



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3241914 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2018.01)
C12Q 1/6827 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.06.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.06
(86)	European Application Nr.	17168527.4
(86)	European Filing Date	2010.11.05
(87)	The European Application's Publication Date	2017.11.08
(30)	Priority	2009.11.05, US, 258567 P 2009.11.06, US, 259075 P 2010.09.10, US, 381854 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	The Chinese University Of Hong Kong, Sha Tin, New Territories, Hong Kong, Kina Sequenom, Inc., 3595 John Hopkins Court, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Inventor	LO, Yuk Ming Dennis, 4th Floor 7 King Tak StreetHomantin, Kowloon, Hong Kong, Kina CHAN, Kwan Chee, Flat A 13/F Block 34 Broadway StreetMei Foo Sun Chuen, Kowloon, Hong Kong, Kina CHIU, Wai Kwun Rossa, House 31 Double Haven 52 Ma Lok Path, Shatin New Territories, Hong Kong, Kina CANTOR, Charles, 526 Stratford Court, Del Mar, CA 92014, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	FETAL GENOMIC ANALYSIS FROM A MATERNAL BIOLOGICAL SAMPLE
(56)	References Cited:	WO-A1-2004/078999 WO-A1-2009/013492 WO-A2-2007/100911 CHIU ROSSA W K ET AL: "Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 105, no. 51, December 2008 (2008-12), pages 20458-20463, XP002620454, ISSN: 0027-8424 REED W ET AL: "Non-invasive determination of the paternal HLA haplotype of a fetus using kinetic PCR to detect fetal microchimerism in maternal plasma", BONE MARROW

TRANSPLANTATION, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 29, no. 6, 2 March 2002 (2002-03-02), pages 527-529, XP002424270, ISSN: 0268-3369, DOI: DOI:10.1038/SJ.BMT.1703411

LUN FIONA M F ET AL: "Noninvasive prenatal diagnosis of monogenic diseases by digital size selection and relative mutation dosage on DNA in maternal plasma", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 105, no. 50, December 2008 (2008-12), pages 19920-19925, XP002620453, ISSN: 0027-8424

FAN H C ET AL: "Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US, vol. 105, no. 42, 21 October 2008 (2008-10-21), pages 16266-16271, XP002613056, ISSN: 0027-8424, DOI: DOI:10.1073/PNAS.0808319105 [retrieved on 2008-10-06]

CHIU R W K ET AL: "Non-invasive prenatal diagnosis by single molecule counting technologies", TRENDS IN GENETICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 7, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 324-331, XP026301457, ISSN: 0168-9525, DOI: DOI:10.1016/J.TIG.2009.05.004 [retrieved on 2009-06-18]

DING CHUNMING ET AL: "MS analysis of single-nucleotide differences in circulating nucleic acids: Application to noninvasive prenatal diagnosis", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS), NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US, vol. 101, no. 29, 20 July 2004 (2004-07-20), pages 10762-10767, XP002614099, ISSN: 0027-8424, DOI: DOI:10.1073/PNAS.0403962101 [retrieved on 2004-07-09]

R. W. K. CHIU ET AL: "Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, vol. 105, no. 51, 23 December 2008 (2008-12-23), pages 20458-20463, XP055284693, US ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.0810641105

