



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3053071 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G16B 20/00 (2019.01)
G16B 20/10 (2019.01)
G16B 20/20 (2019.01)
G16B 30/10 (2019.01)
G16B 40/00 (2019.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.03.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.10.18
(86)	European Application Nr.	14790884.2
(86)	European Filing Date	2014.10.02
(87)	The European Application's Publication Date	2016.08.10
(30)	Priority	2013.10.04, US, 201361887081 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Sequenom, Inc., 3595 John Hopkins Court, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	HANNUM, Gregory, 13125 Bavarian Drive, San Diego, CA 92129, USA
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	METHODS AND PROCESSES FOR NON-INVASIVE ASSESSMENT OF GENETIC VARIATIONS
(56)	References Cited:	US-A1- 2013 261 983 WO-A2-2014/190286 WEI ZHENG ET AL: "Bias detection and correction in RNA-Sequencing data", BMC BIOINFORMATICS, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 19 July 2011 (2011-07- 19), page 290, XP021104600, ISSN: 1471-2105, DOI: 10.1186/1471-2105-12-290

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 å bestemme tilstedeværelsen eller fraværet av en kromosomaneuplodi for en prøve, omfattende:

(a) å filtrere, i henhold til en lesetetthetsfordeling, deler av et referansegenom, for derved å tilveiebringe en lesetetthetsprofil for en testprøve omfattende lesetettheter av filtrerte deler, hvori:

(i) lesetetthetene omfatter kvantitative mål på tellinger av sekvensavlesninger kartlagt til delene av referansegenomet, hvori sekvensavlesningene er avlesninger av sirkulerende cellefri nukleinsyre fra en testprøve fra en gravid kvinne, og

(ii) lesetetthetsfordelingen er en fordeling av gjennomsnittlige, midlere eller median lesetettheter, og bestemmes for lesetettheter av deler for flere prøver;

(b) å justere lesetetthetsprofilen for testprøven ved 1) å subtrahere en opplært medianverdi fra testprøvelesetettheter og 2) å fjerne komponenter i testprøvelesetettheter som korrelerer med én eller flere hovedkomponenter fra profilen, hovedkomponentene (i) oppnås fra et opplæringssett av kjente euploide prøver ved en hovedkomponentanalyse, og (ii) representerer én eller flere skjevheter i en lesetetthetsprofil, og tilveiebringer derved en justert lesetetthetsprofil omfattende justerte lesetettheter, hvori et mangfold av skjevheter fjernes fra den justerte lesetetthetsprofilen;

(c) å sammenligne den justerte lesetetthetsprofilen med en referanseprofil omfattende lesetettheter oppnådd fra én eller flere referanseprøver, for derved å tilveiebringe en sammenligning; og

(d) å bestemme tilstedeværelsen eller fraværet av en kromosomaneuploidi for testprøven i henhold til sammenligningen, hvori én eller flere eller alle behandlingsfremgangsmåtene utføres av en prosessor, en mikroprosessor, en datamaskin, i forbindelse med minne og/eller av et mikroprosessorstyrt apparat.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori lesetetthetsprofilen justeres i (b) med 2 til 10 hovedkomponenter.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori sammenligningen i (c) omfatter å bestemme et signifikansnivå, hvori signifikansnivået indikerer en statistisk signifikant forskjell mellom den justerte lesetetthetsprofilen og referanseprofilen, og tilstedeværelsen av en kromosomaneuploidi er bestemt.

5 4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori å bestemme signifikansnivået omfatter å bestemme en p-verdi.

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori referanseprofilen i (c) omfatter:

(i) lesetettheter bestemt for én eller flere kjente euploide prøver;

10 (ii) lesetettheter av filtrerte deler; og/eller

(iii) lesetettheter justert i henhold til den ene eller flere hovedkomponentene.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori:

(i) lesetetthetene til delene for de flere prøvene i (a)(ii) er median lesetettheter;

15 (ii) lesetetthetene til filtrerte deler for testprøven er median lesetettheter; og/eller

(iii) lesetetthetene for referanseprofilen i (c) er median lesetettheter.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori lesetetthetene for lesetetthetsprofilen for testprøven, lesetetthetene til deler for de flere prøvene i (a)(ii), og
20 lesetetthetene for referanseprofilen i (c) bestemmes i henhold til en prosess omfattende anvendelse av en kjernetetthetsestimering.

8. Fremgangsmåten krav 6 eller 7, hvori lesetetthetsprofilen for testprøven bestemmes i henhold til median lesetetthetene for testprøven; og referanseprofilen i (c) bestemmes i henhold til median lesetetthetene for den ene eller flere
25 referanseprøvene.

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori deler av et referansegenom filtreres i (a) i henhold til et mål på usikkerhet for lesetetthetsfordelingen.
10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori målet for usikkerhet er en MAD.
- 5 11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori lesetetthetsprofilen for testprøven og referanseprofilen i (c) omfatter z-score av lesetettheter.
12. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori lesetetthetsprofilen for testprøven er representativ for kromosomdosering for
- 10 testprøven, og fremgangsmåten omfatter å sammenligne kromosomdosering for lesetetthetsprofilen for testprøven med kromosomdosering for referanseprofilen i (c), for derved å generere en kromosomdosesammenligning, hvori å bestemme tilstedeværelsen eller fraværet av en kromosomaneuploidi for testprøven er i henhold til kromosomdosesammenligningen.
- 15 13. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori å bestemme tilstedeværelsen eller fraværet av en kromosomaneuploidi for testprøven omfatter å identifisere tilstedeværelsen eller fraværet av en kopi av et kromosom, to kopier av et kromosom, tre kopier av et kromosom, fire kopier av et kromosom, fem kopier av et kromosom, en sletting av ett eller flere segmenter av
- 20 et kromosom eller en innsetting av ett eller flere segmenter av kromosom.
14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, omfattende, før (a), å oppnå sekvensavlesningene.
15. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 14, omfattende, før (b), å justere lesetetthetsprofilen for testprøven med en GC
- 25 LOESS-normalisering.