(12) **Translation of European patent specification**

(11) **NO/EP 2912468 B1**

(19) NO

NORWAY

(51) Int Cl.
C12Q 1/6886 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.02.11
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.12
(86)	European Application Nr.	13851273.6
(86)	European Filing Date	2013.10.17
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.02
(30)	Priority	2012.10.29, US, 201261719942 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 Johns Hopkins University, 3400 North Charles Street, Baltimore, MD 21218, USA
(72)	Inventor	KINDE, Isaac, 394 Mesa Verde Park, BeaumontCalifornia 92223, USA KINZLER, Kenneth W., 616 Ponte Villas North, BaltimoreMaryland 21230, USA VOGELSTEIN, Bert, 3700 Breton Way, BaltimoreMaryland 21208, USA PAPADOPOULOS, Nickolas, 606 Horncrest Road, TowsonMaryland 21204, USA DIAZ, Luis, 5135 Crystal Springs, Ellicott CityMaryland 21043, USA BETTEGOWDA, Chetan, 5239 Morning Dove Way, Perry HallMaryland 21128, USA WANG, Yuxuan, 820 Crystal Palace Court, Owings MillsMaryland 21117, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **PAPANICOLAOU TEST FOR OVARIAN AND ENDOMETRIAL CANCERS**

(56) References Cited:

ELMASRY K ET AL: "Genetic mutations in gynaecological cancers", REVIEWS IN GYNAECOLOGICAL AND PERINATAL PRACTICE, ELSEVIER, KIDLINGTON, GB, vol. 6, no. 3-4, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 115-125, XP024920562, ISSN: 1871-2320, DOI: 10.1016/J.RIGAPP.2006.05.009 [retrieved on 2006-09-01], "Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array", GENE EXPRESSION OMNIBUS, 7 November 2003 (2003-11-07), XP002627319, [retrieved on 2003-11-07], WO-A2-2008/118877, E. KUHN ET AL: "Identification of Molecular Pathway Aberrations in Uterine Serous Carcinoma by Genome-wide Analyses", JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 104, no. 19, 23 August 2012 (2012-08-23), pages 1503-1513, XP055275023, GB ISSN: 0027-8874, DOI: 10.1093/jnci/djs345, SUH ET AL.: 'Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2011' JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY vol. 23, no. 1, 09 January 2012, pages 53 - 64, XP055254719, US-A1- 2005 136 405, I. KINDE ET AL: "Detection and quantification of rare mutations with

massively parallel sequencing", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 108, no. 23, 17 May 2011 (2011-05-17) , pages 9530-9535, XP055164202, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1105422108, KINDE ET AL.: 'Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers' SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE vol. 5, no. ISSUE, 09 January 2013, pages 1 - 10, XP009181744, US-A1- 2011 217 309, ERNANI F P ET AL: "Agilent's SureSelect Target Enrichment System: Bringing Cost and Process Efficiency to Next-Generation Sequencing", AGILENT TECHNOLOGIES - PRODUCT NOTES, , 16 March 2009 (2009-03-16), pages 1-8, XP002613060, Retrieved from the Internet: URL:http://www.chem.agilent.com/Library/br ochures/5990-3532en_lo%20CMS.pdf [retrieved on 2010-12-03], KANG S ET AL: "Inverse correlation between RASSF1A hypermethylation, KRAS and BRAF mutations in cervical adenocarcinoma", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 105, no. 3, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 662-666, XP025347371, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2007.01.045 [retrieved on 2007-06-01], US-A1- 2008 161 420, KINDE ISAAC ET AL: "Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 5, no. 167, 9 January 2013 (2013-01-09), pages 72-81, XP009181744, ISSN: 1946-6242 [retrieved on 2013-01-09], D. BELL ET AL: "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma", NATURE, vol. 474, no. 7353, 1 June 2011 (2011-06-01), pages 609-615, XP055086944, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10166, SAMS ET AL.: 'Liquid-based Papanicolaou tests in endometrial carcinoma diagnosis. Performance, error root cause analysis, and quality improvement' AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY vol. 137, no. 2, 28 February 2012, pages 248 - 254, XP055254715, US-A1- 2011 319 415, C. PATEL ET AL: "Endometrial carcinoma detected with SurePath liquid-based cervical cytology: comparison with conventional cytology", CYTOPATHOLOGY, vol. 20, no. 6, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 380-387, XP055274130, GB ISSN: 0956-5507, DOI: 10.1111/j.1365-2303.2008.00621.x

