



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2726634 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2017.06.19

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2017.02.22

(86) European Application Nr. 12807230.3

(86) European Filing Date 2012.06.29

(87) The European Application's Publication Date 2014.05.07

(30) Priority 2011.07.01, US, 201161571657 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 Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, US-USA

(72) Inventor TREON, Steven, P., 180 Pond Street, Jamaica Plain, MA 02130, US-USA

(74) Agent or Attorney Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **DISCOVERY OF A SOMATIC MUTATION IN MYD88 GENE IN LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA**

(56) References Cited:
Anonymous: "Paper: Whole Genome Sequencing Reveals a Widely Expressed Mutation (MYD88 L265P) with Oncogenic Activity in Waldenstrom's Macroglobulinemia", , 12 December 2011 (2011-12-12), XP055164133, Retrieved from the Internet:
URL:http://oncology.by/uplds/ASH/MAC/webpr_ogramcd/Paper45093.html [retrieved on 2015-01-22]
LEIF BERGSAGEL P ET AL: "Comprehensive Identification of Somatic Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia", CANCER CELL, vol. 20, no. 1, 30 June 2011 (2011-06-30), pages 5-7, XP028379876, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCR.2011.06.023 [retrieved on 2011-06-30]
XOSE S. PUENTE ET AL: "Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia", NATURE, vol. 475, no. 7354, 5 June 2011 (2011-06-05), pages 101-105, XP055164265, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10113
YOGESH S JEELALL ET AL: "Oncogenic MYD88 mutation drives Toll pathway to lymphoma", IMMUNOLOGY AND CELL BIOLOGY, vol. 89, no. 6, 26 April 2011 (2011-04-26), pages 659-660, XP055164271, ISSN: 0818-9641, DOI: 10.1038/icb.2011.31
HONGTAO YE ET AL: "t(1;14) and t(11;18) in the differential diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia", MODERN PATHOLOGY, vol. 17, no. 9, 14 May 2004 (2004-05-14), pages 1150-1154, XP055164495, ISSN: 0893-3952, DOI: 10.1038/modpathol.3800164
PEI LIN ET AL: "Lymphoid Neoplasms Associated With IgM Paraprotein A Study of 382 Patients", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY, vol. 123, no. 2, 4 January 2005 (2005-01-04), pages 200-205, XP055164669, ISSN: 0002-9173, DOI: 10.1309/2A0FL1HM5PN2510P
NGO, V.N. ET AL.: 'Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma.' NATURE. vol. 470, no. 7332, 03 February 2011, pages 115 - 119, XP055141842
GERTZ, M.A. ET AL.: 'Waldenstrom's Macroglobulinemia.' THE ONCOLOGIST. vol. 5, no. 1, 2000, pages 63 - 67, XP055141858
BERGER, F. ET AL.: 'Clinicopathologic features of Waldenstrom's macroglobulinemia and

marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity?.' CLIN LYMPHOMA. vol. 5, no. 4, March 2005, pages 220 - 224, XP055141862
TREON, S.P. ET AL.: 'MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenstrom's Macroglobulinemia.'
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. vol. 367, no. 9, 30 August 2012, pages 826 - 833, XP055141863

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. En *in vitro*-fremgangsmåte for å lette diagnose av lymfoplasmacytær lymfom hos et individ, der fremgangsmåten omfatter:

bestemmelse av hvorvidt det er en mutasjon i posisjon 38182641 i kromosom 3p22.2 basert på referansegenomet NCBI Build 37, i en biologisk prøve fra et individ som har én eller flere av de følgende kliniske trekk: anemi, hyper-viskositet, neuropati, koagulopati, splenomegali, hepatomegali, adenopati, og et IgM-serum-paraprotein, hvor tilstedeværelsen av mutasjonen er en indikasjon på at individet har lymfoplasmacytær lymfom.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor individet presenterer

- (i) to eller flere av de kliniske egenskapene, eller
- (ii) tre eller flere av de kliniske egenskapene.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, videre omfattende å tilveiebringe en rapport som oppsummerer statistisk signifikante resultater som indikerer at individet har lymfoplasmacytær hvis individet har mutasjonen.

