

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSKI RAZVOJ IN TEHNOLOGIJO
URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

(10)

SI/EP 2729579 T1

(12)

PREVOD ZAHTEVKOV EVROPSKEGA PATENTA

(21) Številka predmeta: **201231155**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **09.07.2012**

C12Q 1/00

(46) Datum objave prevoda zahtevkov:

31.07.2018

(96) Evropska patentna prijava:

09.07.2012 EP 12732686.6

(30) Prednostna pravica:

08.07.2011 US 201161505919 P

(87) Objava mednarodne patentne prijave:

WO 2013/007702, 17.01.2013

(86) Mednarodna patentna prijava:

09.07.2012 WO PCT/EP2012/063436

(97) Objava evropskega patenta:

EP 2729579 B1, 04.10.2017

(72) Izumiteljja: **LEWIN Joern, 10115 Berlin, DE;**
KRISPIN Manuel, 12157 Berlin, DE

(73) Imetnik: **Epigenomics AG,**
Genenstrasse 5, 10829 Berlin, DE

(74) Zastopnik: **Marjan Pipan, inž. el., Kotnikova 5, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **METODE IN NUKLEINSKE KISLINE ZA DOLOČANJE PROGNOZE RAKAVEGA OSEBKA**

SI/EP 2729579 T1

METODE IN NUKLEINSKE KISLINE ZA DOLOČANJE PROGNOZE RAKAVEGA OSEBKA

EP 2 729 579 B1

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Metoda za

- (i) določanje prognoze raka debelega črevesa ali kolorektalnega raka pri osebkcu po operaciji ali resekciji, po odstranitvi primarnega tumorja in pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji primarnega tumorja,
- (ii) ugotavljanje potrebe po dodatni medicinski oskrbi pri raku debelega črevesa ali kolorektalnem raku, po odstranitvi primarnega tumorja in pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji,
- (iii) izbira osebkca z rakom debelega črevesa ali kolorektalnim rakom za dodatno zdravljenje raka po odstranitvi primarnega tumorja in pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji, ali
- (iv) ugotavljanje, po odstranitvi primarnega tumorja in pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji, v primeru, da je rak debelega črevesa ali kolorektalni rak osebkca metastatičen, ki obsega korake:

- a. merjenje nivoja metilirane genomske DNA od SEPTIN9 (SEQ ID NO: 1), ki je metilirana v raku debelega črevesa ali kolorektalnega raku, vendar nemetilirana v nekancerogenom tkivu ali njegovem delcu v krvi, pridobljeni od osebkca pred odstranitvijo primarnega tumorja s kirurškim posegom ali z resekcijo (vzorec pred zdravljenjem);
- b. merjenje nivoja metilirane genomske DNA od SEPTIN9 (SEQ ID NO: 1) ali njenega delca, v krvi, pridobljeni od osebkca po tem,

ko je bil primarni tumor odstranjen z operacijo ali resekcijo in pred zdravljenjem, ki sledi operaciji ali resekciji primarnega tumorja (vzorec po zdravljenju), pri čemer je povečana ali enaka količina metilirane genomske DNA ali delca v vzorcu po odstranitvi primarnega tumorja v primerjavi z vzorcem pred zdravljenjem navaja

- (i) slabo napoved,
- (ii) potrebo po dodatnem zdravljenju raka pri osebk, ali
- (iii) izbiro osebk z rakom za dodatno zdravljenje raka, ali
- (iv) da je rak metastatičen.

2. Metoda po zahtevku 1, kjer je poleg merjenja nivoja metilirane genomske DNA od RASSF2A (SEQ ID NO: 16), prednostno merjenja metilirane genomske DNA vsaj pri enem citozinu, izbranem iz skupine, ki jo sestavljajo pozicije 21, 28, 30, 37 in 39 od SEQ ID NO: 32 za SEPTIN9 (SQ ID NO: 1) in pozicije 25, 29, 46, 52, 58, 70, 74, 79 in 89 od SEQ ID NO: 34 za RASSF2A (SEQ ID NO: 16).
3. Metoda po zahtevku 1, kjer je stopnja raka kolorektalni rak Stopnje I, Stopnje II ali Stopnje III.
4. Metoda po katerem koli izmed zahtevkov od 1 do 3, kjer je kri serum ali plazma.

