



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3116997 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.08.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.05.15
(86)	European Application Nr.	15714320.7
(86)	European Filing Date	2015.03.10
(87)	The European Application's Publication Date	2017.01.18
(30)	Priority	2014.03.10, US, 201461950733 P 2014.08.12, US, 201462036576 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	Editas Medicine, Inc., 11 Hurley Street, Cambridge, MA 02141, USA
(72)	Inventor	MAEDER, Morgan, L., 41 Spring Park AvenueUnit 1, Jamaica Plain, MA 02130, USA BUMCROT, David, A., 30 Leicester Road, Belmont, MA 02478, USA SHEN, Shen, 118 Hillside Road, Watertown, MA 02478, USA
(74)	Agent or Attorney	PROTECTOR IP AS, Pilestredet 33, 0166 OSLO, Norge

(54)	Title	CRISPR/CAS-RELATED METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING LEBER'S CONGENITAL AMAUROSIS 10 (LCA10)
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/168435 WO-A1-2011/012724 WO-A2-2012/145601 RAN F ANN ET AL: "Double Nicking by RNA-Guided CRISPR Cas9 for Enhanced Genome Editing Specificity", CELL, vol. 154, no. 6, September 2013 (2013-09), pages 1380-1389, XP028716272, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2013.08.021 YUXUAN WU ET AL: "Correction of a Genetic Disease in Mouse via Use of CRISPR-Cas9", CELL STEM CELL, vol. 13, no. 6, 5 December 2013 (2013-12-05), pages 659-662, XP055196555, ISSN: 1934-5909, DOI: 10.1016/j.stem.2013.10.016 PATRICK D HSU ET AL: "DNA targeting specificity of RNA-guided Cas9 nucleases", NATURE

BIOTECHNOLOGY, vol. 31, no. 9, 1 September 2013 (2013-09-01), pages 827-832, XP002718604, ISSN: 1546-1696, DOI: 10.1038/NBT.2647

YANG HUI ET AL: "One-Step Generation of Mice Carrying Reporter and Conditional Alleles by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering", CELL, vol. 154, no. 6, September 2013 (2013-09), pages 1370-1379, XP028716273, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2013.08.022

S. BAE ET AL: "Cas-OFFinder: a fast and versatile algorithm that searches for potential off-target sites of Cas9 RNA-guided endonucleases", BIOINFORMATICS, vol. 30, no. 10, 24 January 2014 (2014-01-24), pages 1473-1475, XP055196964, ISSN: 1367-4803, DOI: 10.1093/bioinformatics/btu048 cited in the application

YANFANG FU ET AL: "Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 32, no. 3, 26 January 2014 (2014-01-26), pages 279-284, XP055194360, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2808

MAGUIRE A M ET AL: "Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial", THE LANCET, vol. 374, no. 9701, 7 November 2009 (2009-11-07), pages 1597-1605, XP026742607, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61836-5

JEFFRY D SANDER ET AL: "CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 32, no. 4, 2 March 2014 (2014-03-02), pages 347-355, XP055172520, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2842

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. Et gRNA molekyl innbefattende et første targeting-domene som er komplementært med et måldomene i CEP290 genet, hvor det første targeting-domenet innbefatter en sekvens som er den samme som ,
5 eller ikke er forskjellig med mer enn 3 nukleotider fra, en targeting-domene sekvens i henhold til tabell 10.
2. gRNA molekyl i henhold til krav 1, innbefatter fra 5' til 3':
det første targeting-domenet;
10 et første komplementært domene;
et koblingsdomene;
et andre komplementært domene;
et proksimalt domene; og
et haledomene.
- 15 3. En nukleinsyre innbefattende en sekvens som koder gRNA molekylet i henhold til hvilke som helt av kravene 1 – 2.
4. Nukleinsyre i henhold til krav 3, videre innbefattende en sekvens som koder et andre gRNA innbefattende et andre targeting-domene som er komplementært med et måldomene i CEP290 genet.
- 20 5. Nukleinsyre i henhold til hvilke som helst av kravene 3-4, hvor det første og/eller andre targeting-domenet er konfigurert til å unngå en ALU gjentakelse.
6. Nukleinsyre i henhold til hvilke som helst av kravene 4-5, hvor det første og andre targeting-domenet flanker en c.2991+1655A til G mutasjon i CEP290 genet.
25
7. Nukleinsyre i henhold til hvilke som helst av kravene 4-6, hvor det første og andre targeting-domenet, hvor det første og andre targeting-domenet er valgt fra eller er forskjellig med ikke mer enn et nukleotid fra gruppen bestående av:
30 (a) GUUCUGUCCUCAGUAAAAGGUA og

