



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2514842 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G06F 19/00 (2011.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.02.24
(86)	European Application Nr.	12175754.6
(86)	European Filing Date	2008.07.23
(87)	The European Application's Publication Date	2012.10.24
(30)	Priority	2007.07.23, US, 951438 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(62)	Divided application	EP2183693, med inndato 2008.07.23
(73)	Proprietor	The Chinese University of Hong Kong, Office of Research and Knowledge Transfer Services Room 301, Pi Ch'iu Building, Shatin New Territories, Hong Kong, HK-Hong Kong
(72)	Inventor	Lo, Yuk-Ming Dennis, 4th Floor, 7 King Tak StreetHomantin, KowloonHong Kong, CN-Kina Chiu, Rossa Wai Kwun, House 31, Double Haven, 52 Ma Lok Path, Shatin, New TerritoriesHong Kong, CN-Kina Chan, Kwan Chee, Flat A, 13/F, Block 34, Broadway Street, Mei FooSun Chuen, KowloonHong Kong, CN-Kina
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vik, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Diagnosing fetal chromosomal aneuploidy using genomic sequencing
(56)	References Cited:	WO-A-2007/092473 US-A1- 2004 137 470 DENNIS LO AND ROSSA W K CHIU Y M: "Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids", NATURE REVIEWS GENETICS, MACMILLAN MAGAZINES, GB, vol. 8, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 71-77, XP007905874, LO YMD ET AL: "Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection", NATURE MEDICINE, vol. 13, no. 2, February 2007 (2007-02), pages 218-223, XP007905910, TONG YU K ET AL: "Noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by epigenetic allelic ratio analysis in maternal plasma: Theoretical and empirical considerations", CLINICAL CHEMISTRY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY, WASHINGTON, DC, vol. 52, no. 12, 13 October 2006 (2006-10-13), pages 2194-2202, XP002470084, ISSN: 0009-9147 POHL GUDRUN ET AL: "Principle and applications of digital PCR.", EXPERT REVIEW OF MOLECULAR DIAGNOSTICS JAN 2004, vol. 4, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 41-47, XP009109051, ISSN: 1473-7159

RAVINDER DHALLAN ET AL: "A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study", THE LANCET, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 369, 1 February 2007 (2007-02-01), pages 474-481, XP008144740, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60115-9

BRENNER SYDNEY ET AL: "Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 18, no. 6, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 630-634, XP002199492, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/76469

G. A. STOLOVITZKY: "Statistical analysis of MPSS measurements: Application to the study of LPS-activated macrophage gene expression", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 102, no. 5, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 1402-1407, XP0055043869, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0406555102

MEYERS BLAKE C ET AL: "Analysis of the transcriptional complexity of Arabidopsis thaliana by massively parallel signature sequencing", NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 8, 1 August 2004 (2004-08-01), pages 1006-1011, XP002438788, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT992

XIAO YAN ZHONG ET AL: "FETAL DNA IN MATERNAL PLASMA IS ELEVATED IN PREGNANCIES WITH ANEUPLOID FETUSES", PRENATAL DIAGNOSIS, CHICHESTER, SUSSEX, GB, vol. 20, no. 10, 1 October 2000 (2000-10-01), pages 795-798, XP008007704, ISSN: 0197-3851

LO YMD ET AL: "Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy.", PNAS, vol. 104, no. 32, 7 August 2007 (2007-08-07), pages 13116-13121, XP007905909,

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

CHRISTINA FAN AND STEPHEN R QUAKE H: "Detection of Aneuploidy with Digital Polymerase Chain Reaction", ANALYTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. COLUMBUS, US, vol. 79, no. 19, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 7576-7579, XP007905914, ISSN: 0003-2700 [retrieved on 2007-08-24]

LUN FIONA M F ET AL: "Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma", CLINICAL CHEMISTRY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY, WASHINGTON, DC, vol. 54, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 1664-1672, XP009108983, ISSN: 0009-9147

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 utføring av prenatal diagnostikk av en føtal kromosom-aneuploidi i en biologisk prøve oppnådd fra et gravid kvinnelig individ, hvori den biologiske prøven er maternelt plasma og inkluderer nukleinsyremolekyler, hvor fremgangsmåten omfatter å:
 - motta den biologiske prøven;
 - tilfeldig sekvensering av minst en del av en flerhet av nukleinsyremolekylene inneholdt i den biologiske prøven, hvori den sekvenserte delen representerer en fraksjon av det humane genom;
 - basert på sekvenseringen:
 - bestemme en første mengde av et første kromosom fra sekvenser identifisert som stammende fra det første kromosomet;
 - bestemme en andre mengde av ett eller flere andre kromosomer fra sekvenser identifisert som stammende fra ett av de andre kromosomene;
 - bestemme en parameter fra den første mengden og den andre mengden;
 - sammenligne parameteren med én eller flere grenseverdier; og
 - basert på sammenligningen, bestemme en klassifisering av hvorvidt det eksisterer en føtal kromosom-aneuploidi for det første kromosomet.
2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori det første kromosomet er kromosom 21, kromosom 18, kromosom 13, kromosom X eller kromosom Y.
3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori parameteren er et forhold mellom sekvenser som stammer fra det første kromosomet.
4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori forholdet oppnås ut fra et hvilket som helst eller flere av et fraksjonsantall av antallet sekvenserte merker, et fraksjonstall av sekvenserte nukleotider og en fraksjonslengde av akkumulerte sekvenser.
5. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori sekvensene som stammer fra det første kromosomet er valgt til å være færre enn et angitt antall basepar.
6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvori det angitte antallet basepar er 300 bp, 200 bp eller 100 bp.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den biologiske prøvens nukleinsyremolekyler er anriktet for sekvenser som stammer fra minst ett bestemt kromosom.
- 5 8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den biologiske prøvens nukleinsyremolekyler er anriktet for sekvenser med færre enn 300 bp.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den biologiske prøvens nukleinsyremolekyler er anriktet for sekvenser med færre enn 200 bp.
- 10 10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den biologiske prøvens nukleinsyremolekyler er amplifisert ved hjelp av en polymerasekjedereaksjon.
11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori fraksjonen representerer minst 0,1 % eller minst 0,5 % av det humane genom.
- 15 12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori en grenseverdi er en referanseverdi fastsatt i en normal biologisk prøve.
- 20 13. Dataprogramprodukt omfattende et datalesbart medium kodet med en flerhet instruksjoner for å styre et databehandlingssystem til å utføre en operasjon for å utføre prenatal diagnostikk av en føtal kromosom-aneuploidi i en biologisk prøve oppnådd fra et gravid kvinnelig individ, hvori den biologiske prøven er maternelt plasma og inkluderer nukleinsyremolekyler, hvor
- 25 operasjonen omfatter trinnene med å:
motta data fra en tilfeldig sekvensering av en del av nukleinsyremolekylene inneholdt i den biologiske prøven oppnådd fra et gravid kvinnelig individ, hvori den biologiske prøven inkluderer nukleinsyremolekyler, hvori delen representerer en fraksjon av det humane genom;
- 30 basert på dataene fra den tilfeldige sekvenseringen:
bestemme en første mengde av et første kromosom fra sekvenser identifisert som stammende fra det første kromosomet;
bestemme en andre mengde av ett eller flere andre kromosomer fra sekvenser identifisert som stammende fra ett av de andre kromosomene;
- 35 bestemme en parameter fra den første mengden og den andre mengden;
sammenligne parameteren med én eller flere grenseverdier; og

basert på sammenligningen, bestemme en klassifisering av hvorvidt det eksisterer en føtal kromosom-aneuploidi for det første kromosomet.