



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3268493 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C12Q 1/6886 (2018.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (45) | Translation Published                                                      | 2022.03.21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (80) | Date of The European<br>Patent Office Publication of<br>the Granted Patent | 2022.01.05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Application Nr.                                                   | 16713202.6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (86) | European Filing Date                                                       | 2016.03.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (87) | The European Application's<br>Publication Date                             | 2018.01.17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| (30) | Priority                                                                   | 2015.03.12, US, 201562132064 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (84) | Designated Contracting<br>States:                                          | AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ;<br>IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ;<br>SK ; SM ; TR                                                                                                                                                                                           |
|      | Designated Extension<br>States:                                            | BA ; ME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|      | Designated Validation<br>States:                                           | MA ; MD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| (73) | Proprietor                                                                 | Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (72) | Inventor                                                                   | RICCI, Deborah, 920 Route 22, Raritan, New Jersey 08869, USA<br>GORMLEY, Michael, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA<br>THOMAS, Shibu, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA<br>RAJPUROHIT, Yashoda, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477,<br>USA<br>SCHAFFER, Michael, Welsh & McKean Roads, Spring House, Pennsylvania 19477,<br>USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                          | OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

---

|      |       |                                                                                                            |
|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title | <b>WHOLE BLOOD BASED MRNA MARKERS FOR PREDICTING PROSTATE CANCER AND<br/>METHODS OF DETECTING THE SAME</b> |
|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## (56) References

## Cited:

WO-A2-2009/128936

WO-A2-2014/151290

WO-A1-2014/028925

EDWIN E REYES ET AL: "Quantitative characterization of androgen receptor protein expression and cellular localization in circulating tumor cells from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer", 26 November 2014 (2014-11-26), JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, PAGE(S) 1 - 15, XP021206180, ISSN: 1479-5876

Kathryn L. Penney ET AL: "mRNA Expression Signature of Gleason Grade Predicts Lethal Prostate Cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 29, no. 17, 10 June 2011 (2011-06-10), pages 2391-2396, XP055390709, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6421

Laia Agell ET AL: "A 12-Gene Expression Signature Is Associated with Aggressive Histological in Prostate Cancer", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY., vol. 181, no. 5, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 1585-1594, XP055254671, US ISSN: 0002-9440, DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.005

EDWIN E REYES ET AL: "Quantitative characterization of androgen receptor protein expression and cellular localization in circulating tumor cells from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, vol. 12, no. 313, 26 November 2014 (2014-11-26), pages 1-15, XP021206180, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/S12967-014-0313-Z

MH EILEEN TAN ET AL: "Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery", ACTA PHARMACOLOGICA SINICA, vol. 36, no. 1, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 3-23, XP055541034, GB ISSN: 1671-4083, DOI: 10.1038/aps.2014.18

DAVID OLMOS ET AL: "Prognostic value of blood mRNA expression signatures in castration-resistant prostate cancer: a prospective, two-stage study", LANCET ONCOLOGY, vol. 13, no. 11, 1 November 2012 (2012-11-01), page 1114, XP055284539, GB ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70372-8

Thea Grindstad ET AL: "High Progesterone Receptor Expression in Prostate Cancer Is Associated with Clinical Failure", PLOS ONE, vol. 10, no. 2, 27 February 2015 (2015-02-27), page e0116691, XP055659631, DOI: 10.1371/journal.pone.0116691

R W ROSS ET AL: "Sensitivity and specificity of a whole-blood RNA transcript-based diagnostic test for the diagnosis of prostate cancer (CaP) compared with prostate-specific antigen (PSA) alone", 2009 ASCO ANNUAL MEETING, 1 January 2009 (2009-01-01), XP055284520,

CYNTHIA A. HEINLEIN ET AL: "Androgen Receptor in Prostate Cancer", ENDOCRINE REVIEWS, vol. 25, no. 2, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 276-308, XP055541038, US ISSN: 0163-769X, DOI: 10.1210/er.2002-0032

ZHIYONG GUO ET AL: "A Novel Androgen Receptor Splice Variant Is Up-regulated during Prostate Cancer Progression and Promotes Androgen Depletion?Resistant Growth", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 69, no. 6, 24 February 2009 (2009-02-24), pages 2305-2313, XP008154820, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3795 [retrieved on 2009-02-24]

EDWARDS S ET AL: "Expression analysis onto microarrays of randomly selected cDNA clones highlights HOXB13 as a marker of human prostate cancer", BRITISH JOURNAL OF CANCER, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 92, no. 2, 31 January 2005 (2005-01-31), pages 376-381, XP002341218, ISSN: 0007-0920, DOI: 10.1038/SJ.BJC.6602261