- GACACUGCCAAUAGGGAUAGG;
 (b) GUUCUGUCCUCAGUAAAAGGUA og
 GUCAAAAGCUACCGGUUACCUG;
 (c) GAAUAGUUUGUUCUGGGUAC og
 GAUGCAGAACUAGUGUAGAC;
 (d) GAAUAGUUUGUUCUGGGUAC og
 GUCACAUGGGAGUCACAGGG;
 (e) GAAUAGUUUGUUCUGGGUAC og
 GAGUAUCUCCUGUUUGCA;
 (f) GAGAAAGGGAUGGGGCACUUA og
 GUCACAUGGGAGUCACAGGG; og
 (g) GAGAAAGGGAUGGGGCACUUA og
 GAGUAUCUCCUGUUUGGCA.
8. Nukleinsyre i henhold til hvilke som helst av kravene 3-7, videre
 innbefattende en sekvens som koder for et Cas9 molekyl, og,
 eventuelt, hvor Cas9 molekylet er et S.aureus Cas9 Molekyl,
 fortrinnsvis hvor sekvensen som koder for Cas9 molekylet innbefatter
 et kjernelokaliseringssignal, og, eventuelt hvor Cas9 molekylet
 innbefatter C- og N-terminale kjernelokaliseringssignaler.
9. Et rekombinant adenovirus-assosiert virus (AAV) innbefattende en
 nukleinsyre i henhold til hvilke som helst av kravene 3-8.
10. Rekombinant AAV i henhold til krav 9, innbefattende første og andre
 inverterte endegjentagelser med sekvenser valgt fra gruppen
 bestående av: (a) SEQ ID NOS: 407 og 436; (b) SEQ ID NOS: 408 og
 437; (c) SEQ ID NOS: 409 og 438; (d) SEQ ID NOS: 410 og 439; (e)
 SEQ ID NOS: 411 og 440; (f) SEQ ID NOS: 412 og 441; (g) SEQ ID
 NOS: 413 og 442; (h) SEQ ID NOS: 414 og 443; og (i) SEQ ID NOS:
 415 og 444.
11. Rekombinant AAV i henhold til hvilke som helst av kravene 9-10,
 innbefattende en promotorsekvens for ekspresjon av en sekvens som
 koder ete Cas9, hvilken promotorsekvens er valgt fra gruppen

bestående av SEQ ID NOS: 401-406.

12. Rekombinant AAV i henhold til hvilke som helst av kravene 9-10, innbefattende en polyadenylerings signalsekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NOS: 424, 455 og 456.
- 5 13. gRNA molekylet i henhold til hvilke som helst av kravene 1-2, nukleinsyren i henhold til henhold til hvilke som helst av kravene 3-8, eller det rekombinante AAV i henhold til hvilke som helst av kravene 9-12, for bruk ved terapi.
- 10 14. gRNA molekylet i henhold til hvilke som helst av kravene 1-2, nukleinsyren i henhold til henhold til hvilke som helst av kravene 3-8, eller det rekombinante AAV i henhold til hvilke som helst av kravene 9-12, for bruk ved behandling av Leber's kongenital Amaurose 10.