



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2972386 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.06.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.01.10
(86)	European Application Nr.	14717266.2
(86)	European Filing Date	2014.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2016.01.20
(30)	Priority	2013.03.15, US, 201361787967 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	Somallogic, Inc., 2945 Wilderness Place, Boulder, CO 80301, US-USA
(72)	Inventor	NIKRAD, Malti, 2945 Wilderness Place, Boulder, Colorado 80301, US-USA FIELD, Stuart G., 2945 Wilderness Place, Boulder, Colorado 80301, US-USA WILLIAMS, Stephen Alaric, 2945 Wilderness Place, Boulder, Colorado 80301, US-USA
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) AND NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) BIOMARKERS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	LANA SELMAN ET AL: "Structure and function of collectin liver 1 (CL-L1) and collectin 11 (CL-11, CL-K1)", IMMUNOBIOLOGY, vol. 217, no. 9, 1 September 2012 (2012-09-01), pages 851-863, XP055143352, ISSN: 0171-2985, DOI: 10.1016/j.imbio.2011.12.008, WO-A1-2010/000835, US-A1- 2008 311 593, MUSSO G ET AL: "Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity", ANNALS OF MEDICINE, TAYLOR & FRANCIS A B, SE, vol. 43, no. 8, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 617-649, XP008166262, ISSN: 0785-3890, DOI: 10.3109/07853890.2010.518623 [retrieved on 2011-11-02], DAVID E. KLEINER ET AL: "Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease", HEPATOLOGY, vol. 41, no. 6, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 1313-1321, XP055123202, ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.20701, CYNTHIA A. MOYLAN ET AL: "Hepatic gene expression profiles differentiate presymptomatic patients with mild versus severe non alcoholic fatty liver disease", HEPATOLOGY, vol. 59, no. 2, 13 December 2013 (2013-12-13), pages 471-482, XP055143275, ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/hep.26661, JANG YEL SHIN ET AL: "Serum sex hormone-binding globulin levels are independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in

people with type 2 diabetes", DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, AMSTERDAM, NL, vol. 94, no. 1, 25 July 2011 (2011-07-25), pages 156-162, XP028323711, ISSN: 0168-8227, DOI: 10.1016/J.DIABRES.2011.07.029 [retrieved on 2011-07-29], G-X. TIAN ET AL: "Oestradiol is a protective factor for non-alcoholic fatty liver disease in healthymen", OBESITY REVIEWS, vol. 13, no. 4, 12 January 2012 (2012-01-12), pages 381-387, XP055143189, ISSN: 1467-7881, DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00978.x, XIAOMIN HUA ET AL: "Low serum sexhormone-binding globulin is associated with nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients", CLINICAL ENDOCRINOLOGY, vol. 80, no. 6, 5 December 2013 (2013-12-05), pages 877-883, XP055143186, ISSN: 0300-0664, DOI: 10.1111/cen.12360, Stergios A Polyzos ET AL: "Sex steroids and sexhormone-binding globulin in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease", Hormones (Athens, Greece), 1 July 2013 (2013-07-01), pages 405-416, XP055143188, Greece Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24126309>, BELL L N ET AL: "Serum proteomics and biomarker discovery across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease", HEPATOLOGY, JOHN WILEY & SONS, INC, USA, vol. 51, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 111-120, XP002605132, ISSN: 0270-9139, M Nikrad ET AL: "NOVEL SERUM PROTEIN SIGNATURE ASSOCIATED WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE", , 18 May 2013 (2013-05-18), XP055123293, Retrieved from the Internet: URL:http://www.somalologic.com/somalologic/media/Assets/Posters/2013-NASH_DDW-2.pdf [retrieved on 2014-06-13]

