor 2 (VEGFR2); Lewis(Y)-antigen; CD24; blodplateavledet vekstfaktorreseptor beta (PDGFR-beta); stadiumspesifikt embryonalt antigen-4 (SSEA-4); CD20; folatreseptor alfa; reseptortyrosin-proteinkinase ERBB2 (Her2/neu); Mucin 1, celleoverflateassosiert (MUC1); epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR); nevral celleadhesjonsmolekyl (NCAM); prostase; prostatasyrefosfatase (PAP); forlengelsesfaktor 2 mutert (ELF2M); efrin B2; fibroblastaktiveringsprotein alfa (FAP); insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-I-reseptor), karbonsyreanhydrase IX (CAIX); proteasom (prosom, makrosmerte) delenhhet, betatype, 9 (LMP2); glykoprotein 100 (gp100); onkogen fusjonsprotein som består av breakpoint cluster region (BCR) og Abelsons murine leukemi virale onkogen homolog 1 (Abl) (bcr-abl); tyrosinase; efrin type-A reseptor 2 (EphA2); fukosyl GM1; sialyl Lewis-adhesjonsmolekyl (sLe); gangliosid GM3; transglutaminase 5 (TGS5); melanomassosiert antigen (HMWMAA) med høy molekylvekt; o-acetyl-GD2-gangliosid (OAcGD2); folatreseptor beta; tumorendotelmarkør 1 (TEM1/CD248); tumorendotelmarkør 7-relatert (TEM7R); kladin 6 (CLDN6); tyreoidestimulerende hormonreseptor (TSHR); G-proteinkoblet reseptor klasse C gruppe 5, medlem D (GPRC5D); kromosom X åpen leseramme 61 (CXORF61); CD97; CD179a; anaplastisk lymfomkinase (ALK); polysialsyre; placentaspesifikk 1 (PLAC1); heksasakkariddel av globoH-glykoseramid (GloboH); brystkjerteldifferensieringsantigen (NY-BR-1); uroplakin 2 (UPK2); hepatitt A-virus cellulær reseptor 1 (HAVCR1); adrenoceptorbeta 3 (ADRB3); panneksin 3 (PANX3); G-proteinkoblet reseptor 20 (GPR20); lymfocyttantigen 6-kompleks, lokus K 9 (LY6K); olfaktorisk reseptor 51E2 (OR51E2); TCR-gamma alternativ leserammeprotein (TARP); Wilms tumorprotein (WT1); kreft-/testikkelantigen 1 (NY-ESO-1); kreft-/testikkelantigen 2 (LAGE-1a); melanomassosiert antigen 1 (MAGE-A1); ETS-translokasjonsvariant gen 6, lokalisert på kromosom 12p (ETV6-AML); spermprotein 17

(SPA17); X-antigenfamilie, medlem 1A (XAGE1); angiopoietinbindende celleoverflatereseptor 2 (Tie 2); melanomkrefttestikkelantigen-1 (MAD-CT-1); melanomkrefttestikkelantigen-2 (MAD-CT-2); Fos-relatert antigen 1; tumorprotein p53 (p53); p53-mutant; prostein; overlevende; telomerase; prostatakarsinomtumorantigen-1, melanomantigen gjenkjent av T-celler 1; mutant av rottesarkom (Ras); human telomerasereverstranskriptase (hTERT); sarkomtranslokasjonsbruddpunkter; melanominhibitor av apoptose (ML-IAP); ERG (transmembranprotease, serin 2 (TMPRSS2) ETS-fusjonsgen); N-acetylglukosaminyl-transferase V (NA17); sammenkoblet boksprotein Pax-3 (PAX3); androgenreseptor; syklin B1; v-myc aviær myelocytomatose viral onkogen nevroblastomavledet homolog (MYCN); Ras-homolog familiemedlem C (RhoC); tyrosinaserelatert protein 2 (TRP-2); cytokrom P450 1B1 (CYP1B1); CCCTC-bindingsfaktor (sinkfingerprotein)-lignende, plateepitelkarsinomantigen gjenkjent av T-celler 3 (SART3); sammenkoblet boksprotein Pax-5 (PAX5); proakrosinbindende protein sp32 (OY-TES1); lymfocyttspesifikk proteintyrosinkinase (LCK); et kinaseankerprotein 4 (AKAP-4); synovialt sarkom, X-bruddpunkt 2 (SSX2); reseptor for avanserte glykeringssluttprodukter (RAGE-1); renal allestedsnærværende 1 (RU1); renal allestedsnærværende 2 (RU2); belgfrukter; humant papillomavirus E6 (HPV E6); humant papillomavirus E7 (HPV E7); intestinal karboksylesterase; varmesjokkprotein 70-2 mutert (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; leukocyttassosiert immunglobulinlignende reseptor 1 (LAIR1); Fc-fragment av IgA-reseptor (FCAR eller CD89); leukocyttimmunglobulinlignende reseptor underfamilie A medlem 2 (LILRA2); CD300-molekylignende familiemedlem f (CD300LF); C-type lektindomenefamilie 12 medlem A (CLEC12A); benmargstromalcelleantigen 2 (BST2); EGF-lignende modulholdig mucinlignende hormonreseptorlignende 2 (EMR2); lymfocytantigen 75 (LY75); Glypican-3 (GPC3); Fc-reseptorlignende 5 (FCRL5); og immunglobulinlambdalignende polypeptid 1 (IGLL1).