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. Framgangsmåte for bestemmelse av en første andel av et føtalt genom som har blitt sekvensert fra en biologisk prøve framskaffet fra en gravid hunn, hvori fosteret har en far og en mor som er den gravide hunn, hvori faren har et faderlig genom og moren har et moderlig genom, hvori prøven
- 5 inneholder en blanding av moderlige og føtale nukleinsyrer, hvori framgangsmåten omfatter:
- motta sekvenseringsresultater fra en sekvensering av et flertall nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøven framskaffet fra den gravide hunn;
- analysere sekvenseringsresultatene, hvori analyseringen av et nukleinsyremolekyl inkluderer:
- 10 identifisering av en lokasjon for nukleinsyremolekylet i et humant genom; og
- bestemmelse av en respektive allel for nukleinsyremolekylet;
- bestemme et første flertall lokasjoner, hvori det føtale genomet er heterozygotisk ved hver lokasjon for det første flertallet, slik at det føtale genomet har en respektive første og andre allel ved den lokasjonen, og hvori det moderlige genomet er homozygotisk ved hver lokasjon
- 15 av det første flertallet, slik at det moderlige genomet har to av den respektive andre allel ved den lokasjonen, hvori den første allel er forskjellig fra den andre allel;
- med et datamaskinsystem, bestemme en andre andel lokasjoner av det første flertallet lokasjoner i hvilken en respektive første allel er detektert fra sekvenseringsresultatene; og
- basert på den andre andelen, bestemme den første andelen av det føtale genomet som har
- 20 blitt sekvensert fra den biologiske prøven.
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori identifisering av lokasjonen for et nukleinsyremolekyl i det humane genomet inkluderer mapping av en sekvens av nukleinsyremolekylet med det humane genomet.
3. Framgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvori bestemmelsen av det første flertallet lokasjoner
- 25 inkluderer:
- for hver lokasjon i det første flertallet:
- bestemme om det faderlige genomet er homozygotisk for den respektive første allel; og
- bestemme om det moderlige genomet er homozygotisk for den respektive andre allel.
4. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, hvori bestemmelse av en spesifikk lokasjon til å være
- 30 én av det første flertallet lokasjoner inkluderer:

- bestemme en grenseverdi for et antall beregnede tellinger av den respektive første allel ved den spesifikke lokasjonen, hvori grenseverdien forutsier hvorvidt det moderlige genomet er homozygotisk og det føtale genomet er heterozygotisk, hvori grenseverdien bestemmes på basis av en forventet fordeling av antall tellinger for ulike kombinasjoner av homozygositet og heterozygositet ved den spesifikke lokasjon;
- 5 basert på analysen av sekvenseringsresultatene, detektere de respektive første og andre alleler ved den spesifikke lokasjon;
- bestemme et antall faktiske tellinger av den respektive første allel basert på sekvenseringen av flertallet nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøven; og
- 10 bestemme om det føtale genomet er heterozygotisk for den respektive første og andre allel og det moderlige genomet er homozygotisk for den respektive andre allel når antall faktiske tellinger er mindre enn grenseverdien.
5. Framgangsmåte ifølge krav 4, hvori den statistiske fordelingen er avhengig av en fraksjonell konsentrasjon av nukleinsyremolekyler fra den biologiske prøven som er avledet fra fosteret.
- 15 6. Framgangsmåte ifølge krav 5, hvori den statistiske fordelingen i tillegg er avhengig av antallet nukleinsyremolekyler som tilsvarer den spesifikke lokasjonen.
7. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, hvori den respektive første allel av minst to lokasjoner i det første flertallet er forskjellige fra hverandre.
8. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, hvori den første andelen tilsvarer den andre andelen.
- 20 9. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, hvori den første andelen er en prosentandel.
10. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, hvori den første andelen er et intervall, hvori den andre andelen er én ende av intervallet.
11. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, hvori det første flertallet lokasjoner er på et første kromosom, og hvori den første andelen er en andel av det første kromosomet som har blitt
- 25 sekvensert fra den biologiske prøven.
12. Framgangsmåte ifølge krav 11, omfatter videre;
- bestemmelse av en andel av hvert kromosom i det føtale genomet som har blitt sekvensert fra den biologiske prøven.
13. Framgangsmåte ifølge ett av kravene foran, omfatter videre:

utføring av mer sekvensering i respons av terskelmengden av sekvensering som ikke har blitt oppnådd.

14. Dataprogram omfattende programkode med evne til å eksekveres av en prosessor i et datamaskinsystem, hvori dataprogrammet ved eksekvering er konfigurert til å utføre en
- 5 framgangsmåte i henhold til ett av kravene foran.