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

- 5 **1.** Fremgangsmåte for å bestemme om et individ har ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), omfattende å danne et biomarkørpanel med N biomarkørproteiner av biomarkørproteinene listet opp i tabell 7, å detektere nivået av hvert av de N biomarkørproteinene i panelet i en prøve fra individet, hvori minst ett av det N biomarkørproteinene er COLEC11, og hvori prøven er en blodprøve, serumprøve eller plasmaprøve.
- 10 **2.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori N er 1 til 10, eller N er 2 til 10, eller N er 3 til 10, eller N er 4 til 10, eller N er 5 til 10, eller N er 1 til 5, eller N er 2 til 5, eller N er 3 til 5.
- 15 **3.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller krav 2, hvori fremgangsmåten omfatter å detektere nivået av COLEC11 og én eller flere av C7, PPID, IGFBP3, SIGLEC14, AIMP1, TOP1, CA6, STX1A, GPC5, HIPK3, IGFBP7 og IL3RA.
- 20 **4.** Fremgangsmåte for å bestemme om et individ med ikke-alkoholisk steatose har ikke-alkoholisk steatohepatitt, omfattende å danne et biomarkørpanel med N biomarkørproteiner av biomarkørproteinene listet opp i tabell 9, å detektere nivået av hvert av de N biomarkørproteinene i panelet i en prøve fra individet, hvori minst ett av de N biomarkørproteinene er COLEC11.
- 25 **5.** Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori N er 1 til 8, eller N er 2 til 8, eller N er 3 til 8, eller N er 4 til 8, eller N er 5 til 8, eller N er 1 til 5, eller N er 2 til 5, eller N er 3 til 5.
- 30 **6.** Fremgangsmåte for å bestemme om et individ med ikke-alkoholisk steatose har ikke-alkoholisk steatohepatitt eller for å overvåke et individ med ikke-alkoholisk steatose for utvikling NASH, omfattende å detektere nivået av COLEC11, og eventuelt én eller flere av C7, PPID, IGFBP3, SIGLEC14, AIMP1, TOP1, CA6 og STX1A i en prøve fra individet, hvori et nivå av C7, COLEC11 eller SIGLEC14 som er høyere enn et kontrollnivå av den respektive biomarkøren, og/eller et nivå av IGFBP3, AIMP1, TOP1, CA6, PPID eller STX1A som er lavere enn et kontrollnivå av den respektive biomarkøren, angir at individet har NASH.
- 35

7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 6, hvori individet har mild, moderat eller alvorlig steatose.

5 **8.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori NASH er en NASH på stadium 1, 2, 3 eller 4.

10 **9.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 4 til 8, hvori fremgangsmåten omfatter å detektere nivåene av COLEC11 og minst én, to eller tre biomarkører valgt fra C7, PPID og IGFBP3; eller å detektere nivåene av COLEC11 og minst én, minst to, minst tre, minst fire eller fem biomarkører valgt fra SIGLEC14, AIMP1, TOP1, CA6 og STX1A.

15 **10.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene de foregående kravene, hvori individet har en risiko for å utvikle NAFLD, steatose eller NASH.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori individet har en NAFLD-komorbiditet valgt fra fedme, abdominal fedme, metabolsk syndrom, kardiovaskulær sykdom og diabetes.

20 **12.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten omfatter å bringe biomarkørene til prøvene fra individet i kontakt med et sett av biomarkør oppfangingsreagenser, hvori hver biomarkør oppfangingsreagens av settet av biomarkør oppfangingsreagenser spesifikt binder til en annen biomarkør som detekteres.

25 **13.** Fremgangsmåten ifølge krav 12, hvori hver biomarkør oppfangingsreagens er et antistoff eller en aptamer.

30 **14.** Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvori hver biomarkør oppfangingsreagens er en aptamer, og hvori minst én aptamer er en aptamer med sakte off-rate.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori minst én aptamer med sakte off-rate omfatter minst én, minst to, minst tre, minst fire, minst fem, minst seks, minst sju, minst åtte, minst ni eller minst ti nukleotider med modifikasjoner.