



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2751284 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/17 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.01.11
(86)	European Application Nr.	12756550.5
(86)	European Filing Date	2012.08.31
(87)	The European Application's Publication Date	2014.07.09
(30)	Priority	2011.08.31, US, 201161529531 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	The University Of Manchester, Oxford Road, Manchester M13 9PL, GB-Storbritannia National Institute On Aging, Building 35 Room 1A1014 35 Lincoln Drive, Bethesda, Maryland 20837, US-USA University College Cardiff Consultants Limited, 30-36 Newport Road, Cardiff CF24 0DE, GB-Storbritannia VU University Medical Centre Amsterdam, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, NL-Nederland UCL Business PLC, The Network Building 97 Tottenham Court Road, London, W1T 4TP, GB-Storbritannia Hospital District of Helsinki and Uusimaa, Haartmaninkatu 4, 00290 Helsinki, FI-Finland
(72)	Inventor	PICKERING-BROWN, Stuart, The University of Manchester2.014 AV Hill Building Oxford Road, Manchester M13 9PT, GB-Storbritannia TRAYNOR, Bryan, National Institute on Aging National Institutes of Health Laboratory of Neurogenetics Room 1A-100035 Convent Drive, Bethesda, MD 20892, US-USA SINGLETON, Andrew, 17023 Hersperger Lane, Poolesville, Maryland 20837, US-USA MORRIS, Huw, 1 Plasturton Avenue, Cardiff CF11 9HL, GB-Storbritannia HEUTINK, Peter, Haviklaan 8, NL-1343 BC Almere, NL-Nederland HARDY, John, 47 The Street Little Waltham, Chelmsford CM3 3NS, GB-Storbritannia TIERNARI, Pentti, c/o Hospital District of Helsinki and Uusimaa Haartmaninkatu 4, 00290 Helsinki, FI-Finland
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR DIAGNOSING A NEURODEGENERATIVE DISEASE
(56)	References Cited:	"Homo sapiens gene C9orf72, encoding chromosome 9 open reading frame 72.", , 28 August 2010 (2010-08-28), XP055050957, Retrieved from the Internet:

URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&l=C9orf72>
[retrieved on 2013-01-24]
"Homo sapiens gene C9orf72, encoding chromosome 9 open reading frame 72.", , 28 August 2010 (2010-08-28), XP055050960, Retrieved from the Internet:
URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&l=C9orf72>
[retrieved on 2013-01-24]
LAAKSOVIRTA H ET AL: "Chromosome 9p21 in amyotrophic lateral sclerosis in Finland: a genome-wide association study", LANCET NEUROLOGY, LANCET PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 9, no. 10, 1 October 2010 (2010-10-01), pages 978-985, XP027599044, ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70184-8 [retrieved on 2010-10-01]
ALEKSEY SHATUNOV ET AL: "Chromosome 9p21 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis in the UK and seven other countries: a genome-wide association study", LANCET NEUROL, vol. 9, 13 October 2010 (2010-10-13), pages 986-994, XP055050921, DOI: 10.1016/S1474-
MARIELY DEJESUS-HERNANDEZ ET AL: "Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS", NEURON, CELL PRESS, US, vol. 72, no. 2, 14 September 2011 (2011-09-14), pages 245-256, XP028322560, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/J.NEURON.2011.09.011 [retrieved on 2011-09-17]
ALANE RENTON ET AL: "A Hexanucleotide Repeat Expansion in the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD", NEURON, CELL PRESS, US, vol. 72, no. 2, 14 September 2011 (2011-09-14), pages 257-268, XP028322561, ISSN: 0896-6273, DOI: 10.1016/J.NEURON.2011.09.010 [retrieved on 2011-09-17]
ELISA MAJOUNIE ET AL: "Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study", LANCET NEUROL., vol. 11, 9 March 2012 (2012-03-09), pages 323-330, XP055050886, DOI: 10.1016/S1474-
SUSAN BYRNE ET AL: "Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study", THE LANCET NEUROLOGY, vol. 11, no. 3, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 232-240, XP055050900, ISSN: 1474-4422, DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70014-5
ANDREA CALVO ET AL: "Amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia with predominant manifestations of obsessive-compulsive disorder associated to GGGGCC expansion of the c9orf72 gene", JOURNAL OF NEUROLOGY, 1 August 2012 (2012-08-01), XP055044209, ISSN: 0340-5354, DOI: 10.1007/s00415-012-6640-1
GIANLUCA FLORIS ET AL: "Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuo-spatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of C9ORF72: a peculiar phenotype?", JOURNAL OF NEUROLOGY, STEINKOPFF-VERLAG, DA, vol. 259, no. 8, 10 February 2012 (2012-02-10), pages 1749-1751, XP035093432, ISSN: 1432-1459, DOI: 10.1007/S00415-012-6444-3
LAURA E DOWNEY ET AL: "Impaired self-other differentiation in frontotemporal dementia due to the C9ORF72 expansion", ALZHEIMERS RES THER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 4, no. 5, 13 August 2012 (2012-08-13), page 42, XP021130316, ISSN: 1758-9193, DOI: 10.1186/ALZRT145

