



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2527471 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.07.20
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.03.04
(86)	European Application Nr.	12173422.2
(86)	European Filing Date	2008.07.23
(87)	The European Application's Publication Date	2012.11.28
(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, 2008.07.23
(73)	Proprietor	The Chinese University of Hong Kong, Technology Licensing Office Room 226, Pi Ch'iu Building, ShatinHong Kong, Kina
(72)	Inventor	Lo, Yuk-Ming Dennis, 4th Floor, 7 King Tak StreetHomantin, Kowloon Hong Kong, Kina Chiu, Rossa Wai Kwun, House 31, Double Haven, 52 Ma Lok Path, Shatin, New Territories Hong Kong, Kina Chan, Kwan Chee, Flat A, 13/F, Block 34, Broadway Street, Mei FooSun Chuen, Kowloon Hong Kong, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	Diagnosing cancer using genomic sequencing
(56)	References Cited:	US-A1- 2004 137 470 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] 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 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,

XP055043869, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0406555102

ZHOU W ET AL: "Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers", LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 359, no. 9302, 19 January 2002 (2002-01-19), pages 219-225, XP004791874, ISSN: 0140-6736

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

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

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

SHIH I-M ET AL: "Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis", CANCER RESEARCH, vol. 61, February 2002 (2002-02), pages 818-822, XP007905911,

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,

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/>

2527471

Patentkrav

1. Computerimplementert fremgangsmåte for analysering av en biologisk prøve av en organisme for delesjoner eller amplifikasjoner i én eller flere kromosomale regioner som er assosiert med kreft, idet den biologiske prøve innbefatter
- 5 cellefri DNA-molekyler som stammer fra ikke-maligne celler og potensielt fra tumorceller som er assosiert med kreft, idet fremgangsmåten omfatter:
- å motta sekvenserte tags som er innhentet fra en tilfeldig sekvensering av DNA-molekyler som er inneholdt i den biologiske prøve, idet den biologiske prøve er plasma, serum, saliva eller urin;
 - 10 å alinjere en flerhet av de sekvenserte tags til et humant referansegenom;
 - å bestemme en første mengde fra sekvenserte tags som er identifisert som alinjerte med en første kromosomal region som er en del av et første kromosom;
 - 15 å bestemme en andre mengde fra sekvenserte tags som er identifisert som alinjerte med én eller flere andre kromosomale regioner;
 - å bestemme en første parameter fra den første mengde og den andre mengde, hvor parameteren innbefatter et forhold mellom den første mengde og den andre mengde, hvor en aberrasjon i den første parameter for den første kromosomale region er assosiert med kreft; og
 - 20 å sammenligne den første parameter med én eller flere cutoff-verdier for å bestemme en klassifikasjon av hvorvidt den første kromosomale region utviser en delesjon og/eller en amplifikasjon assosiert med kreft.
- 25 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor klassifikasjonen innbefatter hvorvidt den første kromosomale region er amplifisert, og hvor en klassifikasjon av amplifikasjon foretas når den første parameter er større enn en første cutoff-verdi av den ene eller de flere cutoff-verdier.
- 30 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor klassifikasjonen innbefatter hvorvidt den første kromosomale region har en delesjon, og hvor en klassifikasjon av delesjon foretas når den første parameter er mindre enn en første cutoff-verdi

2527471

av den ene eller de flere cutoff-verdier.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter:

- 5 å bestemme en tredje mengde av sekvenserte tags som er definert som
alinjerende med en tredje kromosomal region, hvor en aberrasjon i den
tredje kromosomale region er assosiert med kreft;
- å bestemme en andre parameter for en tredje kromosomal region, hvor
den andre parameter innbefatter et forhold mellom den tredje mengde og
den andre mengde;
- 10 å sammenligne den andre parameter med én eller flere cutoff-verdier for
å bestemme en klassifikasjon av hvorvidt den tredje kromosomale region
utviser en delesjon og/eller en amplifikasjon assosiert med kreft; og
- å anvende klassifikasjonene av de første og tredje kromosomale
regioner til å påvise hvorvidt organismen har kreft.
- 15

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den første parameter beregnes fra et forhold som innbefatter den første mengde.

- 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor forholdet tilveiebringer en prosentsats av**
20 de sekvenserte tags som er identifisert som alinjerende med den første
kromosomale region blant de sekvenserte tags.

- 7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor forholdet oppnås fra en hvilken som helst**
eller flere hvilke som helst av et fraksjonelt tall av antallet av sekvenserte tags,
25 et fraksjonelt antall sekvenserte nukleotider, og en fraksjonell lengde av
akkumulerte sekvenser.

- 8. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor sekvensene som anvendes til å**
bestemme den første mengde, velges til å være mindre enn et fastsatt antall
30 baser.

2527471

- 9.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den biologiske prøvens DNA-molekyler har blitt anriket for sekvenser som stammer fra den første kromosomale region.
- 10.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det alinjerte avsnitt utgjør i det minste en
5 forutbestemt fraksjon av det humane referansegenom, hvor fraksjonen utgjør i det minste 0,1% av det humane referansegenom.
- 11.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor i det minste én av cutoff-verdiene er en referanseverdi som er fastsatt i en normal biologisk prøve, og hvor den i det
10 minste ene cutoff-verdi bestemmes fra en middelvei av verdien av den første parameter i en flerhet av normale biologiske prøver.
- 12.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter:
å identifisere en mengde tumor-DNA i den biologiske prøve; og
15 å beregne et antall N av sekvenser som skal analyseres, basert på en ønsket nøyaktighet, hvor i det minste én av cutoff-verdiene er avledet fra en prosentsats av tumorceller i den biologiske prøve.
- 13.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor de sekvenserte tags som er identifisert
20 som alinjerende med den første kromosomale region, entydig alinjerer med den første kromosomale region, og hvor de sekvenserte tags som er identifisert som alinjerende med den ene eller de flere av de andre kromosomale regioner, entydig alinjerer med kun én av de andre kromosomale regioner.
- 14.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den første mengde bestemmes basert
25 på en gruppe sekvenserte tags som alinjerer med en flerhet av posisjoner av den første kromosomale region, hvor hvilken del av det humane referansegenom som de sekvenserte tags er alinjert med, ikke er forutbestemt, og hvor den del av det humane referansegenom som svarer til de sekvenserte
30 tags som er alinjert med den første kromosomale region, ikke er forutbestemt.

2527471

- 15.** Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den første parameter er en fraksjonell fremstilling av sekvenserte tags identifisert som alinjerende med den første kromosomale region, idet den fraksjonelle fremstilling er et mål på en proporsjon av DNA-molekyler i den biologiske prøve som er fra den første kromosomale region, og hvor den ene eller de flere cutoff-verdier tar hensyn til en størrelse av den første kromosomale region i forhold til en størrelse av den ene eller de flere andre kromosomale regioner.
- 16.** Computerprogram som omfatter programvarekode som kan utføres ved hjelp av et computersystems prosessor, idet computerprogrammet er konfigurert til, når utført av prosessoren, å bevirke at prosessoren utfører en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.