



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2719774 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6809 (2018.01)
C12N 15/10 (2006.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.18
(86)	European Application Nr.	13195379.6
(86)	European Filing Date	2009.11.09
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.16
(30)	Priority	2008.11.07, US, 112693 P
(84)	Designated Contracting States:	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Adaptive Biotechnologies Corporation, 1551 Eastlake Avenue E. Suite 200, Seattle, Washington 98102, USA
(72)	Inventor	Faham, Malek, 400 East Jamie Court, Suite 301, South San Francisco, California 94080, USA Willis, Thomas, 400 East Jamie Court, Suite 301, South San Francisco, California 94080, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **Methods of monitoring conditions by sequence analysis**

(56) References
Cited:

WO-A2-2004/046098

JACOBI ANNETT M ET AL: "Activated memory B cell subsets correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus: delineation by expression of CD27, IgD, and CD95.", ARTHRITIS AND RHEUMATISM JUN 2008 LNKD- PUBMED:18512812, vol. 58, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 1762-1773, XP002583760, ISSN: 0004-3591

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

WANG XUJING ET AL: "Quantitative measurement of pathogen specific human memory T cell repertoire diversity using a CDR3[beta]-specific microarray", BMC GENOMICS, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 8, no. 1, 19 September 2007 (2007-09-19), page 329,

XP021028135, ISSN: 1471-2164, DOI: 10.1186/1471-2164-8-329

KATO T ET AL: "Analysis of accumulated T cell clonotypes in patients with systemic lupus erythematosus", ARTHRITIS & RHEUMATISM, JOHN WILEY & SONS, INC, US LNKD- DOI: __, vol. 43, no. 12, 1 December 2000 (2000-12-01), pages 2712-2721, XP008115102, ISSN: 0004-3591

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 overvåke en sykdom hos et individ omfattende:

- 5 (a) å generere en eller flere klonotypeprofiler fra minst en prøve tilveiebragt fra individet, hvor den minst ene prøven omfatter T-celler og/eller B-celler og er relatert til en første tilstand av sykdommen, og hvor hver klonotypeprofil bestemmes ved en fremgangsmåte omfattende
- i. å romlig isolere individuelle molekyler av nukleinsyre fra nevnte celler;
 - 10 ii. å sekvensere nevnte romlig isolerte, individuelle molekyler av nukleinsyre ved sekvensering ved syntese ved anvendelse av reversibelt terminerte, merkede nukleotider, pyrosekvensering, 454-sekvensering, allelspesifikk hybridisering til et bibliotek med merkede oligonukleotidprober, sekvensering ved syntese ved anvendelse av allelspesifikk hybridisering til et bibliotek med merkede kloner som er
 - 15 etterfulgt av ligering, overvåkning i sanntid av inkorporering av merkede nukleotider under et polymerisasjonstrinn, polonysekvensering eller SOLiD-sekvensering, og
 - iii. å bestemme nivåene av forskjellige sekvenser fra nevnte prøve for å generere nevnte klonotypeprofil;
- 20 (b) å bestemme en eller flere korrelerende klonotyper av sykdommen hos individet basert på en eller flere klonotypeprofiler; og
- (c) å overvåke sykdommen ved å bestemme nivåene av en eller flere korrelerende klonotyper i en påfølgende prøve tilveiebragt fra individet, hvor nivåene av en eller flere korrelerende klonotyper i den etterfølgende prøven
- 25 bestemmes ved sekvensering ved syntese ved anvendelse av reversibelt terminerte, merkede nukleotider, pyrosekvensering, 454-sekvensering, allelspesifikk hybridisering til et bibliotek med merkede oligonukleotidprober, sekvensering ved syntese ved anvendelse av allelspesifikk hybridisering til et bibliotek med merkede kloner som er etterfulgt av ligering, overvåkning i
- 30 sanntid av inkorporering av merkede nukleotider under et polymerisasjonstrinn, polonysekvensering, eller SOLiD-sekvensering.

2. Fremgangsmåte for å bestemme en eller flere korrelerende klonotyper av en sykdom hos et individ omfattende:

- 35 (a) å generere en eller flere klonotypeprofiler fra minst to prøver tilveiebragt fra individet, hvor hver prøve omfatter T-celler og/eller B-celler, og hvor hver klonotypeprofil bestemmes ved en fremgangsmåte omfattende

- i. å romlig isolere individuelle molekyler av nukleinsyre fra nevnte celler;
- ii. å sekvensere nevnte romlig isolerte, individuelle molekyler av nukleinsyre ved sekvensering ved syntese ved anvendelse av reversibelt terminerte, merkede nukleotider, pyrosekvensering, 454-sekvensering, allelspesifikk hybridisering til et bibliotek med merkede oligonukleotidprober, sekvensering ved syntese ved anvendelse av allelspesifikk hybridisering til et bibliotek med merkede kloner som er etterfulgt av ligering, overvåkning i sanntid av inkorporering av merkede nukleotider under et polymerisasjonstrinn, polonysekvensering eller SOLiD-sekvensering, og
- iii. å bestemmelse av nivåene av forskjellige sekvenser fra prøven for å generere nevnte klonotypeprofil;
- og hvor minst en prøve er relatert til en første tilstand av sykdommen; og
- (b) å bestemme en eller flere korrelerende klonotyper hos individet basert på sammenligning av klonotypeprofilene fra de minst to prøvene.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor nevnte minst ene prøve er fra et vev som er påvirket av sykdommen.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller krav 3, hvor nevnte sammenligning omfatter å sammenligne sekvensen til V-, D- og J-segmenter av et T-cellereseptor- og/eller immunoglobulingen.
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor sykdommen er systemisk lupus erythematosus eller multippel sklerose.
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor sykdommen er en smittsom sykdom eller kreft.
7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nevnte klonotyper omfatter en V-D-forbindelse, D-J-forbindelse av et immunoglobulin- eller T-cellereseptorgen, en fullvariabel region av et immunoglobulin- eller T-cellereseptorgen, en antigengjenkjenningsregion, eller en komplementaritetsbestemmende region 3 (CDR3).

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor nevnte klonotyper hver omfatter en komplementaritetsbestemmende region 3 (CDR3).
- 5 9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor nukleinsyren er genomisk DNA.
10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor molekylene av nukleinsyre er amplifisert.
- 10 11. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor nevnte T-celler og/eller B-celler omfatter en undergruppe av T-celler og/eller B-celler, og hvor nevnte undergruppe av T-celler og/eller B-celler er beriket ved interaksjon med en celleoverflatemarkør.
- 15 12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor nevnte undergruppe av T-celler er CD4+- eller CD8+-celler.
13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor nevnte prøve er blod.
- 20