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. Fremgangsmåte for å påvise prostatakraft-spesifikke mRNA-biomarkører i en fullblodsprøve fra en pasient, omfattende å:

isolere RNA fra fullblodsprøven;

5 syntetisere cDNA fra det isolerte RNA; og

måle et ekspresjonsnivå av KLK3, ACADL, GRHL2, HOXB13, HSD3B1, TMP.ERG, ARV7, ARV567, FOLH1, KLK2, HSD3B2, AGR2, AZGP1, STEAP2, KCNN2, GPX8, TMEFF2, SPINK1, SFRP4, NROB1, FAM13C, HNF1A, CDH12, PGR, PITX2, MYBPC1, FOXA1, SRD5A2, COL1A1, NPY, UGT2B17, CLUL1, C9orf152, FLNC, GPR39, RELN,  
10 THBS2, CYP17A1, CYP3A5, BRS3, SNAI2, CDH12, NKX3.1, LGR5, TRPM8 og SLCO1B3.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor cDNA'et preamplifiseres etter syntesetrinnet.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor cDNA'et preamplifiseres i 14 sykluser;  
15 og/eller hvor cDNA'et preamplifiseres ved qRT-PCR.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å identifisere høy-risiko prostatakraft hvis detj påvises et hevet ekspresjonsnivå av KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1, HOXB13, COL1A1, GPX8, FAM13C, SLCO1B3, KLK2, TMEFF2, NROB1, PITX2, ACADL, SFRP4,  
20 AGR2, HNF1A, GRHL2 eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor den hevede ekspresjon av KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1 og HOXB13 indikerer høy-risiko prostatakraft.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor fremgangsmåten ytterligere omfatter å sammenligne ekspresjonsnivået av ARV7  
25 fra pasientens fullblodprøve med et referansenivå for ARV7-ekspresjon, valgfritt hvor referansenivået for ARV7 er et ekspresjonsnivå for ARV7 i en fullblodprøve fra et individ uten prostatakraft; og/eller bestemme om ekspresjonsnivået for ARV7 fra pasientens fullblodprøve er hevet eller nedsatt i forhold til referansenivået for ARV7-ekspresjon.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor fullblodprøven samles i et blodprøverør.

8. Anvendelse av en genbrikke, omfattende primerpar og et panel av prober konfigurert til å amplifisere og påvise KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1, HOXB13, COL1A1, GPX8, FAM13C, SLCO1B3, KLK2, TMEFF2, NROB1, PITX2, ACADL, SFRP4, AGR2, HNF1A, GRHL2 eller en hvilken som helst kombinasjon derav, for en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7.

9. Anvendelse ifølge krav 8, hvor genbrikken omfatter primerpar og et panel av prober konfigurert til å amplifisere og påvise KLK3, ACADL, GRHL2, HOXB13, HSD3B1, TMP.ERG, ARV7, ARV567, FOLH1, KLK2, HSD3B2, AGR2, AZGP1, STEAP2, KCNN2, GPX8, TMEFF2, SPINK1, SFRP4, NROB1, FAM13C, HNF1A, CDH12, PGR, PITX2, MYBPC1, FOXA1, SRD5A2, COL1A1, NPY, UGT2B17, CLUL1, C9orf152, FLNC, GPR39, RELN, THBS2, CYP17A1, CYP3A5, BRS3, SNAI2, CDH12, NKX3.1, LGR5, TRPM8 og SLCO1B3.

10. Fremgangsmåte for å identifisere en pasient med høyrisiko-prostatakreft, omfattende å:

innhente cDNA fra en fullblodprøve fra pasienten;

bringe cDNA'et i berøring med en genbrikke, hvor genbrikken omfatter et sett av primerpar og et panel av prober spesifikke for mRNA-biomarkører som er indikative for høyrisiko-prostatakreft, hvor mRNA-biomarkørene er valgt fra gruppen bestående av KLK3, PGR, KCNN2, MYBPC1, HOXB13, COL1A1, GPX8, FAM13C, SLCO1B3, KLK2, TMEFF2, NROB1, PITX2, ACADL, SFRP4, AGR2, HNF1A og GRHL2;

og måle ekspresjonsnivåene av alle mRNA-biomarkørene; og

hvor det måles et hevet ekspresjonsnivå av minst åtte av mRNA-biomarkørene sammenlignet med et referansenivå for de minst åtte mRNA-biomarkører.