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 omfattende:
teste en flytende Papanicolaoutestprøve fra et menneskeindivid for en genetisk eller epigenetisk endring i en eller flere nukleinsyrer mutert i endometrisk, fallopisk rør-, eller ovarialneoplasi eller kreft, hvor trinnet med testing utføres ved å øke sensitiviteten til massivt parallellsekvenseringsinstrumenter med en feilreduksjonsteknikk som innbefatter:

(i) tildele en unik identifikator (UID) til hvert templatmolekyl for å utgjøre strekkodede templatmolekyler; og

(ii) redundantsekvensering av de strekkodede templatmolekylene.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:

(1) endringen er en substitusjonsmutasjon;

(2) endringen er en omplassering;

(3) endringen er en delesjon; eller

(4) endringen er et tap eller en økning av metylering.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor endringen bestemmes med hensyn til hovedparten av genene eller mRNA-ene som er tilstede i prøven.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte ene eller flere nukleinsyrer omfatter et gen valgt fra gruppen bestående av *CTNNB1, EGFR, PI3KCA, PTEN, TP53, BRAF, KRAS, AKT1, NRAS, PPP2R1A, APC, FBXW7, ARID1A, CDKN2A, MLL2, RFF43,* og *FGFR2.*

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor:

(1) trinnet med testing utføres på minst 3 av nevnte nukleinsyrer;

(2) trinnet med testing utføres på minst 5 av nevnte nukleinsyrer;

(3) trinnet med testing utføres på minst 7 av nevnte nukleinsyrer;

(4) trinnet med testing utføres på minst 9 av nevnte nukleinsyrer;

(5) trinnet med testing utføres på minst 11 av nevnte nukleinsyrer; eller

(6) trinnet med testing utføres på minst 12 av nevnte nukleinsyrer.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor testtrinnet utføres i en multipleksanalyse.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor trinnet med testing utføres ved å øke sensitiviteten til massivt parallellsekvenseringsinstrumenter med en feil-reduksjonsteknikk som tillater deteksjon av sjeldne muterte alleler i et intervall på 1 mutanttemplat mellom 5000 til 1.000.000 villtypetemplater.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 4, hvor feilreduksjonsteknikken innbefatter et trinn med amplifisering av hvert unikt merket templatmolekyl for å fremstille UID-familier.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor trinnet med testing gjentas over tid.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvor prøven samles etter kirurgisk debulking av en ovarialtumor.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som anvender et sett omfattende minst 10 prober, hvor hver probe i settet omfatter minst 15 nukleotider av en komplementærsekvens til én av et panel med gener, hvor panelet er kumulativt komplementært til minst 10 forskjellige gener, hvor panelet er valgt fra gruppen bestående av *CTNNB1, EGFR, PI3KCA, PTEN, TP53, BRAF, KRAS, AKT1, NRAS, PPP2R1A, APC, FBXW7, ARID1A, CDKN2A, MLL2, RFF43,* og *FGFR2,* og hvor probene er biotinylert eller festet til kuler.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som anvender et sett omfattende minst 10 primerpar, hvor hver primer i settet omfatter minst 15 nukleotider av en komplementærsekvens til én av et panel med gener, hvor panelet er kumulativt komplementært til minst 10 forskjellige gener, hvor panelet er valgt fra gruppen bestående av *CTNNB1, EGFR, PI3KCA, PTEN, TP53, BRAF, KRAS, AKT1, NRAS, PPP2R1A, APC, FBXW7, ARID1A, CDKN2A, MLL2, RFF43,* og *FGFR2,* og hvor minst ett medlem av hvert primerpar er festet til en kule.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor:

(1) primerparet induserer syntese av en nukleinsyre med mellom 240 og 300 bp;

(2) primerparet induserer syntese av en nukleinsyre med mellom 200 og 325 bp; eller

(3) primerparet induserer syntese av en nukleinsyre med mellom 60 og 1000 bp.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor minst én primer fra hvert primerpar omfatter minst 20 nukleotider av komplementærsekvens til et av panelene med gener.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor proben omfatter minst 20 nukleotider av komplementærsekvens til et panelene med gener.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som anvender en solid støtte omfattende minst 10 prober festet dertil, hvor hver sonde på den solide støtten omfatter minst 15 nukleotider med komplementærsekvens til én av et panel med gener, hvor panelet er valgt fra gruppen bestående av *CTNNB1, EGFR, PI3KCA, PTEN, TP53, BRAF, KRAS, AKT1, NRAS, PPP2R1A, APC, FBXW7, ARID1A, CDKN2A, MLL2, RFF43,* og *FGFR2,* og hvor panelet er kumulativt komplementært til minst 10 forskjellige gener.