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. En *in vitro*-fremgangsmåte for å vurdere hvorvidt et individ som har, eller har
5 risiko for å utvikle en nevrodegenerativ sykdom som omfatter å bestemme hvorvidt
individet har en mutasjon i *C9orf72*-genet hvor nevnte mutasjon hindrer eller forstyrrer
C9orf72-ekspresjon i forhold til ekspresjon i en referanse fra individer uten mutasjonen.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor mutasjonen er en ekspansjon av en repetisjon
10 av et heksanukleotid.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor heksanukleotidet er GGCCCC.
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor mutasjonen er i
15 intron 1 av *C9orf72*-genet.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor mutasjonen er en ekspansjon av en repetisjon
av GGCCCC som er funnet å starte ved posisjon 27,573,527 av UCSC hg19/NCBI37
montasje +tråd.
20
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor den nevro-
degenerative sykdommen er en frontotemporal lobar degenerasjon (FTLD).
7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor FTLD er frontotemporal demens (FTD) eller
25 FTD med motonevronsykdom/amyotrofisk lateralsklerose (MND/ALS).
8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor den nevro-
degenerative sykdommen er en motonevronsykdom/amyotrofisk lateralsklerose
(MND/ALS).
30
9. Et isolert DNA-molekyl som i det vesentlige omfatter intron 1 av *C9orf72*-genet
omfattende minst 30 repetisjoner av GGCCCC.
10. Det isolerte DNA-molekylet ifølge krav 9, hvor de minst 30 repetisjonene av
35 GGCCCC starter ved posisjon 27,573,527 av UCSC hg19/NCBI37 montasje +tråd.
11. En *in vitro*-fremgangsmåte for å identifisere et individ disponert for, eller som lider
av, en nevrodegenerativ sykdom, hvor fremgangsmåten omfatter å undersøke *C9orf72*-

gen-repetisjons antall i en prøve fra et testindivid, og sammenlikne de C9orf72-gen-repetisjons antall med en referanse som stammer fra et individ som ikke lider av en nevrodegenerativ sykdom, hvor nærværet av et økt antall repetisjoner i C9orf72-genet i prøven fra testindividet antyder at individet lider av en nevrodegenerativ sykdom, eller er predisponert for å utvikle en nevrodegenerativ sykdom.

12. Et ikke-humant genetisk modifisert dyr som har, eller som er predisponert for å utvikle en nevrodegenerativ sykdom, hvor dyret bærer den GGCCCC-repetisjons ekspansjonsmutasjonen av C9orf72-genet, eller homolog derav i dyret, som er forbundet med den nevrodegenerative sykdommen.