4. En *in vitro*-fremgangsmåte for å skille lymfoplasmacytær lymfom fra andre B-celle-svulster, hvor fremgangsmåten omfatter:

bestemmelse av hvorvidt det er en mutasjon i posisjon 38182641 i kromosom 3p22.2 basert på referansegenomet NCBI Build 37, i en biologisk prøve fra et individ som har symptomer på lymfoplasmacytær lymfom og minst én B-celle-neoplasme valgt fra gruppen bestående av nodale marginalsonelymfomer, ekstranodalt marginalsonelymfom av slimhinne-assosiert lymfoidvev (MALT-lymfom), marginalsone B-celle-lymfom i milten, monoklonal gammopati av ubestemt signifikans og plasmacellemyelom, og fremskaffelse av en rapport om hvorvidt individet har en mutasjon i posisjon 38182641 i kromosom 3p22.2, hvor tilstedeværelsen av mutasjonen er en indikasjon på at individet har lymfoplasmacytær lymfom.

5. En *in vitro*-fremgangsmåte for å overvåke progresjon eller tilbakefall av lymfoplasmacytær lymfom (LPL) hos et individ, omfattende
 å bestemme nivået av en transkripsjon omfattende en mutasjon ved posisjon 38182641 i
 kromosom 3p22.2 basert på referanseggenomet NCBI Build 37, i flere biologiske prøver av
 5 individet innhentet over en tidsperiode,
 hvor en endring i nivået av transkripsjonen i løpet av tidsperioden er indikativ for
 progresjon eller tilbakefall av LPL hos individet.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor individet gjennomgår kjemoterapi.

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 5-6, hvor nivået av
 transkripsjonen blir målt ved hjelp av kvantitativ sanntidspolymerase-kjedereaksjon,
 eventuelt hvor
 den kvantitative sanntidspolymerase-kjedereaksjonen utføres under anvendelse av en
 15 allelspesifikk primer, og hvor den allelspesifikke primer hybridiserer ved eller nær sin 3'-
 ende til mutasjonen i posisjon 38182641 i kromosomet 3p22.2.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor den biologiske
 prøven er en prøve fra benmarg, lymfeknute, milt eller blod.

9. En sammensetning omfattende
 en myeloid-differensiering-primær-respons 88 (MyD88)-inhibitor, en interleukin-
 reseptor-assosiert kinase 1/4 (IRAK-1/4)-inhibitor, og/eller en Brutons tyrosinkinase-
 aktivitet (BTK)-inhibitor
 25 for anvendelse ved behandling av lymfoplasmacytær lymfom hos et individ som har en
 mutasjon i posisjon 38182641 i kromosom 3p22.2 basert på referanseggenomet NCBI
 Build 37.

10. En sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor MyD88-inhibitoren er en
 30 peptidomimetisk forbindelse ST2825.

11. En sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor IRAK-1/4-inhibitoren er N-(2-
 morfolinyletyl)-2-(3-nitrobenzoylamido)-benzimidazol.

12. En sammensetning for anvendelse ifølge krav 9, hvor BTK-inhibitoren er Ibrutinib.

13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-8 eller en sammensetning for
 anvendelse ifølge kravene 9-12, hvor mutasjonen resulterer

- (i) i en enkel nukleotidendring fra T til C i myeloid-differensiering-primær-respons 88 (MyD88)-genet, eller
- (ii) i en aminosyre-endring fra leucin til prolin ved posisjon 265 i myeloid-differensiering-primær-respons 88-proteinet.

5

14. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor nevnte bestemmelse omfatter å utføre et assay for å undersøke stilling 38182641 i kromosom 3p22.2, eventuelt hvor analysen omfatter allelspesifikk polymerase-kjedereaksjon utført ved bruk av en allelspesifikk primer, hvor den allelspesifikke primer hybridiserer ved eller nær sin

10

3'-ende til mutasjonen i posisjon 38182641 i kromosom 3p22.2.

15. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 5-7 eller 14, hvor den allelspesifikke primeren er SEQ ID NO: 5.

15

16. En myeloid-differensiering-primær-respons 88 (MyD88)-inhibitor, en interleukin-reseptor-assosiert kinase 1/4 (IRAK-1/4)-inhibitor, og/eller en Brutons tyrosinkinase-aktivitet (BTK)-inhibitor

for anvendelse ved behandling lymfoplasmacytær lymfom hos et individ, hvor individet har ett eller flere kliniske tegn på anemi, hyper-viskositet, neuropati,

20

koagulopati, splenomegali, hepatomegali, adenopati, og et IgM-serum paraprotein; og en biologisk prøve av individet er blitt bestemt til å ha en mutasjon i posisjon 38182641 i kromosom 3p22.2 basert på referansegеноmet NCBI Build 37.