



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2396652 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/573 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.03.26
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.12.13
(86)	European Application Nr.	10741728.9
(86)	European Filing Date	2010.02.11
(87)	The European Application's Publication Date	2011.12.21
(30)	Priority	2009.02.11, US, 151779 P 2009.12.14, US, 286250 P
(84)	Designated Contracting States:	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 ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Cedars-Sinai Medical Center, 8700 Beverly Boulevard, Los Angeles, CA 90048, US-USA
(72)	Inventor	PIMENTEL, Mark, 9805 Burgen Ave., Los Angeles California 90034, US-USA CHANG, Christopher, 3271 S. Sepulveda Blvd., 202, Los Angeles California 90034, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, DK-1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL SYNDROME BASED ON CYTOLETHAL DISTENDING TOXIN
------	-------	--

(56)	References Cited:	US-A1- 2006 127 359, US-A1- 2007 212 691, SUNG J ET AL: "W1938 Antibody to Cytolethal Distending Toxin of Campylobacter Jejuni Stains Small Bowel Myenteric Neuromuscular Elements in Control and C. Jejuni Exposed Rats: A Possible Role of Molecular Mimicry", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 138, no. 5, 1 May 2010 (2010-05-01), pages S-770, XP027026077, ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2010-04-27], HICKEY ET AL.: 'Campylobacter jejuni cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells.' INFECT IMMUN vol. 68, no. 12, December 2000, pages 6535 - 6541, XP055093820, PURDY ET AL.: 'Characterisation of cytolethal distending toxin (CDT) mutants of Campylobacter jejuni' J MED MICROBIOL vol. 49, no. 5, May 2000, pages 473 - 479, XP055093815, ABUOUN ET AL.: 'Cytolethal distending toxin (CDT)-negative Campylobacter jejuni strains and anti-CDT neutralizing antibodies are induced during human infection but not during colonization in chickens' INFECT IMMUN vol. 73, no. 5, May 2005, pages 3053 - 3062, XP055093816, BOURKE.: 'Campylobacter infection: small bowel and colon.' CURR OPINION
------	-------------------	--

GASTROENTEROL vol. 18, no. 1, January 2002, pages 4 - 9, XP008167920, MORALES WALTER ET AL: "Antibodies to Cytolethal Distending Toxin of Campylobacter Jejuni Bind to Enteric Neuronal Elements: Further Evidence for Molecular Mimicry", GASTROENTEROLOGY, vol. 142, no. 5, Suppl. 1, May 2012 (2012-05), pages S837-S838, XP002730549, & DIGESTIVE DISEASE WEEK (DDW); SAN DIEGO, CA, USA; MAY 19 -22, 2012

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. Diagnostisk fremgangsmåte, som omfatter:

å detektere nærværet eller fraværet i en biologisk prøve av:

én eller flere markører av cytoletalt utstrekende toksin (CDT); eller CDT;

5 hvori den biologiske prøven er blitt oppnådd fra et individ valgt fra gruppen som består av: et individ som har behov for en diagnose angående irritabel tarmsyndrom (IBS), et individ som har behov for en diagnose angående en delmengde av IBS, et individ som har behov for en bestemmelse av en sannsynlighet for å ha eller utvikle IBS, et individ som har behov for en bestemmelse av en sannsynlighet for å ha eller utvikle en delmengde av IBS, et individ som
10 ønsker en prognose for et svar på antibiotisk behandling for IBS, et individ som ønsker en prognose for et svar på antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS og kombinasjoner derav, et individ som har behov for en bestemmelse angående liten tarmbakteriell overvekst (SIBO), et individ som har behov for å bestemme en mottakelighet for å ha SIBO, et individ som har behov for en diagnose angående ikke-sår dyspepsi (NUD);
15 og korrelere nærværet av:

én eller flere markører av CDT; eller CDT;

med et sannsynlig nærvær av IBS, et sannsynlig nærvær av en delmengde av IBS, en sannsynlighet for å ha eller utvikle IBS, en sannsynlighet for å ha eller utvikle en delmengde av IBS, en høyere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat av antibiotisk behandling for IBS,
20 en høyere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat fra antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS, et sannsynlig nærvær av SIBO, en høyere mottakelighet for å ha SIBO og/eller et sannsynlig nærvær av NUD; eller

å korrelere et fravær av:

én eller flere markører av CDT; eller CDT;

25 med et sannsynlig fravær av IBS, et sannsynlig fravær av delmengden av IBS, en lavere sannsynlighet for å ha eller utvikle IBS, en lavere sannsynlighet for å ha eller utvikle delmengden av IBS, en lavere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat av antibiotisk behandling for IBS, en lavere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat fra antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS, et sannsynlig fravær av SIBO, en lavere
30 mottakelighet for å ha SIBO og/eller et sannsynlig fravær av NUD;

hvor den ene eller flere markører av CDT velges fra gruppen som består av:

