

The background of the slide is a light gray gradient, decorated with several realistic water droplets of various sizes. The droplets are rendered with soft shadows and highlights, giving them a three-dimensional appearance. They are scattered across the page, with a larger one in the top left, another in the top center, and a large, prominent one in the bottom right corner.

CRISPR - SISTEMA DNA-EDITING - PANORAMICA DEI BREVETTI CONCESSI E DELLE DOMANDE DI BREVETTO DEPOSITATE IN EUROPA

LUISA LEO

RELATORE PROF. SSA PATRIZIA RAMPINELLI

CORRELATORE DR. CLAUDIO GERMINARIO

PERCHÉ UNA TESI SUI BREVETTI CRISPR ?

Il Sole
24 ORE

23 maggio 2017, 03:31

Il bisturi genomico "usa e getta"

22 dicembre 2015, 05:23

Crispr, la gallina dalle uova d'oro

21 gennaio 2018, 01:15

Usa: attaccare il tumore utilizzando Crispr

30 gennaio 2018, 03:20

Scoperto il «correttore perfetto» per il Dna malato

STUDIO MECCANISMO, RICERCA E SELEZIONE BREVETTI CRISPR

1. STUDIO DEL MECCANISMO SU ARTICOLI SCIENTIFICI (J. DOUDNA, E. CHARPENTIER, F. ZHANG)

2. RICERCA BREVETTI CRISPR IN BANCHE DATI

• ORBIT, ESPACENET



SELEZIONE DI **35 BREVETTI CRISPR**

3. RICERCA BREVETTI PER APPLICAZIONI TERAPEUTICHE CRISPR IN BANCHE DATI

• ORBIT, ESPACENET



SELEZIONE DI **22 DOMANDE DI BREVETTO + 7 BREVETTI EUROPEI RILASCIATI**

BREVETTI SUL CRISPR RILASCIATI IN EUROPA

| TIPOLOGIA DI INVENZIONI | | BREVETTI RILASCIATI |
|--|--|---------------------|
| COMPONENTI del <i>CRISPR-Cas9</i> | CRISPR RNA | 1 |
| | gRNA | 3 |
| | ENZIMA Cas9 | 2 |
| | ALTRE NUCLEASI | 2 |
| ATTIVITA' del <i>CRISPR-Cas</i> | IDENTIFICARE/ SELEZIONARE ATTIVITA' del COMPLESSO | 2 |
| | PROMUOVERE ATTIVITA' | 3 |
| | CONFERIRE ALTRE ATTIVITA' | 2 |
| VETTORI DELIVERY | CASSETTE DI ESPRESSIONE | 5 |
| APPLICAZIONI | GENE EDITING THERAPY | 16 |
| | REGOLAZIONE TARGETING | 2 |
| | CEPPI BATTERICI: CARATTERIZZAZIONE / MODULAZIONE DELLA RESISTENZA | 8 |
| | APPLICAZIONE A CEPPI VIRALI | 1 |
| | APPLICATE AD ANIMALI | 1 |
| | APPLICATE A PIANTE | 5 |
| INVENZIONI REALIZZABILI UTILIZZANDO VARIE TECNOLOGIE TRA CUI <i>CRISPR</i> | SCOPO TERAPEUTICO | 5 |

