

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Februar 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/011945 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/574**,
C12Q 1/68

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008243

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
PCT/EP02/08305 25. Juli 2002 (25.07.2002) EP

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **DEBUSCHEWITZ, Sabine** [DE/DE];
Grasbrunnerstrasse 20, 85635 Höhenkirchen-Siegertsbrunn (DE). **JOBST, Jürgen** [DE/DE]; Kammweg 20, 72762 Reutlingen (DE). **KAISER, Stephan** [DE/DE]; Burgstrasse 10, 79312 Emmendingen (DE).

(74) Anwälte: **WEICKMANN, Franz, Albert** usw.; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (EP).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 3. Juni 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MOLECULAR MARKERS FOR CHOLANGIOLAR CARCINOMA

(54) Bezeichnung: MOLEKULARE MARKER FÜR DAS CHOLANGIOLÄRE KARZINOM

(57) Abstract: The invention relates to molecular markers which occur with cholangiolar carcinomas (CCC), comprising, in particular, gene sequences or peptides coded thereby, which have an up or down regulated expression thereof in CCC relative to non-malignant or normal liver cells and the use of said sequences for the diagnosis and/or therapy of CCC and for the screening and identification of novel agents for CCC. The invention further relates to a CCC-specific cluster as novel diagnostic agent for CCC. The invention furthermore relates to the discrimination of CCC and HCC (liver cell carcinoma).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft molekulare Marker, die beim cholangiolären Karzinom (CCC) auftreten. Sie umfasst insbesondere Gensequenzen bzw. davon codierte Peptide, die beim CCC gegenüber nicht malignen bzw. normalen Leberzellen in der Expression herauf- oder herabreguliert sind, sowie die Verwendung dieser Sequenzen zur Diagnose oder/und Therapie von CCC sowie zum Screening zur Identifizierung neuer Wirkstoffe für CCC. Weiterhin betrifft die Erfindung ein CCC-spezifisches Cluster als einzigartiges diagnostisches Mittel für CCC. Weiterhin betrifft die Erfindung die Diskriminierung von CCC und HCC (Leberzellkarzinom).

WO 2004/011945 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08243

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/574 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 05, 3 May 2002 (2002-05-03) & JP 2002 022746 A (YAGITA KYOKUHO), 23 January 2002 (2002-01-23) Beinhaltet die Verwendung von collagen type I als molekularem Marker für das cholangioläre Karzinom -----	1-13
A	DE LAS MULAS J MARTIN ET AL: "Immunohistochemical evaluation of canine primary liver carcinomas: Distribution of alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, keratins and vimentin." RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE, vol. 59, no. 2, 1995, pages 124-127, XP009018425 ISSN: 0034-5288 the whole document ----- -/--	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2003

Date of mailing of the international search report

26.02.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wimmer, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08243

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RONCALLI MASSIMO ET AL: "Expression of new phenotypic markers in cholangiocarcinoma and putative precursor lesions." JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY, no. SUPPL. 3, 1993, pages 173-174, XP009018389 First International Conference on Hepatobiliary Tumours; Milan, Italy; August 30-September 2, 1992 ISSN: 0022-4790 the whole document -----	1-13
A	KAWAI HIROSHI F ET AL: "alpha-Fetoprotein-producing hepatoma cell lines share common expression profiles of genes in various categories demonstrated by cDNA microarray analysis." HEPATOLOGY, vol. 33, no. 3, March 2001 (2001-03), pages 676-691, XP009018388 ISSN: 0270-9139 the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **14,16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subjects of claims 14 and 16 concern particular groups of genes and presentation of data, and therefore constitute a mere presentation of information. The subjects of these claims therefore fall under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(v).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplementary sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-13 (in part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

BOX I.1

The subjects of claims 14 and 16 concern particular groups of genes and presentation of data, and therefore constitute a mere presentation of information. The subjects of these claims therefore fall under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(v).

Claims No.: 14, 16

PCT Rule 39.1(v) – presentation of information

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

Invention 1: claims 1-13 (in part)

use of a nucleic acid which corresponds to REFSEQ accession number Z74616 as molecular marker for the cholangiocarcinoma

Inventions 2-274: claims 1-13 (in part)

as invention 1, with nucleic acids corresponding to each of the entries in tables 1, 2, 3 or 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08243

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2002022746 A	23-01-2002	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08243

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G01N33/574 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2002, Nr. 05, 3. Mai 2002 (2002-05-03) & JP 2002 022746 A (YAGITA KYOKUHO), 23. Januar 2002 (2002-01-23) Beinhaltet die Verwendung von collagen type I als molekularem Marker für das cholangioläre Karzinom	1-13
A	DE LAS MULAS J MARTIN ET AL: "Immunohistochemical evaluation of canine primary liver carcinomas: Distribution of alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, keratins and vimentin." RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE, Bd. 59, Nr. 2, 1995, Seiten 124-127, XP009018425 ISSN: 0034-5288 das ganze Dokument	1-13
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26.02.04

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wimmer, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT 03/08243

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	RONCALLI MASSIMO ET AL: "Expression of new phenotypic markers in cholangiocarcinoma and putative precursor lesions." JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY, Nr. SUPPL. 3, 1993, Seiten 173-174, XP009018389 First International Conference on Hepatobiliary Tumours; Milan, Italy; August 30-September 2, 1992 ISSN: 0022-4790 das ganze Dokument -----	1-13
A	KAWAI HIROSHI F ET AL: "alpha-Fetoprotein-producing hepatoma cell lines share common expression profiles of genes in various categories demonstrated by cDNA microarray analysis." HEPATOLOGY, Bd. 33, Nr. 3, März 2001 (2001-03), Seiten 676-691, XP009018388 ISSN: 0270-9139 das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/08243

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 14, 16
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Gegenstände der Ansprüche 14 und 16 beziehen sich auf bestimmte Gruppierungen von Genen bzw. auf Darstellung von Daten, und stellen somit eine reine Wiedergabe von Informationen dar. Als solche fallen die Gegenstände dieser Anmeldungen unter die Bestimmungen unter Art.17(2)(a)(i) und Regel 39.1(v).
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-13 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Gegenstände der Ansprüche 14 und 16 beziehen sich auf bestimmte Gruppierungen von Genen bzw. auf Darstellung von Daten, und stellen somit eine reine Wiedergabe von Informationen dar. Als solche fallen die Gegenstände dieser Anmeldungen unter die Bestimmungen unter Art.17(2)(a)(i) und Regel 39.1(v) PCT.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 14, 16

Regel 39.1(v) PCT - Wiedergabe von Informationen

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

Erfindung 1: Ansprüche 1-13 (teilweise)

Verwendung einer Nukleinsäure entsprechend REFSEQ accession number Z74616, als molekularer Marker für das cholangioläre Karzinom.

Erfindungen 2-274: Ansprüche 1-13 (teilweise)

Wie Erfindung 1, mit Nukleinsäuren entsprechend jedem Eintrag aus Tabelle 1, 2, 3 oder 4.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/ 03/08243

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2002022746 A	23-01-2002	KEINE	