



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2567226 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.08.10
(86)	European Application Nr.	11777704.5
(86)	European Filing Date	2011.05.04
(87)	The European Application's Publication Date	2013.03.13
(30)	Priority	2010.05.06, US, 332175 P 2010.10.25, US, 455743 P 2011.02.25, US, 446822 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	Adaptive Biotechnologies Corporation, 1551 Eastlake Avenue E. Suite 200, Seattle, Washington 98102, US-USA
(72)	Inventor	FAHAM, Malek, 139 Panorama Court, Pacifica, CA 94044, US-USA WILLIS, Thomas, 1040 Filbert Street, San Francisco, CA 94133, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	MONITORING HEALTH AND DISEASE STATUS USING CLONOTYPE PROFILES
(56)	References Cited:	WO-A2-2011/106738 US-A1- 2002 076 725 US-A1- 2006 234 234 US-A1- 2007 117 134 US-B1- 6 416 948 GREENBERG S J ET AL: "PROFILE OF IMMUNOGLOBULIN HEAVY CHAIN VARIABLE GENE REPERTOIRES AND HIGHLY SELECTIVE DETECTION OF MALIGNANT CLONOTYPES IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, FEDERATION OF AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US, vol. 57, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 856-864, XP008032912, ISSN: 0741-5400 THOR STRATEN PER ET AL: "T-cell clonotypes in cancer", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 2, no. 1, 8 April 2004 (2004-04-08), page 11, XP021009813, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-2-11 HENDRIK P J BONARIUS ET AL: "Monitoring the T-Cell Receptor Repertoire at Single-Clone Resolution", PLOS ONE, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US, vol. 1, no. 1, 20 December 2006 (2006-12-20), pages E55-1, XP002636494, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0000055 CHOI ET AL.: 'Clonal evolution in B-lineage acute lymphoblastic leukemia by contemporaneous VH -VH replacement and Vd-DJH gene rearrangement' BLOOD vol. 87, 15 March 1996, pages 2506 - 2512 P. J. CAMPBELL ET AL: 'Subclonal phylogenetic structures in cancer revealed by ultra-deep sequencing' PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES vol. 105, no. 35, 02 September 2008, pages 13081 - 13086, XP055043001 DOI: 10.1073/pnas.0801523105 ISSN: 0027-8424 CAMPANA DARIO: "Role of Minimal Residual Disease Monitoring in Adult and Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia", HEMATOLOGY-ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA, vol. 23, no. 5, October 2009 (2009-10), pages 1083-1098,VII, ISSN: 0889-8588

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. Framgangsmåte for påvisning av tilbakefall av en lymfoid neoplasma hos en pasient med definerte kreft-klonotyper omfattende trinnene med:
 - (a) å bestemme en profil av rekombinante DNA-sekvenser i T-celler og/eller B-celler
5 omfattende trinnene med:
 - (i) å amplifisere molekyler av nukleinsyre fra T-celler og/eller B-celler fra en prøve skaffet fra pasienten;
 - (ii) å isolere individuelle molekyler av den amplifiserte nukleinsyren romlig; og
 - (iii) å sekvensere de individuelle molekylene av nukleinsyre med neste generasjon
10 sekvensiering for å danne profilen av rekombinante DNA-sekvenser;
 - (b) å evaluere profilen av rekombinante DNA-sekvenser for å bestemme nivåene av de definerte kreft-klonotypene og kloner utviklet fra samme; og
 - (c) å anvende nivåene for å påvise tilbakefallet av den lymfoide neoplasma.
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, omfatter i tillegg trinnet med å gjenta trinnene (a) og (b) for å
15 overvåke den lymfoide neoplasma hos pasienten.
3. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori klonene er utviklet fra de definerte kreft-klonotypene ved VH-utskifting.
4. Framgangsmåte ifølge krav 3, hvori VH-utskiftingen identifiseres ved å detektere D-J junction.
5. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori klonene er utviklet fra de definerte kreft-klonotypene
20 ved somatisk hypermutasjon.
6. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori klonene er utviklet fra de definerte kreft-klonotypene ved en eller flere innsetninger og/eller slettinger av 1-10 baser.
7. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori klonene utviklet fra de definerte kreft-klonotypene har en identisk mutert V-region og J-region og en forskjellig NDN-region.
- 25 8. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori klonene utviklet fra de definerte kreft-klonotypene er beregnet på basis av:
 - a) antall forskjeller i NDN-regionen,
 - b) lengden av NDN-regionen, og
 - c) nærværet av andre somatiske hypermutasjoner i V- og/eller J-segmentene.

9. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 8, hvori den lymfoide neoplasma er en ondartet lymfoid neoplasma.
10. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 9, hvori nukleinsyren er genomisk DNA.
11. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 10, hvori de rekombinante sekvensene omfatter en
5 genomisk omordning valgt fra gruppen bestående av en VDJ-omordning av IgH, en DJ-omordning av IgH, en VJ-omordning av IgK, en VJ-omordning av IgL, en VDJ-omordning av TCR β , en DJ-omordning av TCR β , en VJ-omordning av TCR α , en VJ-omordning av TCR λ , en VDJ-omordning av TCR δ , og en VD-omordning av TCR δ .
12. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 11, hvori trinnet med å sekvensere inkluderer
10 generering av sekvensavlesninger i et område fra 30 til 400 nukleotider.