

(19)



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

- (10) **FI/EP3053071 T3**
- (12) **EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS  
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT  
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**
- (45) Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning - **18.01.2024**  
Translation available to the public
- (97) Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för **18.10.2023**  
det europeiska patentet - Date of grant of European patent
- (51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -  
International patent classification  
**G16B 20/00** ( 2019 . 01 )  
**G16B 40/00** ( 2019 . 01 )  
**G16B 20/10** ( 2019 . 01 )  
**G16B 20/20** ( 2019 . 01 )  
**G16B 30/10** ( 2019 . 01 )
- (96) Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan - **EP14790884.2**  
European patent application
- (22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.10.2014**
- (97) Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans **10.08.2016**  
publiceringsdag - Patent application available to the public
- (86) Kansainvälinen hakemus - Internationell **02.10.2014 PCT/US2014058885**  
ansökan - International application
- (30) Etuoikeus - Prioritet - Priority  
04.10.2013 US US201361887081 P

(73) Haltija - Innehavare - Holder  
**1 • Sequenom, Inc.**, 3595 John Hopkins Court , San Diego, CA 92121 , (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor  
**1 • HANNUM, Gregory** , 13125 Bavarian Drive , San Diego, CA 92129 , (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent  
**Novagraaf International SA** , Chemin de l'Echo, 3 , 1213 Onex , (CH)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention  
**MENETELMIÄ JA PROSESSEJA GENEETTISTEN VARIATIOIDEN EI-INVASIIVISEEN ARVIOINTIIN**  
**METHODS AND PROCESSES FOR NON-INVASIVE ASSESSMENT OF GENETIC VARIATIONS**

## MENETELMIÄ JA PROSESSEJA GENEETTISTEN VARIATIOIDEN EI- INVASIIVISEEN ARVIOINTIIN

### PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä näytteen kromosomien aneuploidian läsnäolon tai poissaolon  
5 määrittämiseksi, jolloin menetelmä käsittää seuraavat:
- (a) suodatetaan referenssigenomin osia lukematiheysjakauman mukaan,  
aikaansaaden näin testinäytteen lukematiheysprofiili, joka käsittää suodatettujen  
osien lukematiheydet, jolloin:
- (i) lukematiheydet käsittävät referenssigenomin osiin mapattujen  
10 sekvenssilukemien lukumäärien kvantitatiivisia mittausarvoja, jolloin  
sekvenssilukemat ovat raskaana olevan naisen testinäytteestä saadun  
verenkierrassa kiertävän soluttoman nukleiinihapon lukemia, ja
- (ii) lukematiheysjakauma on keskimäärä-, keski- tai  
mediaanilukematiheyksien jakauma, ja se on määritetty useiden näytteiden osien  
15 lukematiheyksien osalta;
- (b) sovitetaan testinäytteen lukematiheysprofiilia 1) vähentämällä opetettu  
mediaaniarvo testinäytteen lukematiheyksistä ja 2) poistamalla testinäytteen  
lukematiheyksien komponentteja, jotka korreloivat profiilista saadun yhden tai  
useamman pääkomponentin kanssa, jotka pääkomponentit (i) saadaan  
20 tunnettujen euploidisten näytteiden opetusjoukosta pääkomponenttianalyysillä, ja  
(ii) edustavat yhtä tai useampaa poikkeamaa lukematiheysprofiilissa,  
aikaansaaden näin sovitettu lukematiheysprofiili, joka käsittää sovitettuja  
lukematiheyksiä, jolloin poikkeamien joukko poistetaan sovitetusta  
lukematiheysprofiilista;
- 25 (c) verrataan sovitettua lukematiheysprofiilia referenssiprofiiliin, joka käsittää  
yhdestä tai useammasta referenssinäytteestä saatuja lukematiheyksiä,  
aikaansaaden näin vertailu; ja
- (d) määritetään testinäytteen kromosomien aneuploidian läsnäolo tai  
puuttuminen vertailun mukaan, jolloin prosessori, mikroprosessori, tietokone

suorittaa yhden tai useamman tai kaikki prosessointimenetelmät yhdessä muistin kanssa ja/tai mikroprosessoriohjatulla laitteistolla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, jolloin lukematiheysprofiilia sovitetaan vaiheessa (b) 2–10 pääkomponentilla.