9. Fusjonsproteinet ifølge krav 8, hvori det antigenbindende domenet:

- (a) binder seg til CD19, hvori fusjonsproteinet omfatter (i) et antigenbindende domene omfattende en aminosyresekvens valgt fra en hvilken som helst av SEQ ID NO: 356–368 eller 381, eller (ii) en kimær antigenreseptor omfattende en aminosyresekvens valgt fra en hvilken som helst av SEQ ID NO: 897, 902, 907, 912, 917, 922, 927, 932, 937, 942, 947, 952, 956;

- (b) binder seg til CD123, hvori fusjonsproteinet omfatter (i) et antigenbindende domene omfattende en aminosyresekvens valgt fra en hvilken som helst av SEQ ID NO: 751, 756, 761 eller 766, eller (ii) en kimær antigenreseptor omfattende en aminosyresekvens valgt fra en hvilken som helst av SEQ ID NO: 750, 755, 760 eller 765;
- 5 (b) binder seg til BCMA, hvori fusjonsproteinet omfatter (i) et antigenbindende domene omfattende en aminosyresekvens valgt fra en hvilken som helst av SEQ ID NO: 382, 386, 390, 394, 398, 402, 406, 410, 414, 418, 422, 426, 430, 434, 438, 442, 446, 450, 454, 458, 462, 466, 470, 474, 478, 482, 486, 490, 494, 498, 502, 506, 510, 514, 518, 522, 528, 531, 534 eller 537, eller (ii) en kimær antigenreseptor omfattende en aminosyresekvens valgt fra
- 10 en hvilken som helst av SEQ ID NO: 789, 791, 793, 795, 797, 799, 801, 803, 805, 807, 809, 811, 813, 815, 817, 819, 821, 823, 825, 827, 829, 831, 833, 835, 837, 839, 841, 843, 845, 847, 849, 851, 853, 855, 857 eller 859; eller
- (b) binder seg til CD20, hvori fusjonsproteinet omfatter (i) et antigenbindende domene omfattende en aminosyresekvens lokalisert ved posisjonene 470–712 eller 470–939 ifølge
- 15 SEQ ID NO: 3033, eller (ii) en kimær antigenreseptor omfattende en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 3033.

10. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori:

- (i) nedbrytningsdomenet er lokalisert:
- 20 a) N-terminal til det andre proteindomenet; eller
- b) C-terminal til det andre proteindomenet; og/eller
- (ii) fusjonsproteinet videre omfatter et signalpeptid, f.eks. omfatter et signalpeptid N-terminalt til nedbrytningsdomenet, eventuelt hvori fusjonsproteinet videre omfatter et bindeledd posisjonert mellom signalpeptidet og et annet domene til fusjonsproteinet, f.eks.
- 25 posisjonert mellom signalpeptidet og nedbrytningsdomenet.

11. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–10, omfattende en aminosyresekvens valgt fra gruppen som består av SEQ ID NO: 59, 61, 63, 65, 67, 69, 75, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161,
- 30 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, og 990–1049.

12. Nukleinsyre som koder for fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11.

13. Vektor omfattende nukleinsyren ifølge krav 12, eventuelt hvori:

- (i) vektoren er en viral vektor, f.eks. en lentiviral vektor; og/eller
- (ii) vektoren er til stede i en viral partikkel.

14. Celle, f.eks. en vertscelle, omfattende fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, nukleinsyren ifølge krav 12, eller vektoren ifølge krav 13, eventuelt hvori cellen, f.eks. vertscellen:
- (a) er en human effektorcelle, f.eks. en human T-celle eller en human NK-celle; og/eller
 - (b) videre omfatter en protease i stand til å spalte det heterologe proteasespaltningsstedet.
15. Cellen ifølge krav 14, hvori:
- (a) i fraværet av en stabiliseringsforbindelse, nedbrytes fusjonsproteinet av cellulære nedbrytningsveier, f.eks. nedbrytes minst 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % eller mer av fusjonsproteinet; og/eller
 - (b) cellen videre omfatter en stabiliseringsforbindelse, eventuelt hvori:
 - (i) nedbrytningsdomenet antar en konformasjon som er mer motstandsdyktig mot cellulær nedbrytning i tilstedeværelsen av stabiliseringsforbindelsen, i forhold til en konformasjon i fraværet av stabiliseringsforbindelsen; og/eller
 - (ii) konformasjonen av fusjonsproteinet er mer tillatelig for spaltning ved det heterologe proteasespaltningsstedet i tilstedeværelsen av stabiliseringsforbindelsen, i forhold til en konformasjon i fraværet av stabiliseringsforbindelsen; eller nivået av celleoverflateuttrykking av fusjonsproteinet er større, f.eks. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 eller 30 ganger større enn nivået av celleoverflateuttrykking av fusjonsproteinet i en celle ikke omfattende stabiliseringsforbindelsen.
16. Fremgangsmåte for å betinget uttrykke en CAR på overflaten av en celle, fremgangsmåten omfattende:
- å bringe fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, eller cellen ifølge kravene 14–15, i kontakt med en stabiliseringsforbindelse, hvori:
- (a) i tilstedeværelsen av stabiliseringsforbindelsen økes overflateuttrykkingen til CAR, f.eks. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 eller 30 ganger mer enn nivået av overflateuttrykking av CAR i fraværet av stabiliseringsforbindelsen; og
 - (a) i tilstedeværelsen av stabiliseringsforbindelsen reduseres overflateuttrykkingen til CAR betydelig, f.eks. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 eller 30 ganger mindre enn nivået av overflateuttrykking av CAR i fraværet av stabiliseringsforbindelsen;

