

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 38042 A3** (51) Cl. internationale : **G01N 33/574**

(43) Date de publication :  
**30.03.2018**

---

(21) N° Dépôt :  
**38042**

(22) Date de Dépôt :  
**25.10.2013**

(30) Données de Priorité :  
**25.10.2012 EP PCT/EP2012/071163**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2013/072459 25.10.2013**

(71) Demandeur(s) :  
**ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE ANTI-CANCEREUSE, 57 à 59, rue de la Convention F-75015 Paris (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**BELPOMME, Dominique ; IRIGARAY, Philippe**

(74) Mandataire :  
**SALMOUNI-ZERHOUNI M. MEHDI**

---

(54) Titre : **MÉTHYLGLYOXAL EN TANT QUE MARQUEUR DU CANCER**

(57) Abrégé : L'invention concerne un test de diagnostic et de pronostic du cancer fiable, sensible et facile à manipuler, par la mesure et l'analyse de la production de méthylglyoxal (MG) à partir de cellules cancéreuses métaboliquement actives ; dans des échantillons biologiques de fluides extracellulaires, de cellules et/ou de tissus de sujets humains ou animaux. L'invention utilise n'importe quel procédé

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
\*\*\*\*\*

**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 38042	Date de dépôt : 25/10/2013 ;
Déposant : ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE ANTI-CANCEREUSE	Date d'entrée en phase nationale : 27/04/2015 Date de priorité: 25/10/2012
Intitulé de l'invention : MÉTHYLGLYOXAL EN TANT QUE MARQUEUR DU CANCER	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport	
<input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
<input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: M. Bendaoud	Date d'établissement du rapport : 08/03/2018
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

<b>Partie 1 : Considérations générales</b>		
<i>Cadre 1 : base du présent rapport</i>		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Description</u> 49 Pages</li> <li>• <u>Revendications</u> 27</li> <li>• <u>Planches de dessin</u> 11 Pages</li> </ul>		
<b>Partie 2 : Rapport de recherche</b>		
<b>Classement de l'objet de la demande :</b>		
CIB : G01N 33/574		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
<b>Catégorie*</b>	<b>Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</b>	<b>N° des revendications visées</b>
X	"Elevation of serum methylglyoxal may be used as a screening marker in oral premalignant lesions"; 01/01/2011; Utpal Kumar Biswas, Santanu Banerjee, Amitabha Das, Arun Kuma;  <a href="http://www.biomedres.info/biomedical-research/elevation-of-serum-methylglyoxal-may-be-used-as-a-screening-marker-in-oral-premalignant-lesions.pdf">http://www.biomedres.info/biomedical-research/elevation-of-serum-methylglyoxal-may-be-used-as-a-screening-marker-in-oral-premalignant-lesions.pdf</a>	1-4 ; 9-14 ; 21
X	"Studies on methylglyoxal. II. Changes of methylglyoxal level accompanying the changes of glyoxalase I and II activities in mice bearing L1210 leukemia and Sarcoma 180"; 01/01/1986; Toshiki Matsuura; Owada Kazuhiro; Sano Mitsuaki; Saito Shinichi; Tomita Isao; Ikekawa Tetsuro  <a href="https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/34/7/34_7_2926/pdf">https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/34/7/34_7_2926/pdf</a>	1-4 ; 9-14 ; 21
X	"Heat-shock protein 27 (Hsp27) as a target of methylglyoxal in gastrointestinal cancer"; 06/04/ 2011; Tomoko Oya-Itoa, Yuji Naitob, Tomohisa Takagib, Osamu Handab, Hirofumi Matsuic, Masaki Yamadad, Keisuke Shimad, Toshikazu Yoshikawaa  <a href="http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544391100072X">http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092544391100072X</a>	1-2 ; 9-14 ; 21
<b>*Catégories spéciales de documents cités :</b>		

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
 -« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
 -« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
 -« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
 -« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

### Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité

#### Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 8 (partiellement); 15-19; Revendications 1-4 ; 14 ; (9-13 ; 21) partiellement	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 8 (partiellement); 15-19; Revendications 1-4 ; 14 ; (9-13 ; 21) partiellement	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-4, 14-19; (8-13, 21) partiellement Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

- D1 : "Elevation of serum methylglyoxal may be used as a screening marker in oral premalignant lesions"; 01/01/2011; Utpal Kumar Biswas, Santanu Banerjee, Amitabha Das, Arun Kuma;
- D2 : "Studies on methylglyoxal. II. Changes of methylglyoxal level accompanying the changes of glyoxalase I and II activities in mice bearing L1210 leukemia and Sarcoma 180"; 01/01/1986; Toshiki Matsuura; Owada Kazuhiro; Sano Mitsuaki; Saito Shinichi; Tomita Isao; Ikekawa Tetsuro
- D3 : "Heat-shock protein 27 (Hsp27) as a target of methylglyoxal in gastrointestinal cancer"; 06/04/ 2011; Tomoko Oya-Itoa, Yuji Naitob, Tomohisa Takagib, Osamu Handab, Hirofumi Matsuic, Masaki Yamadad, Keisuke Shimad, Toshikazu Yoshikawaa

#### 1. Nouveauté (N) :

L'objet de la 1ère revendication manque de nouveauté selon les dispositions de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13. Les documents D1 à D3 divulguent les caractéristiques techniques de cette revendication, notamment des procédés de détection et de diagnostic précoce du cancer en mesurant et en analysant la production in situ de méthylglyoxal (MG) par des cellules cancéreuses métaboliquement actives dans des échantillons de cellules et / ou de tissus ainsi que la détection de protéines MG modifiées ou d'acides nucléiques (D3), en utilisant des méthodes chimiques ou immunologiques in vitro de mesure MG.

