

(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  
6. Februar 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2003/010336 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12Q 1/68,  
G01N 33/574

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2002/008305

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juli 2002 (25.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 36 273.0 25. Juli 2001 (25.07.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: DEBUSCHEWITZ, Sabine [DE/DE];  
Grasbrunnerstrasse 20, 85635 Höhenkirchen-Siegers-  
brunn (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.; Weick-  
mann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München  
(DE).

(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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 29. Dezember 2004

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

(54) Title: MOLECULAR MARKERS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA

(54) Bezeichnung: MOLEKULARE MARKER BEIM HEPATOZELLULÄREN KARZINOM

(57) Abstract: The invention relates to molecular markers occurring for hepatocellular carcinoma. The invention more particularly comprises gene sequences or peptides coded thereby which can be regulated upwards or downwards for hepatic cell carcinoma (HCC) in relation to healthy, normal liver cells in the expression thereof. The invention also relates to the use of said sequences in the diagnosis and/or therapy of HCC and for screening purposes in order to identify novel active ingredients for HCC. The invention also relates to an HCC specific cluster as a unique diagnostic agent for HCC.

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

WO 2003/010336 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
 PCT/EP 02/08305

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

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 C12Q G01N

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, EMBASE, MEDLINE, EMBL, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OHMACHI YOSHITAKA ET AL: "Specific expression of the pancreatic-secretory-trypsin-inhibitor (PSTI) gene in hepatocellular carcinoma." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 55, no. 5, 1993, pages 728-734, XP009018365 ISSN: 0020-7136 the whole document ----- -/--	1-8, 12-15

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 Pstentlean 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 app nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wimmer, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC/EP 02/08305

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OHMACHI YOSHITAKA ET AL: "Expression of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in the liver infected with hepatitis B virus." JOURNAL OF HEPATOLOGY, vol. 21, no. 6, 1994, pages 1012-1016, XP009018381 ISSN: 0168-8278 the whole document	1-9, 12-15
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 -----	1-9, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/08305

**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.: 16, 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 16 and 17 relate to particular groupings of genes and to the representation of data, and are thus merely presentations of information. As such, these claims are covered by the provisions of 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 supplemental 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.:

16, 17

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.1

Claims 16 and 17 relate to particular groupings of genes and to the representation of data, and are thus merely presentations of information. As such, these claims are covered by the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(v).

Claims 16 and 17

PCT Rule 39.1(v) - presentation of information

The applicant is advised that 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. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08305

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

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE:

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12Q G01N

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, EMBASE, MEDLINE, EMBL, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>p</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	OHMACHI-YOSHITAKA ET AL: "Specific expression of the pancreatic-secretory-trypsin-inhibitor (PSTI) gene in hepatocellular carcinoma." INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, Bd. 55, Nr. 5, 1993, Seiten 728-734, XP009018365 ISSN: 0020-7136 das ganze Dokument ----- -/--	1-8, 12-15



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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
1. Oktober 2003	12.6.02.04
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

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>OHMACHI YOSHITAKA ET AL: "Expression of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in the liver infected with hepatitis B virus."            JOURNAL OF HEPATOLOGY,            Bd. 21, Nr. 6, 1994, Seiten 1012-1016,            XP009018381            ISSN: 0168-8278            das ganze Dokument</p>	<p>1-9,            12-15</p>
A	<p>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</p>	<p>1-9,            12-15</p>

## 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. 16, 17  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Gegenstände der Ansprüche 16 und 17 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:  
16, 17

**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 16 und 17 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.: 16, 17

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.