én eller flere CdtA-, CdtB-, CdtC-delenheter av CDT;

ett eller flere antistoffer mot CDT, CdtA, CdtB, CdtC eller et fragment derav; og/eller

én eller flere nukleinsyrer som koder for CDT, CdtA, CdtB, CdtC eller et fragment

derav.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori individet har et vertsprotein med minst 80 % homologi til CDT eller til en delenhhet av CDT; og detektering av nærvær eller fravær i den biologiske prøven av den ene eller flere markører av cytoletalt utstrekende toksin (CDT) eller CDT korrelerer med nærvær eller fravær av vertsproteinet i individet.
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, som videre omfatter å velge en antibiotisk behandling for individet basert på det sannsynlige nærværet av IBS, det sannsynlige nærværet av delmengden av IBS, sannsynligheten for å ha eller utvikle IBS, sannsynligheten for å ha eller utvikle delmengden av IBS, det sannsynlige nærværet av NUD, det sannsynlige nærværet av SIBO, den høyere mottakeligheten for å ha SIBO, den høyere sannsynligheten for å ha det fordelaktige resultatet av antibiotisk behandling for IBS, og/eller den høyere sannsynligheten for å ha det gunstige resultatet fra antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS.
4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori delmengden av IBS velges fra gruppen som består av forstoppelse-dominerende IBS, diaré-dominerende IBS, blandet IBS, ubestemt IBS og antibiotisk responsiv IBS.
5. Fremgangsmåten ifølge ett foregående krav, hvori den ene eller flere markører av CDT velges fra gruppen som består av ett eller flere *anti*-CDT-antistoffer.
6. Fremgangsmåten ifølge ett foregående krav, hvori den ene eller flere markører av CDT er et antistoff som er i stand til å binde spesifikt til CdtB, CDT, CdtA, CdtC eller et fragment derav.
7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori CdtB er CdtB av *Campylobacter jejuni*.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori CdtB av *Campylobacter jejuni* har en aminosyresekvens minst 80 % identisk med SEQ ID NO:5.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori antistoffet er i stand til å binde spesifikt til en epitop på 5 til 22 sammenhengende rester av SEQ ID NO:5.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori epitopen er på 17 sammenhengende rester som offentliggjort ved SEQ ID NO:3.

5 11. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori antistoffet er i stand til å binde spesifikt til en epitop på SEQ ID NO:4.

12. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori CdtB er:

- 10 i) CdtB av *Campylobacter coli* og har en aminosyresekvens minst 80 % identisk med SEQ ID NO:1; eller
- ii) CdtB av *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* eller *Clostridium difficile*.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori:

15 den biologiske prøven er oppnådd fra et individ valgt fra gruppen som består av: et individ som har behov for en diagnose angående irritabel tarmsyndrom (IBS), et individ som har behov for en diagnose angående en delmengde av IBS, et individ som har behov for en bestemmelse av en sannsynlighet for å ha eller utvikle IBS, et individ som har behov for en bestemmelse av en sannsynlighet for å ha eller utvikle en delmengde av IBS, et individ som ønsker en prognose for et svar på antibiotisk behandling for IBS, et individ som ønsker en prognose av et svar på antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS og kombinasjoner derav; og

20

fremgangsmåten omfatter:

å korrelere nærværet av én eller flere markører av CDT med et sannsynlig nærvær av IBS, et sannsynlig nærvær av en delmengde av IBS, en sannsynlighet for å ha eller utvikle IBS, 25 en sannsynlighet for å ha eller utvikle en delmengde av IBS, en høyere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat av antibiotisk behandling for IBS, og/eller en høyere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat fra antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS; eller

å korrelere et fravær av én eller flere markører av CDT med et sannsynlig fravær av IBS, et sannsynlig fravær av delmengden av IBS, en lavere sannsynlighet for å ha eller utvikle 30 IBS, en lavere sannsynlighet for å ha eller utvikle delmengden av IBS, en lavere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat fra antibiotisk behandling for IBS, og/eller en lavere sannsynlighet for å ha et gunstig resultat fra antibiotisk behandling for å redusere sannsynligheten for å ha IBS;

hvor den ene eller flere markører av CDT er ett eller flere antistoffer mot CDT, CdtA, CdtB, CdtC eller et fragment derav.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori den ene eller flere markører av CDT er ett eller flere antistoffer mot CdtB eller et fragment derav.