



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3591073 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6869 (2018.01)
G16B 30/00 (2019.01)
G16B 30/10 (2019.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.12.01
(86)	European Application Nr.	19192885.2
(86)	European Filing Date	2013.09.04
(87)	The European Application's Publication Date	2020.01.08
(30)	Priority	2012.09.04, US, 201261696734 P 2012.09.21, US, 201261704400 P 2013.03.15, US, 201361793997 P 2013.07.13, US, 201361845987 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	Guardant Health, Inc., 505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, USA
(72)	Inventor	TALASAZ, AmirAli, Menlo Park, CA 94025, USA ELTOUKHY, Helmy, Atherton, CA 94027, USA
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS TO DETECT RARE MUTATIONS AND COPY NUMBER VARIATION
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/154317 US-B1- 8 209 130 WO-A2-2014/149134 M. W. SCHMITT ET AL: "Detection of ultra-rare mutations by next-generation sequencing", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 109, no. 36, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 14508-14513, XP055161683, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.1208715109

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 prosessering av minst ett sett merkede opphavs-polynukleotider, omfattende trinnene å:
 - a. omvandle et første genetisk utgangsmateriale til de merkede opphavs-polynukleotider ved bruk av ikke-unike strekkode-oligonukleotider;
 - b. amplifisere de merkede opphavs-polynukleotider i settet for å danne et tilsvarende sett amplifiserte avkomspolynukleotider;
 - c. sekvensiere et undersett av amplifiserte avkomspolynukleotider for å danne et sett sekvensieringsavlesninger; og
 - d. slå sammen settet av sekvensieringsavlesninger for å generere et sett konsenssekvenser, hvor hver konsenssekvens tilsvarer et unikt polynukleotid i settet av merkede opphavs-polynukleotider,

hvor (i) det første genetiske utgangsmateriale er cellefritt DNA isolert fra en kroppsvæske og omfatter ikke mer enn 100 ng polynukleotider, og (ii) påvisning av de ikke-unike strekkoder i kombinasjon med sekvensdata av start- og sluttpartier av sekvensieringsavlesninger gjør det mulig å tildele en unik identitet til et opphavs-polynukleotid.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor strekkodene omfatter oligonukleotider med en lengde på minst 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 eller 50 basepar.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor omvandlingen omfatter enzymatisk ligering.
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor kroppsvæsken er blod.
5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, omfattende å anrike settet av amplifiserte avkomspolynukleotider for polynukleotidkartlegging til én eller flere kartleggbare posisjoner i en referansesekvens, ved: (i) selektiv amplifikasjon av sekvenser fra første genetisk utgangsmateriale konvertert til merkede opphavs-polynukleotider; (ii) selektiv amplifikasjon av merkede opphavs-polynukleotider; (iii) selektiv sekvensinnhenting av amplifiserte avkomspolynukleotider; eller (iv) selektiv sekvensinnhenting fra første genetisk utgangsmateriale.

6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, ytterligere omfattende å: e. analysere settet av konsenssekvenser for settene av merkede opphavs-polynukleotider atskilt eller i kombinasjon.
- 5 7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor analyseringen omfatter å påvise mutasjoner, sjeldne mutasjoner, indeler, kopitallvariasjoner, transversjoner, translokasjoner, inversjoner, delesjoner, aneuploidi, partiell aneuploidi, polyploidi, kromosomal instabilitet, kromosomale strukturendringer, genfusjoner, kromosomfusjoner, genavkortelser, genamplifikasjon, gendupliseringer, 10 kromosomale lesjoner, DNA-lesjoner, anormale forandringer i kjemiske nukleinsyremodifikasjoner, anormale forandringer i epigenetiske mønstre, anormale forandringer i nukleinsyremetylering infeksjon eller kreft.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 6 eller 7, hvor analyseringen omfatter å 15 normalisere et mål tatt fra et sett konsenssekvenser mot et mål tatt fra et sett konsenssekvenser fra en kontrollprøve.
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, hvor analysen ytterligere omfatter påvisning og overvåkning av en anormalitet eller sykdom i et 20 individ, så som infeksjon og/eller kreft.
10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, omfattende å tilveiebringe et flertall sett av merkede opphavs-polynukleotider, hvor hvert sett er kartleggbart til forskjellige kartleggbare posisjoner i en referansesekvens, valgfritt 25 hvor den kartleggbare posisjon i referansesekvensen er lokus av en svulstmarkør, og analyseringen omfatter påvisning av svulstmarkør i settet av konsenssekvenser.
11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, omfattende å filtrere ut avlesninger med en nøyaktighets- eller kvalitetspoengsum 30 som er lavere enn en terskelverdi.
12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor sammenslåingen omfatter å påvise og/eller korrigere feil, snitt eller lesjoner som foreligger i sense- eller antisensestrengen av de merkede opphavs-polynukleotider 35 eller amplifiserte avkomspolynukleotider.
13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav, hvor sammenslåingen omfatter å:

- a. gruppere sekvensavlesninger sekvensiert fra amplifiserte avkoms-polynukleotider i familier, hvor hver familie er amplifisert fra samme merkede opphavs-polynukleotid; og
- b. bestemme en konsenssekvens basert på sekvensavlesninger i en familie.

5

14. Anvendelse av en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de forutgående krav:

- a. til å konstruere en genetisk profil for individet som kroppsvæsken stammer fra, i løpet av en sykdom; eller
- 10 b. til å generere en profil, et fingeravtrykk eller et datasett som er en oppsummering av genetisk informasjon avledet fra forskjellige celler i en heterogen sykdom i individet som kroppsvæsken stammer fra.

15. Anvendelse ifølge krav 14, hvor profilen tillater individet eller en behandler å
- 15 tilpasse behandlingsopsjoner i henhold til sykdommens progresjon.