5 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, jolloin vertailu vaiheessa (c) käsittää merkitsevyytason määrittämisen, jolloin merkitsevyytaso ilmaisee tilastollisesti merkitsevän eron sovitetun lukematiheysprofiilin ja referenssiprofiilin välillä, ja kromosomien aneuploidian läsnäolo määritetään.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, jolloin merkitsevyytason  
10 määrittäminen käsittää p-arvon määrittämisen.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1–4 mukainen menetelmä, jolloin vaiheen (c) referenssiprofiili käsittää:

(i) yhdelle tai useammalle tunnetulle euploidiselle näytteelle määritetyt lukematiheydet;

15 (ii) suodatettujen osien lukematiheydet; ja/tai

(iii) yhden tai useamman pääkomponentin mukaan sovitettut lukematiheydet.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1–5 mukainen menetelmä, jolloin:

(i) useiden näytteiden osien lukematiheydet vaiheessa (a)(ii) ovat mediaanilukematiheyksiä;

20 (ii) testinäytteen suodatettujen osien lukematiheydet ovat mediaanilukematiheyksiä; ja/tai

(iii) vaiheen (c) referenssiprofiilin lukematiheydet ovat mediaanilukematiheyksiä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, jolloin testinäytteen  
25 lukematiheysprofiilin lukematiheydet, useiden näytteiden osien lukematiheydet vaiheessa (a)(ii) ja vaiheen (c) referenssiprofiilin lukematiheydet määritetään prosessin mukaan, joka käsittää ytimen tiheyden arvioinnin käyttämisen.

8. Patenttivaatimuksen 6 tai 7 mukainen menetelmä, jolloin testinäytteen lukematiheysprofiili määritetään testinäytteen mediaanilukematiheyksien mukaan; ja vaiheen (c) referenssiprofiili määritetään yhden tai useamman referenssinäytteen mediaanilukematiheyden mukaan.
- 5 9. Jonkin patenttivaatimuksista 1–8 mukainen menetelmä, jolloin referenssigenomin osia suodatetaan vaiheessa (a) lukematiheysjakauman epävarmuuden mittausarvon mukaan.
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, jolloin epävarmuuden mittausarvo on MAD.
- 10 11. Jonkin patenttivaatimuksista 1–10 mukainen menetelmä, jolloin testinäytteen lukematiheysprofiili ja vaiheen (c) referenssiprofiili käsittävät lukematiheyksien z-pistemääriä.
12. Jonkin patenttivaatimuksista 1–11 mukainen menetelmä, jolloin testinäytteen lukematiheysprofiili edustaa testinäytteen kromosomiannosta, ja  
15 menetelmä käsittää testinäytteen lukematiheysprofiilin kromosomiannoksen ja vaiheen (c) referenssiprofiilin kromosomiannoksen vertaamisen, tuottaen näin kromosomiannosvertailun, jolloin testinäytteen kromosomien aneuploidian läsnäolon tai puuttumisen määrittäminen tapahtuu kromosomiannosvertailun mukaan.
- 20 13. Jonkin patenttivaatimuksista 1–12 mukainen menetelmä, jolloin testinäytteen kromosomien aneuploidian läsnäolon tai puuttumisen määrittäminen käsittää kromosomin yhden kopion, kromosomin kahden kopion, kromosomin kolmen kopion, kromosomin neljän kopion, kromosomin viiden kopion läsnäolon tai puuttumisen, kromosomin yhden tai useamman segmentin deleetion tai  
25 kromosomin yhden tai useamman segmentin insertion tunnistamisen.
14. Jonkin patenttivaatimuksista 1–13 mukainen menetelmä, joka käsittää ennen vaihetta (a) sekvenssilukemien hankkimisen.
15. Jonkin patenttivaatimuksista 1–14 mukainen menetelmä, joka käsittää ennen vaihetta (b) testinäytteen lukematiheysprofiilin sovittamisen GC LOESS -  
30 normalisoinnilla.