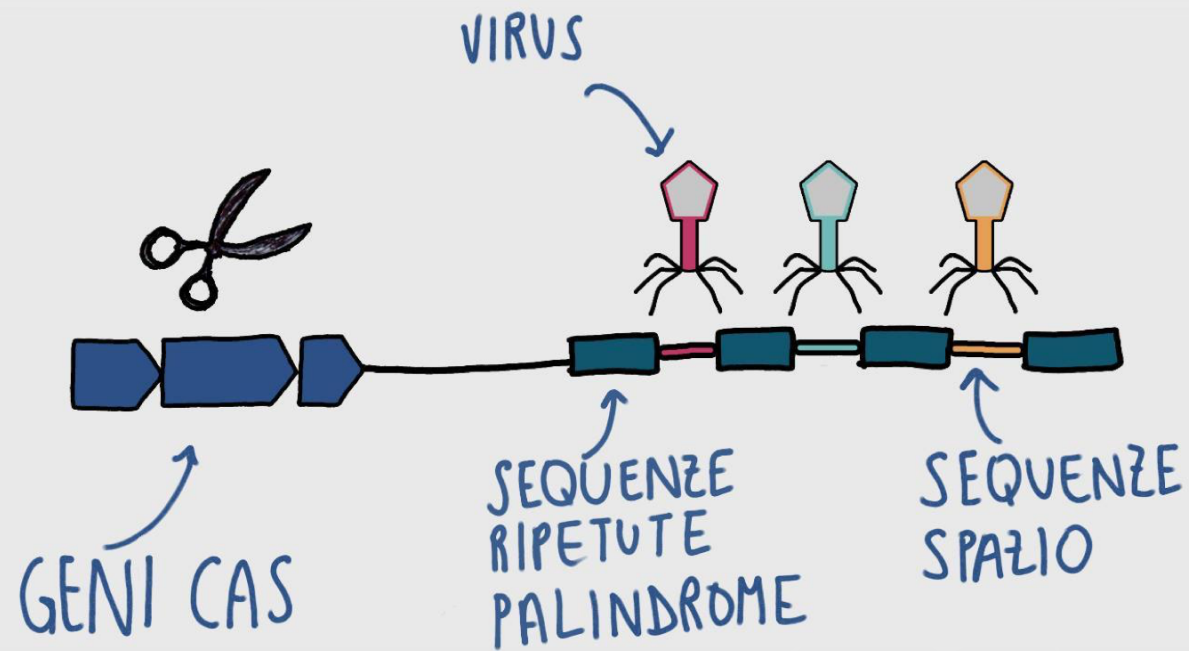
BREVETTI RILASCIATI E DOMANDE DI BREVETTO PER APPLICAZIONI TERAPEUTICHE IN EUROPA

| USO IN TERAPIA | DEPOSITO | DATA RILASCIO BREVETTO |
|--|--|------------------------|
| ENCEFALITE VIRALE CAUSATA DA <i>HERPES SIMPLEX VIRUS</i> | EP3126497-B (2017) | 2018 |
| AMAUROSIS CONGENITA DI LEBER (forma di retinite pigmentosa) | EP3116997-B (2017) | 2019 |
| RETINITE PIGMENTOSA E SINDROME DI USHER | EP3114227-A (2017) | - |
| MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI A CARICO DELL'OCCHIO | EP3289080-A (2018) | - |
| GLAUCOMA | EP3347469-A (2018) | - |
| PREPARAZIONE DI LINFOCITI T UTILIZZABILI IN IMMUNOTERAPIA | EP3004337-B (2016) | 2017 |
| PROTEZIONE DELLE CELLULE SANE DEL SISTEMA EMOPOIETICO DALL'AZIONE DELLE CELLULE TERAPEUTICHE CAR T | EP3370741-A (2018) | - |
| TUMORI SOLIDI - gene NEAT1 | EP3102680-B (2016) | 2018 |
| MELANOMA - gene LINC01212, | EP3036326-B (2016) | 2017 |
| MALATTIE MONOGENICHE | EP3196301-B (2017) | 2018 |
| MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE | EP2872625-B (2015) | 2016 |
| DMD (Distrofia muscolare di Duchenne) | EP3452498-A (2019), EP3413908-A (2018), EP3332008-A (2018), EP3368063-A (2018) | - |
| VIRUS HIV | EP3302709-A (2018), EP3038661-A (2016), EP3407918-A (2018) | - |
| IMMUNODEFICIENZA GRAVE COMBINATA (Serious Combined Immuno Deficiency. | EP3411078-A (2018) | - |
| EMOCROMATOSI EREDITARIA | EP3429632-A (2019) | - |
| EMOFILIA | EP3243529-A (2017) | - |
| SINDROME DEL CROMOSOMA X FRAGILE | EP3359677-A (2018) | - |
| MIOPATIE TITINA-DIPENDENTI | EP3377042-A (2018) | - |
| SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA e DEGENERAZIONE LOBARE FRONTOTEMPORALE | EP3394260-A (2018) | - |
| MAL DI SCHIENA DOVUTO A DEGENERAZIONE DEI DISCHI INTERVERTEBRALI | EP3310395-A (2018) | - |
| HERPES SIMPLEX DI TIPO I E DI ALTRI HERPESVIRUS (varicella zoster, herpesvirus umano di tipo 4, virus di Hepstein-Barr, Cytomegalovirus, herpesvirus associato al sarcoma di Kaposi) | EP3244932-A (2017) | - |
| DOLORE NEUROPATICO | EP3204050-A (2017) | - |