videre hvori fremgangsmåten ikke er en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 16, hvori tilstedeværelsen av stabiliseringsforbindelsen:

- 5 (i) er assosiert med, f.eks. årsaker, en endring i konformasjon av nedbrytningsdomenet fra en første foldetilstand til den andre foldetilstanden, hvori den første foldetilstanden er mer utsatt for nedbrytning i forhold til den andre foldetilstanden; og/eller
- (ii) eksponerer proteasespaltningsstedet, f.eks. i større grad, f.eks. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 eller 30 ganger mer enn eksponeringen av proteasespaltningsstedet i fraværet av
- 10 stabiliseringsforbindelsen.

18. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, nukleinsyren ifølge krav 12, vektoren ifølge krav 13, eller cellen ifølge kravene 14–15, for anvendelse i behandlingen av en sykdom assosiert med uttrykking av et tumorantigen hos et individ, f.eks. en kreft.

15

19. Fusjonsproteinet, nukleinsyren, vektoren eller cellen for anvendelse ifølge krav 18, hvori kreften er:

- (i) mesoteliom (f.eks. ondartet plevralt mesoteliom), f.eks. hos et individ som har utviklet seg med minst én tidligere standardbehandling; lungekreft (f.eks. ikke-småcellet lungekreft, småcellet lungekreft, plateepitelkarsinom, lungekreft eller storcellet lungekreft); bukspyttkjertelkreft (f.eks. duktalt adenokarsinom i bukspyttkjertelen, eller metastatisk duktalt adenokarsinom (PDA) i bukspyttkjertelen, f.eks. hos et individ som har utviklet seg med minst én tidligere standardbehandling); adenokarsinom i spiserøret, eggstokkreft (f.eks. serøs epitelial eggstokkreft, f.eks. hos et individ som har utviklet seg etter minst ett tidligere regime med standardbehandling), brystkreft, kolorektal kreft, blærekreft eller en hvilken som helst kombinasjon derav;
- 20 (ii) en hematologisk kreft, f.eks. en hematologisk kreft valgt fra en leukemi eller lymfom; eller
- (iii) valgt fra: kronisk lymfatisk leukemi (KLL), mantelcellelymfom (MCL), multiple myelomer, akutt lymfatisk leukemi (ALL), Hodgkins lymfom, B-celle akutt lymfatisk leukemi (BALL), T-celle akutt lymfatisk leukemi (TALL), lite lymfatisk lymfom (SLL), B-celle prolymfatisk leukemi, blastisk plasmacytoid dendrittisk celle-neoplasi, Burkitts lymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), DLBCL assosiert med kronisk betennelse, kronisk myelogen leukemi, myeloproliferative neoplasier, follikulært lymfom,
- 25
- 30

pediatrisk follikulært lymfom, hårcelleleukemi, småcellet eller storcellet follikulært lymfom, maligne lymfoproliferative tilstander, MALT-lymfom (ekstranodalt marginalsonelymfom av slimhinneassosiert lymfatisk vev), marginalsonelymfom, myelodysplasi, myelodysplastisk syndrom, non-Hodgkins lymfom, plasmablastisk lymfom, plasmacytoid
5 dendrittisk celle-neoplasi, Waldenströms makroglobulinemi, marginalsonelymfom i milt, lymfom/leukemi i milt, splenisk diffust småcellet B-cellelymfom i rød pulpa, hårcelleleukemi-variant, lymfoplasmacytisk lymfom, en tungkjedesykdom, plasmacellemyelom, solitært plasmocytom i bein, ekstraossøst plasmocytom, nodal marginalsonelymfom, pediatrisk nodal marginalsonelymfom, primært kutant lymfom i
10 follikkelsenter, lymfomatoid granulomatose, primært mediastinalt (tymisk) storcellet B-cellelymfom, intravaskulært storcellet B-cellelymfom, ALK+ storcellet B-cellelymfom, storcellet B-cellelymfom som oppstår ved HHV8-assosiert multisentrisk Castlemans sykdom, primært effusjonslymfom, B-cellelymfom, akutt myelogen leukemi (AML) eller uklassifiserbart lymfom.

15

20. Fusjonsproteinet ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, nukleinsyren ifølge krav 12, vektoren ifølge krav 13, eller cellen ifølge kravene 14–15 for anvendelse som et medikament.