



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3265565 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.01.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.12
(86)	European Application Nr.	16710890.1
(86)	European Filing Date	2016.03.03
(87)	The European Application's Publication Date	2018.01.10
(30)	Priority	2015.03.04, US, 201562128480 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	Board of Regents, The University of Texas System, 201 West 7th Street, Austin, TX 78701, USA
(72)	Inventor	LU, Xiongbin, 2422 Dorrington St.Unit D, Houston, TX 77030, USA LIU, Yunhua, 1229 N. Pennsylvania St.Apt. 101, Indianapolis, IN 46202, USA
(74)	Agent or Attorney	KIPA AB, Box 1065, 25110 HELSINGBORG, Sverige

(54) Title **METHODS OF TREATING CANCER HARBORING HEMIZYGOUS LOSS OF TP53**

(56) References
Cited:

WO-A1-2014/135282
WO-A1-2010/115630
WO-A1-2012/119787
DAVIS M T B ET AL: "A conjugate of [alpha]-amanitin and monoclonal immunoglobulin G to Thy 1.2 antigen is selectively toxic to T lymphoma cells", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 213, no. 4514, 18 September 1981 (1981-09-18), pages 1385-1388, XP002592035, ISSN: 0036-8075
JOHN R ADAIR ET AL: "Antibody-drug conjugates - a perfect synergy", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, vol. 12, no. 9, 1 June 2012 (2012-06-01), pages 1191-1206, XP055271506, ASHLEY, LONDON; GB ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712598.2012.693473
YUNHUA LIU ET AL: "A new way to target p53-defective colorectal cancer", FUTURE ONCOLOGY, vol. 11, no. 23, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 3101-3104, XP055271496, GB ISSN: 1479-6694, DOI: 10.2217/fon.15.223
SARAH SETON-ROGERS: "Colorectal cancer: A circuitous way to target p53", NATURE REVIEWS. CANCER, vol. 15, no. 6, 14 May 2015 (2015-05-14), pages 318-319, XP055271497,

GB ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3962

O R F MOOK ET AL: "Allele-specific cancer cell killing in vitro and in vivo targeting a single-nucleotide polymorphism in POLR2A", CANCER GENE THERAPY, vol. 16, no. 6, 23 January 2009 (2009-01-23), pages 532-538, XP055271720, GB ISSN: 0929-1903, DOI: 10.1038/cgt.2008.104

YUNHUA LIU ET AL: "TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer", NATURE, vol. 520, no. 7549, 22 April 2015 (2015-04-22), pages 697-701, XP055271499, United Kingdom ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature14418

FLUITER K ET AL: "Tumor genotype-specific growth inhibition in vivo by antisense oligonucleotides against a polymorphic site of the large subunit of human RNA polymerase II", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 62, no. 7, 1 April 2002 (2002-04-01), pages 2024-2028, XP002380704, ISSN: 0008-5472

FLUITER K ET AL: "Killing cancer by targeting genes that cancer cells have lost: allelespecific inhibition, a novel approach to the treatment of genetic disorders", CMLS CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES, BIRKHAUSER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol. 60, no. 5, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 834-843, XP002985258, ISSN: 1420-682X

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 for anvendelse ved behandling av en pasient som har en krefttype, hvori kreftcellene er testet for: (i) et hemizygot tap av TP53-genet; (ii) et hemizygot tap av POLR2A-genet; eller (iii) et redusert ekspresjonsnivå av et POLR2A-genprodukt i forhold til et referanseekspresjonsnivå, sammensetningen omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en POLR2A-inhibitor, hvori POLR2A-inhibitoren omfatter et amatoksin, og hvori amatoksinet konjugeres til et antistoff som spesifikt binder til et tumorassosiert antigen.
2. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori amatoksinet er alfa-amanitin.
3. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori referanseekspresjonsnivået er et ekspresjonsnivå i ikke-kreftceller.
4. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori kreftcellene utviser et hemizygot tap av TP53-genet eller et hemizygot tap av POLR2A-genet.
5. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten har kreftceller som viser et redusert ekspresjonsnivå av et POLR2A-genprodukt i forhold til et referanseekspresjonsnivå.
6. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvori kreftcellene er lungekreft, hjernekreft, brystkreft, leverkreft, eggstokkreft, kolorektal kreft, prostatakreft eller kreftceller i bukspyttkjertelen.
7. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 1, hvor kreftcellene er metastaserende, tilbakevendende eller multiresistente.
8. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pasient med kreft omfattende:
 - (a) å velge en pasient bestemt til å ha kreftceller omfattende (i) et hemizygot tap av TP53-genet; (ii) et hemizygot tap av POLR2A-genet; eller (iii) et redusert ekspresjonsnivå av et POLR2A-genprodukt i forhold til et referansenivå; og
 - (b) å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en POLR2A-inhibitor til pasienten,

hvor POLR2A-inhibitoren omfatter et amatoksin, og hvor amatoksinet konjugeres til et antistoff som spesifikt binder til et tumorassosiert antigen.

9. In vitro-fremgangsmåte for å velge en legemiddelbehandling for en kreftpasient omfattende:

5 (a) å detektere, i en prøve av kreften, tilstedeværelsen av (i) et hemizygot tap av TP53-genet; (ii) et hemizygot tap av POLR2A-genet; eller (iii) et redusert ekspresjonsnivå av et POLR2A-genprodukt i forhold til et referansenivå i kreftcellene; og

10 (b) å velge en POLR2A-inhibitor dersom (i) et hemizygot tap av TP53-genet detekteres; (ii) et hemizygot tap av POLR2A-genet detekteres; eller (iii) et redusert ekspresjonsnivå av et POLR2A-genprodukt i forhold til et referansenivå detekteres i kreftcellene,

hvor POLR2A-inhibitoren omfatter et amatoksin, og hvor amatoksinet konjugeres til et antistoff som spesifikt binder til et tumorassosiert antigen.

15 10.Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvor kreftcellene omfatter et hemizygot tap av TP53-genet eller et hemizygot tap av POLR2A-genet.

11.Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvor kreftcellene omfatter et redusert ekspresjonsnivå av et POLR2A-genprodukt i forhold til et referansenivå.