



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2557520 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6827 (2018.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)
G16B 20/10 (2019.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.04.07
(86)	European Application Nr.	12180138.5
(86)	European Filing Date	2008.07.23
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.13
(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
(73)	Proprietor	The Chinese University of Hong Kong, Technology Licensing Office Room 226 Pi Ch'iu Building Shatin, New Territories Hong Kong, Kina
(72)	Inventor	Lo, Yuk-Ming Dennis, 4th Floor, 7 King Tak Street, Homantin, Kowloon Hong Kong, Kina Chiu, Rossa Wai Kwun, House 31, Double Haven52 Ma Lok Path, Shatin, New Territories Hong Kong SAR, Kina Chan, Kwan Chee, Flat A, 13/F, Block 34Broadway Street, Mei Foo Sun Chuen, KowloonHong Kong, Kina Zee, Benny Chung Ying, Flat 18E, Tower 2 La Costa, Ma on Shan, New Territories Hong Kong, Kina Chong, Ka Chun, Flat 06, 29/F Shin King House, Fu Shin Estate, Tai Po, New Territories Hong Kong, Kina
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54)	Title	Determining a nucleic acid sequence imbalance
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/075836 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 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,

H. Christina Fan ET AL: "Detection of Aneuploidy with Digital PCR", , 8 May 2007 (2007-05-08), XP055143116, Retrieved from the Internet: URL:<http://arxiv.org/abs/0705.1030>

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

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

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/>

2557520

1

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for bestemmelse av en fraksjonert konsentrasjon av føtalt DNA i en biologisk prøve av et hunnindivid som er gravid med et føtus, idet den biologiske prøve innbefatter nukleinsyremolekyler fra hunnindividet og fra føtuset, og hvor
- 5 hunnindividet er homozygot på et første locus for en første allel, og føtuset er heterozygot på det første locus for den første allel og en andre allel som er forskjellig fra den første allel, idet fremgangsmåten omfatter:
- å motta første data fra en første flerhet av reaksjoner som involverer nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøve, hvor reaksjonene indikerer en
- 10 tilstedeværelse eller et fravær av to polynukleotidsekvenser av interesse, idet de to polynukleotidsekvenser av interesse er den første allel og den andre allel på det første locus, hvor den første flerhet av reaksjoner er digitale polymerasekjedereaksjoner, og hvor de første data innbefatter:
- (1) et første sett kvantitative data som indikerer et første antall reaksjoner som er positive for tilstedeværelsen av den første allel; og
- 15 (2) et andre sett kvantitative data som indikerer et andre antall reaksjoner som er positive for tilstedeværelsen av den andre allel; og
- å beregne en fraksjon av det første tall til det andre tall for å bestemme den fraksjonerte konsentrasjon av føtalt DNA.
- 20
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den fraksjonerte konsentrasjon av føtalt DNA bestemmes som en prosentsats under anvendelse av det første tall og det andre tall.
- 25 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter:
- å motta andre data fra en andre flerhet av reaksjoner som involverer nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøve, hvor de andre data innbefatter:
- (1) et tredje sett kvantitative data som indikerer en tredje mengde av en
- 30 klinisk relevant nukleinsyresekvens; og
- (2) et fjerde sett kvantitative data som indikerer en fjerde mengde av en bakgrunn-nukleinsyresekvens som er forskjellig fra den klinisk relevante

2557520

2

- 5 nukleinsyresekvens, idet bakgrunn-nukleinsyresekvensen har et normalt forhold til den klinisk relevante nukleinsyresekvens som er kjent, hvor den klinisk relevante nukleinsyresekvens og bakgrunn-nukleinsyresekvensen kommer fra en første type celler fra føtuset og fra én eller flere andre typer celler fra den gravide hunn;
- 10 å bestemme en parameter fra det tredje sett kvantitative data og det fjerde sett kvantitative data, hvor parameteren innbefatter et forhold mellom den tredje mengde og den fjerde mengde;
- 15 å avlede en første cutoff-verdi fra den fraksjonerte konsentrasjon av føtalt DNA;
- 20 å sammenligne parameteren med den første cutoff-verdi; og basert på sammenligningen, å bestemme en klassifikasjon av om hvorvidt det finnes en nukleinsyresekvens-ulikevekt for den klinisk relevante nukleinsyresekvens.
- 25 **4.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor det tredje sett kvantitative data oppnås fra én eller flere første markører av en del av den klinisk relevante nukleinsyresekvens, og hvor det fjerde sett kvantitative data oppnås fra én eller flere andre markører av en del av bakgrunn-nukleinsyresekvensen.
- 30 **5.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor nukleinsyresekvens-ulikevekten er en kromosomal aneuploidi.
- 6.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor den klinisk relevante nukleinsyresekvens er en allel av en genetisk polymorfisme, og bakgrunn-nukleinsyresekvensen er en annen allel av den genetiske polymorfisme.
- 7.** Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor den fraksjonerte konsentrasjon av føtalt DNA bestemmes før parameteren bestemmes.
- 8.** Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den biologiske prøve er plasma eller serum.

2557520

3

9. Datamaskinprogram som egner seg for utførelse av et datamaskinsystem, og som omfatter en flerhet av instruksjoner som ved utførelse er i stand til å styre datamaskinsystemet til å utføre en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.

5

10. Datamaskinprogramprodukt som omfatter et datamaskinlesbart medium som er kodet med et datamaskinprogram ifølge krav 9.