CRISPR

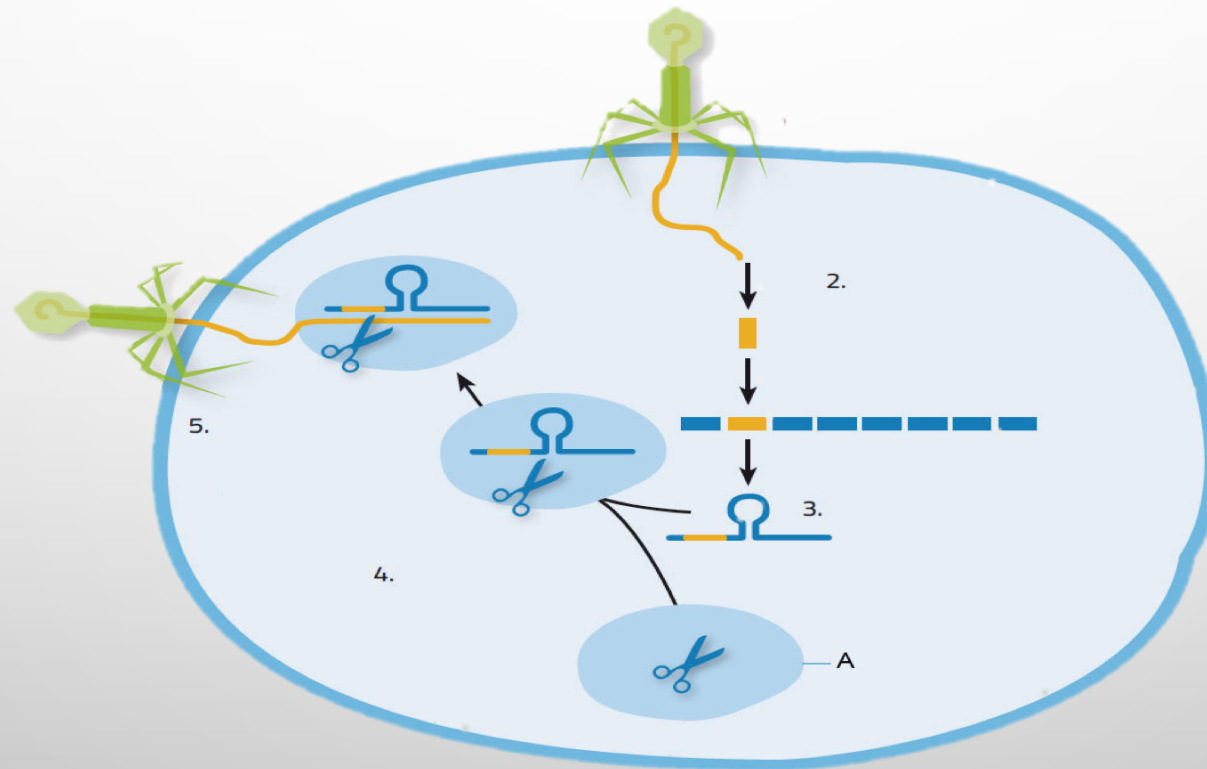
CLUSTERED REGULARLY INTERSPACED SHORT PALINDROMIC REPEATS

BREVI RIPETIZIONI PALINDROME RAGGRUPPATE E SEPARATE A INTERVALLI REGOLARI

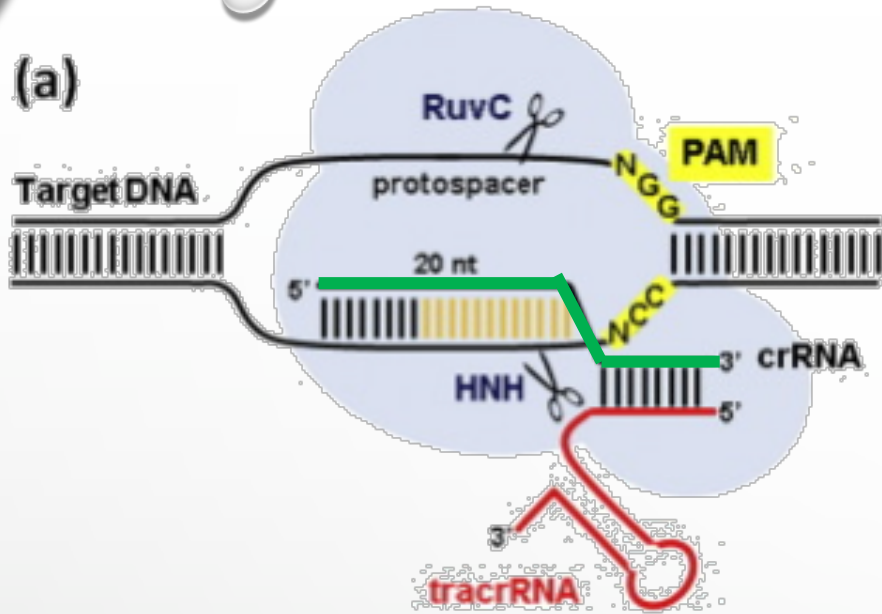


SISTEMA CRISPR : ORIGINE BATTERICA

- LOCUS GENICO BATTERICO COMPOSTO DA **REPEATS** (BATTERICI) + **SPACERS** (VIRALI)
