



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2334812 B1

NORWAY

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

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.05.08                                                                                                                                                                      |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2016.12.21                                                                                                                                                                      |
| (86) | European Application Nr.                                             | 09815105.3                                                                                                                                                                      |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2009.09.16                                                                                                                                                                      |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2011.06.22                                                                                                                                                                      |
| (30) | Priority                                                             | 2008.09.20, US, 98758 P                                                                                                                                                         |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR<br>HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL<br>PT RO SE SI SK SM TR                                                               |
| (73) | Proprietor                                                           | The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University, Office of the General Counsel Building 170, 3rd Floor, Main Quad P O Box 20386, Stanford, CA 94305-2038, US-USA |
| (72) | Inventor                                                             | FAN, Hei-Mun, Christina, 5664 Impatiens Common, Fremont, CA 94538, US-USA<br>QUAKE, Stephen, R., 636 Alvarado Row, Stanford, CA 94305, US-USA                                   |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge                                                                                                                 |

---

|      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Title             | <b>NONINVASIVE DIAGNOSIS OF FETAL ANEUPLOIDY BY SEQUENCING</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (56) | References Cited: | WO-A2-2007/100911<br>US-A1- 2005 221 341<br>US-A1- 2007 202 525<br>US-A1- 2007 212 689<br>US-A1- 2007 238 105<br>US-A1- 2008 050 739<br>US-A1- 2008 213 775<br>LO Y M DENNIS ET AL: "Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis", CLINICAL CHEMISTRY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY, WASHINGTON, DC, vol. 54, no. 3, 17 January 2008 (2008-01-17), pages 461-466, XP001536860, ISSN: 0009-9147, DOI: 10.1373/CLINCHEM.2007.100016<br>TETTELIN ET AL.: 'The nucleotide sequence of Saccharomyces cerevisiae chromosome VII.' NATURE vol. 387, no. 6632S, 1997, pages 81 - 84, XP008067802<br>ZAVALA ET AL.: 'Genomic GC content prediction in prokaryotes from a sample of genes.' GENE vol. 357, no. 2, 2005, pages 137 - 143, XP005073557<br>'Leutwyler. Mapping Chromosome 21.' SCIENTIFIC AMERICAN, [Online] 15 May 2000, XP008145905 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.scientificamertcan.com/arti cle.cfm?id=mapping-chromosome-21>> [retrieved on 2010-03-04] |

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/>

## P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåte ved testing for en abnormal fordeling av en spesifisert kromosomdel I en blandet prøve av normalt og abnormalt fordelte kromosomdeler oppnådd fra et individ, hvor den abnormale fordeling er en føtal aneuploiditet og hvor prøven er en blanding av maternalt og føtalt DNA i en maternal plasmaprøve, omfattende:
  - (a) å danne sekvenser ved massiv parallell sekvensering, fra multiple kromosomdeler av den blandede prøven for å danne et antall sekvensmarkører av tilstrekkelig lengde av bestemt sekvens til å bli tilegnet en kromosombeliggighet innen et genom og med et tilstrekkelig antall til å reflektere abnormal fordeling av den spesifisert kromosomdel;
  - (b) å tilegne sekvensmarkørene til tilsvarende kromosomdeler innbefattende minst den spesifiserte kromosomdel ved å sammenligne sekvensmarkørene med en referanse genomisk sekvens;
  - (c) å bestemme verdier for antall av sekvensmarkørkartlegging til normalt og abnormalt fordelte kromosomdeler ved:
    - (i) å telle sekvensmarkører innen en serie av på forhånd definerte vinduer av lik lengde innen minst en normalt fordelt kromosomdel for å danne en første verdi og
    - (ii) å telle sekvensmarkører innen en serie av på forhånd definerte vinduer av like lengder innen den spesifiserte kromosomdel for å danne en andre verdi og
  - (d) anvende verdiene fra trinn (c) for å bestemme en differensial mellom første verdi og andre verdi som er bestemmende for over-representasjon eller under-representasjon av den spesifiserte kromosomdel i blandingen av maternal og føtal DNA.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor de på forhånd bestemte vinduer er 10 kb til 100 kb i lengde.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor bestemmelsen av et differensial innbefatter trinnet å sammenligne en normalisert sekvensmarkørtetthet av den spesifiserte kromosomdel med en normalisert sekvensmarkørtetthet av en annen kromosomdel i nevnte blandede prøve, hvor alle autosomer blir anvendt for å regne ut den normaliserte sekvensmarkørtetthet.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:
 

den abnormale fordeling er en aneuploiditet på minst et av kromosom 13, 18 og 21;

eller

den spesifiserte kromosomdel er ethvert av kromosomene X, Y, 18, 21, 17 eller 13.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinnet å tilegne sekvensmarkører til tilsvarende kromosomdeler tillater en uoverensstemmelse.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor sekvensmarkørene er omkring 25-100 bp lange.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor minst 1 million sekvensmarkører blir oppnådd.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 6, ytterligere omfattende trinnet å sammenligne en normalisert sekvensmarkørtetthet av den spesifiserte kromosomdel med en normalisert sekvensmarkørtetthet av en annen kromosomdel i nevnte blandete prøve.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvor trinnet å bestemme et differensial innbefatter trinnet å sammenligne en normalisert sekvensmarkørtetthet av den spesifiserte kromosomdel med en normalisert sekvensmarkørtetthet av en annen kromosomdel i nevnte blandete prøve, hvor alle autosomer blir anvendt for å regne ut den normaliserte sekvensmarkørtetthet.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 9, ytterligere omfattende trinnet å måle over- og under-representasjon av et kromosom ved å bestemme en sekvensmarkørtetthet for hvert kromosom i prøven, nemlig kromosomer 1-22, X og også kromosom Y om tilstede.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor:
  - nevnte bestemmelse av differensial omfatter å oppnå en sekvensmarkørtetthet av det abnormalt fordelte kromosom og sammenligne denne med en verdi av et disomisk kromosom; og/eller
  - nevnte vinduer omfatter glidende ikke-overlappende vinduer på 10-100 kb som strekker seg langs i hovedsak hele kromosomet; og/eller
  - ytterligere omfattende trinnet å måle et antall sekvensmarkører innen transkripsjonelle startområder.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, omfattende:
  - å bestemme antall av sekvensmarkører kartlagt til hvert vindu på minst hvert autosom;
  - å bestemme et gjennomsnitt av nevnte antall for hvert autosom og et andre gjennomsnitt for minst alle autosomer;
  - regne ut en normalisert verdi fra alle autosomer ved å bruke nevnte andre gjennomsnittsverdi og
  - sammenligne normaliserte verdier blant autosomer for å bestemme enhver abnormalit fordelt autosomal kromosomdel av interesse.