Les documents D1 à D3 divulguent :

- a) des méthodes in vitro pour la détection précoce et le diagnostic de cancer dans des

échantillons biologiques de fluides extracellulaires chez des sujets non diabétiques, comprenant les étapes consistant à:

- i. déterminer le niveau de production de méthylglyoxal (MG) dans un échantillon biologique desdits sujets à partir d'un fluide extracellulaire;
  - ii. comparer ledit niveau de production à une valeur de commande, c'est-à-dire au niveau de MG dans des sujets non cancéreux; Dans lequel si le niveau de production de MG dans lesdits échantillons biologiques est supérieur à ladite valeur de contrôle, on considère que lesdits sujets souffrent du cancer (D1; D2).
- b) un procédé de mise en évidence d'une maladie et d'une évaluation pronostique chez des patients cancéreux, humains ou animaux, en déterminant le niveau de production de MG dans un échantillon biologique. Ces documents décrivent des niveaux différentiels de MG dans les lésions pré-malignes et établissent une maladie maligne (D1) et suggèrent des niveaux différentiels de MG dans les cellules tumorales lors de la progression tumorale (D2). Par conséquent, l'objet de la revendication 3 et de la revendication indépendante 14 n'est pas nouveau.

Les revendications dépendantes 2, 8-13 et 21 ne semblent pas contenir de caractéristiques supplémentaires qui, combinées aux caractéristiques de toute revendication à laquelle elles se rapportent, puissent rétablir la nouveauté.

L'objet des revendications 1 à 4, 14 et partiellement 9 à 13 et 21 n'est pas nouveau, il ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

Aucun des documents mentionnés ci-dessus ne décrit l'objet partiel de la revendication 8 ou des revendications 15 à 19, elles sont donc nouvelles.

## **2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 diffère de l'objet des revendications 8 et 15 à 19 en ce que la MG pourrait servir de biomarqueur prédictif pour un traitement anticancéreux (revendication 15) , Ou comme biomarqueur pour la prédiction, la détection ou le diagnostic de cachexie (revendication 18). Des procédés in vitro pour surveiller l'efficacité thérapeutique à l'aide de MG comme biomarqueur prédictif, ou des méthodes avec des patients détectés par ledit procédé.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme fournir un biomarqueur alternatif pour le diagnostic de la cachexie et le suivi de l'évolution de la maladie et du traitement.

L'objet partiel de la revendication 8 et des revendications 15 à 19 implique l'activité inventive puisqu'elles sont non évidentes à l'égard de l'art antérieur.

### 3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet des revendications 1-4, 14-19; et partiellement 8-13, 21 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

#### *Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention*

La présente demande ne remplit pas les conditions d'unité d'invention (réf article) et concerne plusieurs inventions ou groupe d'inventions qui ne sont pas liées par un concept inventif général, nommément :

1. revendications: 1, 2, 14, 15, 18 (complètement); 9-13, 21 (partiellement), Méthode de détection et de diagnostic du cancer en mesurant la production in situ du méthylglyoxal (MG); Méthode de mise en place de la maladie et évaluation pronostique chez les patients cancéreux; Procédé de surveillance de l'efficacité thérapeutique d'un traitement anti-cancer; Méthode pour prédire, détecter et diagnostiquer la cachexie ou la pré-cachexie chez des sujets cancéreux
2. revendications: 3, 4 (complètement); 8-13, 21 (partiellement), Procédé de détection et de diagnostic de cancer comprenant la détermination de MG dans un fluide extracellulaire
3. revendications: 5-7 (complètement); 8-13, 21 (partiellement), Méthode de détection et de diagnostic du cancer chez les sujets diabétiques
4. revendications: 16, 17, 19 (complètement); 21 (partiellement), Méthode de surveillance de l'efficacité thérapeutique d'un traitement anticancéreux prophylactique
5. revendications: 20 (complètement); 21 (partiellement), Méthode de prédiction des chances de survie
6. revendications: 22-25, Kit
7. revendications: 26, 27, Methylglyoxal

Le problème technique à résoudre par la présente demande est la fourniture d'un biomarqueur pour le cancer. Le concept général unique liant ces inventions et qui fournit une solution au problème identifié ci-dessus est l'utilisation du méthylglyoxal comme biomarqueur pour le cancer.

La présente recherche concerne les revendications : 1-4, 14-19; et partiellement 8-13, 21