



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2562268 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.	12183946.8
(86)	European Filing Date	2009.09.16
(87)	The European Application's Publication Date	2013.02.27
(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 HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(62)	Divided application	EP2334812, filing date 2009.09.16
(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 Quake, Stephen R., 636 Alvarado Row, Standford, CA 94305, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Title	NONINVASIVE DIAGNOSIS OF FETAL ANEUPLOIDY BY SEQUENCING
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/013496 WO-A2-2005/039389 WO-A2-2007/092473 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

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 for testing for tilstedeværelse eller fravær av en føtal aneuploiditet i en maternal plasmaprøve omfattende en blanding av maternalt og føtalt celle-fritt DNA, omfattende trinnene å:

(a) fremskaffe en blanding av maternalt og føtalt celle-fritt DNA fra nevnte prøve;

(b) sekvensere på forhånd definerte subsekvenser av det maternale og det føtale cellefrie DNA for å oppnå et antall sekvensmarkører som stemmer over ens med de på forhånd definerte subsekvenser, hvor sekvenseringen omfatter selektivt å sekvensere nukleinsyremolekyler omfattende de på forhånd definerte subsekvenser ved å bruke en sekvenseringsmetode som selektivt fanger inn prøvemolekyler som inneholder de på forhånd definerte subsekvenser, hvor nevnte sekvensmarkører er av tilstrekkelig lengde til å bli tilegnet en spesifikk på forhånd bestemt subsekvens, hvor de på forhånd bestemte subsekvenser er fra en mengde forskjellige kromosomer, og hvor nevnte mengde av forskjellige kromosomer omfatter minst et første kromosom som er mistenkt for å ha en abnormal fordeling i nevnte prøve og minst et andre kromosom som er antatt være normalt fordelt i nevnte prøve, hvor den selektive innfangning er rettet mot på forhånd definerte subsekvenser for å kartlegge enestående eller med en uoverensstemmelse med nevnte minst ene første kromosom og nevnte minst ene andre kromosom, og hvor nevnte minst ene første kromosom er kromosom 18, 21, 13, X eller Y;

(c) tilegne antallet sekvenser markører til sine tilsvarende på forhånd bestemte subsekvenser;

(d) bestemme et antall sekvensmarkører som stemmer over ens med de på forhånd bestemte subsekvenser av nevnte første kromosom og et antall sekvensmarkører som tilhører de på forhånd bestemte subsekvenser av nevnte andre kromosom og

(e) anvende tallet fra trinn (d) for å bestemme et differensial mellom antallet sekvensmarkører som stemmer over ens med de på forhånd bestemte subsekvenser av nevnte første kromosom og antallet sekvensmarkører som stemmer over ens med de på forhånd bestemte subsekvenser av nevnte andre kromosom, noe som er bestemmende for overrepresentasjon eller underrepresentasjon av nevnte første kromosom i blandingen av maternalt og føtalt celle-fritt DNA.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte sekvensering omfatter å binde DNA-fragmenter til en optisk gjennomsiktig overflate, utføre fastfase-amplifikasjon av de bundne DNA-fragmenter for å danne en høytetthets sekvenserende cellestrøm med millioner av DNA-klynger, og sekvensere DNA-klyngene med fire-farget DNA-sekvensering-ved-syntese-metode ved å anvende reversible terminatorer med fjernbare fluorescente fargestoffer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor den føtale aneuploiditet er en aneuploiditet av et kromosom valgt fra gruppen bestående av kromosom 13, kromosom 18 og kromosom 21.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor trinnet med å tilegne sekvensmarkører til tilsvarende kromosomdeler tillater en uoverensstemmelse.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor lengden av sekvensmarkørene er fra omkring 25 bp til omkring 100 bp i lengde.
6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den selektive innfangning omfatter anvendelse av innfangningskuler med spesifikke genomiske sekvenser som innfangnings prober.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den selektive innfangning er rettet mot genomsekvenser som står for enestående kartlegging til det minst ene første kromosom.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte sekvensering omfatter anvendelse av en sekvenseringsfølge.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor prøven blir gjort enkeltkjedet og nevnte på forhånd bestemte subsekvenser blir innfanget under hybridiseringsbetingesler av et antall enkeltkjedete prober som er katalogisert ved strekkoding eller som er fysisk adskilt på følgen.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ytterligere omfattende bestemmelse av føtal DNA-fraksjon av det DNA som ble oppnådd fra den maternale serum- eller plasmaprøve.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor den føtale DNA-fraksjon blir bestemt ved digital PCR.