



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2912193 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2018.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61K 31/635 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C12Q 1/18 (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.01.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.29
(86)	European Application Nr.	13786402.1
(86)	European Filing Date	2013.10.29
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.02
(30)	Priority	2012.10.29, US, 201261719748 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	Arizona Board of Regents on Behalf of University of Arizona, 220 W. Sixth St., Tucson, AZ 85721, USA
(72)	Inventor	GERNER, Eugene, 1780 W. Sunset, Tucson, AZ 85704, USA PAZ, Edwin, 2002 E. River Road, R12, Tucson, AZ 85718, USA LAFLEUR, Bonnie, 4151 W. Speedway Blvd., Tucson, AZ 85725, USA GARCIA-HUIDOBRO, Jenaro, 5051 N. Apache Hills Trail, Tucson, AZ 85750, USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	PREDICTIVE MARKERS FOR POLYAMINE INHIBITOR CANCER THERAPIES
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2010/132817, WO-A2-2009/048932, WO-A2-2011/135459, LOZIER ANN M ET AL: "Targeting ornithine decarboxylase reverses the LIN28/Let-7 axis and inhibits glycolytic metabolism in neuroblastoma.", ONCOTARGET 01 JAN 2015, vol. 6, no. 1, 1 January 2015 (2015-01-01) , pages 196-206, ISSN: 1949-2553, VICTOR A. LEVIN ET AL: "Relationship between ornithine decarboxylase levels in anaplastic gliomas and progression-free survival in patients treated with DFMO-PCV chemotherapy", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER,
------	----------------------	--

vol. 121, no. 10, 15 November 2007 (2007-11-15), pages 2279-2283, XP055092930, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.22914, EDWIN A. PAZ ET AL: "Polyamines are oncometabolites that regulate the LIN28/let-7 pathway in colorectal cancer cells", MOLECULAR CARCINOGENESIS, 4 May 2013 (2013-05-04), pages n/a-n/a, XP055089995, ISSN: 0899-1987, DOI: 10.1002/mc.22051, HIXSON L J ET AL: "Sources of variability in estimating ornithine decarboxylase activity and polyamine contents in human colorectal mucosa.", CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS & PREVENTION : A PUBLICATION OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, COSPONSORED BY THE AMERICAN SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY JUN 1994, vol. 3, no. 4, June 1994 (1994-06), pages 317-323, ISSN: 1055-9965, THOMPSON P A ET AL: "Levels of Rectal Mucosal Polyamines and Prostaglandin E2 Predict Ability of DFMO and Sulindac to Prevent Colorectal Adenoma", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 139, no. 3, 1 September 2010 (2010-09-01), pages 797-805.e1, XP027271788, ISSN: 0016-5085 [retrieved on 2010-06-09]

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. Sammensetning omfattende en ornitindekarboksylase (ODC)-hemmer, for anvendelse i den forebyggende eller kurerende behandlingen av kreft hos en pasient, hvori pasientens kreft utviser: (i) et redusert *let-7* ikke-kodende RNA-uttrykkingsnivå sammenlignet med et referanse-*let-7* ikke-kodende RNA-uttrykkingsnivå; eller, (ii) et forhøyet HMGA2-proteinuttrykkingsnivå sammenlignet med et referanse-HMGA2-proteinuttrykkingsnivå eller et forhøyet LIN28-proteinuttrykkingsnivå sammenlignet med et referansenivå.

2. Fremgangsmåte for å predikere effekten av en antikreftterapi omfattende en ornitindekarboksylase (ODC)-hemmer, omfattende å vurdere en celled eller et vevs *let-7* ikke-kodende RNA-nivå, eller HMGA2-proteinnivå, eller LIN28-proteinnivå i en prøve fra en pasient som skal behandles med terapien, hvori et lavt *let-7* ikke-kodende RNA-nivå i en celled eller et vev predikerer en høyere effekt for behandlingen, eller et høyt celled- eller vevs-HMGA2-proteinnivå predikerer en høyere effekt for behandlingen, eller et høyt celled- eller vevs-LIN28-proteinnivå predikerer en høyere effekt for behandlingen.

3. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori referansenivået er et nivå observert i et ikke-sykt individ, eller et nivå observert i en ikke-cancerøs celled fra pasienten.

4. Sammensetningen ifølge krav 1 eller fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori nivået er tilveiebrakt i en rapport som inneholder informasjon om nivået, eller som inneholder en pasienthistorikk som viser resultatene, eller ved å vurdere et uttrykkingsnivå for et *let-7* ikke-kodende RNA, eller HMGA2-proteinnivå, eller LIN28-proteinnivå i en kreftcelled fra en prøve.

5. Sammensetningen eller fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori vurderingen av *let-7* ikke-kodende RNA omfatter kvantitativ PCR, eller Northern blotting; eller vurderingen av HMGA2-proteinnivå eller LIN28-proteinnivå omfatter immunhistokjemi, eller Western blotting, eller ELISA.

6. Sammensetningen eller fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori prøven er blodprøved, eller en vevsprøved, eller tumorvevsprøved.

5 **7.** Sammensetningen ifølge krav 1 eller fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori kreften er kolorektal kreft, neuroblastom, brystkreft, bukspyttkjertelkreft, hjernekreft, lungekreft, magekreft, en blodkreft, hudkreft, testikkelkreft, prostatakreft, eggstokkreft, leverkreft eller spiserørskreft, livmorhalskreft, hode- og nakkekreft, ikke-melanom hudkreft, eller glioblastom.

10 **8.** sammensetningen ifølge krav 1 eller fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori ODC-hemmeren er α -difluormetylnitrit (DFMO); eventuelt hvori:
en effektiv mengde av DFMO er 500 mg/dag; eller
en effektiv mengde av DFMO er fra 0,05 til 5,0 g/m²/dag; eller
DFMO-et er formulert som en hard eller myk kapsel, en tablett eller en væske;
eller
DFMO-et administreres hver 12. time; eller
DFMO-et administreres hver 24. time.

15

20 **9.** Sammensetningen ifølge krav 1 eller fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori sammensetningen eller antikreftterapien ytterligere omfatter et ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID); eventuelt,
hvor NSAID-et er en COX-2-hemmer, sulindak, celecoxib, naproksen, diklofenak eller aspirin.

25 **10.** Sammensetningen eller fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori ODC-hemmeren eller NSAID-et administreres oralt, intraarterielt eller intravenøst;
eller
ODC-hemmeren og NSAID-et administreres ved distinkte veier.

30 **11.** Sammensetningen eller fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori en effektiv mengde sulindak er fra 10 til 1500 mg/dag, slik som
10 til 400 mg/dag, slik som
150 mg/dag.

35 **12.** Sammensetningen eller fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori ODC-hemmeren administreres før NSAID-et, eller
hvor ODC-hemmeren administreres etter NSAID-et, eller
hvor ODC-hemmeren administreres før og etter NSAID-et, eller
hvor ODC-hemmeren administreres samtidig med NSAID-et.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 2, ytterligere omfattende å oppnå resultater fra en test som bestemmer at pasientens genotype ved posisjon +316 for minst én allel av *ODC1*-genpromotoren er G.

5

14. Sammensetningen ifølge krav 1 eller fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori pasienten er et menneske.