5. Metoda po katerem koli od zahtevkov 1 do 4, kjer sta metilirana genomska DNA ali delec izmerjena kvantitativno ali delno kvantitativno, kvantitativno in delno kvantitativno in delno ali polkvantitativno.
6. Metoda po kateremkoli od zahtevkov 1 do 5, kjer sta metilirana genomska DNA ali delec izmerjena z MethyLight TM, HeavyMethyl TM ali specifičnim PCR za metiliranje.
7. Metoda po katerem koli od zahtevkov 1 do 6, kjer merjenje metilirane genomske DNA ali delca obsega kontaktiranje genomske DNA iz krvi z vsaj enim reagentom ali serijo reagentov, ki razlikujejo med metiliranimi in nemetiliranimi CpG dinukleotidi v vsaj eni ciljni regiji genomske DNA, pri čemer ciljna regija obsega ali hibridizira pod strogimi pogoji k zaporedju vsaj 9, vsaj 16 ali vsaj 25 sosednjih nukleotidov od SEQ ID NO: 1, kjer omenjeni sosednji nukleotidi obsegajo vsaj eno CpG dinukleotidno zaporedje, kjer je omenjeni reagent prednostno izbran iz skupine, ki vsebuje bisulfit, vodikov sulfit, disulfit in njihove kombinacije.
8. Metoda po kateremkoli izmed zahtevkov od 1 do 7, kjer se meri nivo metilirane genomske DNA za SEPTIN9 (SEQ ID NO: 1) in po izbiri za RASSF2a (SEQ ID NO: 16) in kjer se metilirana genomska DNA ali delec merita z metodami MethyLight TM, HeavyMethylTM ali specifičnim PCR za metiliranje.
9. Metoda za
 - (i) določanje prognoze raka debelega črevesa ali kolorektalnega raka pri osebkcu po operaciji ali resekciji, po odstranitvi primarnega tumorja in

pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji primarnega tumorja,

(ii) ugotavljanje potrebe po dodatni medicinski oskrbi pri raku debelega črevesa ali kolorektalnem raku, po odstranitvi primarnega tumorja in pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji,

(iii) izbira osebkov z rakom debelega črevesa ali kolorektalnim rakom za dodatno zdravljenje raka po odstranitvi primarnega tumorja in pred zdravljenjem po operaciji ali resekciji, ali

(iv) ugotavljanje, po operaciji in resekciji odstranitve primarnega tumorja, v primeru, da je rak debelega črevesa ali kolorektalni rak osebkov metastatičen, in pred zdravljenjem ki sledi operaciji ali resekciji, ki obsega korake:

a. merjenje nivoja izražanja gena SEPTIN9 in/ali njegovega promotorja ali njegovih regulatornih elementov ali njegovega delca in po izbiri iz gena RASSF2A in/ali njegovega promotorja ali njegovih regulatornih elementov ali njegovega delca pri bolniku pred odstranitvijo primarnega tumorja, s kirurškim posegom ali resekcijo (vzorec pred zdravljenjem);

b. merjenje nivoja izražanja gena SEPTIN9 in/ali njegovega promotorja ali njegovih regulatornih elementov ali njegovega delca, in po izbiri iz gena RASSF2A in/ali njegovega promotorja ali njegovih regulatornih elementov ali njegovega delca pri bolniku, katerem je bil primarni tumor odstranjen z operacijo in resekcijo pred zdravljenjem, ki sledi operaciji ali resekciji (vzorec po zdravljenju),

kjer povečana ali enaka količina izražanja gena SEPTIN9 in/ali njegovega promotorja ali njegovih regulatornih elementov ali

njegovega delca in po izbiri tistega gena RASSF2A, in/ali njegovega promotorja ali njegovih regulatornih elementov ali njegovega delca v vzorcu po zdravljenju, ki sledi operaciji in resekcijo glede na vzorec pred zdravljenjem, ki navaja

- (i) slabo napoved,
- (ii) potrebo po dodatnem zdravljenju raka pri osebk,
- (iii) izbiro osebk z rakom za dodatno zdravljenje raka, ali
- (iv) da je rak metastatičen.