- RAPPRESENTA L' **IMMUNITÀ ACQUISITA** DAL BATTERIO NEI CONFRONTI DEI FAGI
- IL BATTERIO RIESCE A CONTRASTARE L'ATTACCO DI VIRUS BATTERICI PRESENTANTI FRAMMENTI DI DNA COMPLEMENTARE ALLE SEQUENZE SPACER PRESENTI NEL *LOCUS* CRISPR BATTERICO



(a)

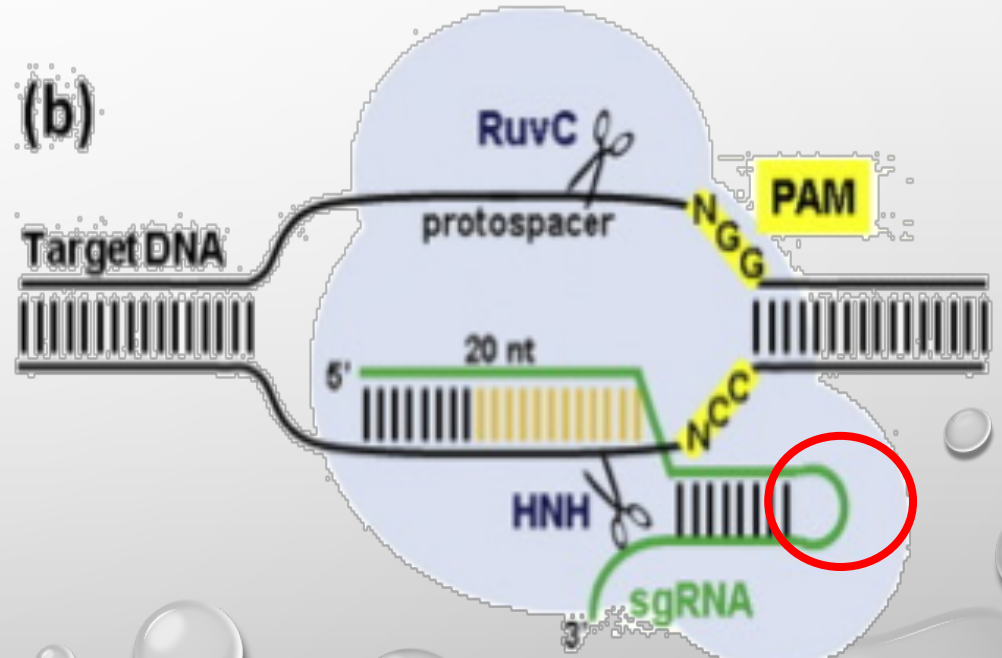


CRISPR BATTERICO

CRISPR INGEGNERIZZATO

crRNA + tracrRNA → *single guide RNA* (sgRNA)

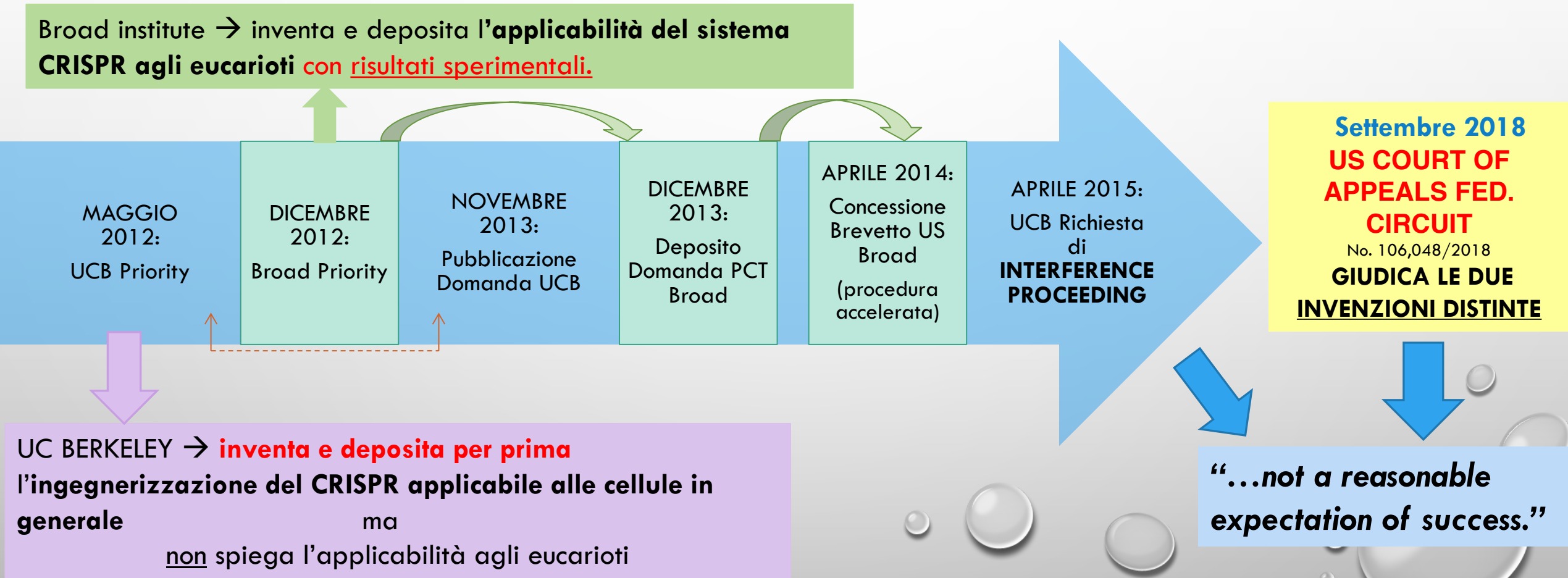
(b)



USA: INVENTORI DEL CRISPR INGEGNERIZZATO

- CALIFORNIA UNIVERSITY (BERKELEY)
- BROAD INSTITUTE

Broad institute → inventa e deposita l'applicabilità del sistema CRISPR agli eucarioti con risultati sperimentali.



MAGGIO 2012:
UCB Priority

DICEMBRE 2012:
Broad Priority

NOVEMBRE 2013:
Pubblicazione
Domanda UCB

DICEMBRE 2013:
Deposito
Domanda PCT
Broad

APRILE 2014:
Concessione
Brevetto US
Broad
(procedura
accelerata)

APRILE 2015:
UCB Richiesta
di
**INTERFERENCE
PROCEEDING**

Settembre 2018
**US COURT OF
APPEALS FED.
CIRCUIT**
No. 106,048/2018
**GIUDICA LE DUE
INVENZIONI DISTINTE**

UC BERKELEY → inventa e deposita per prima l'ingegnerizzazione del CRISPR applicabile alle cellule in generale ma non spiega l'applicabilità agli eucarioti

"...not a reasonable expectation of success."

« ...would be a profound discovery.»

J. DOUDNA – BERKELEY

DICHIARAZIONE

AGOSTO 2012

SU APPLICAZIONE SISTEMA CRISPR A CELLULE EUCARIOTICHE

DICEMBRE 2012

INVENZIONE **BROAD INSTITUTE** SU APPLICAZIONE CRISPR ALLE **CELLULE EUCARIOTICHE**



SUPERAMENTO DEL PREGIUDIZIO TECNICO

=

INVENTIVE STEP

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 11.02.2015 Bulletin 2015/07

(51) Int. Cl.: C12N 15/63 (2006.01)

(21) Application number: 13818570.7

(86) International application number: PCT/US2013/074819

(22) Date of filing: 12.12.2013

(87) International publication number: WO 2014/093712 (19.06.2014 Gazette 2014/25)

(54) **ENGINEERING OF SYSTEMS, METHODS AND OPTIMIZED GUIDE COMPOSITIONS FOR SEQUENCE MANIPULATION**

HERSTELLUNG VON SYSTEMEN, VERFAHREN UND OPTIMISIERTEN FÜHRUNGSZUSAMMENSETZUNGEN ZUR SEQUENZMANIPULATION

FABRICATION DE SYSTÈMES, PROCÉDÉS ET COMPOSITIONS DE GUIDE OPTIMISÉES POUR LA MANIPULATION DE SÉQUENCES

(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

(30) Priority: 12.12.2012 US 201261736527 P
02.01.2013 US 201361748427 P
30.01.2013 US 201361758468 P
25.02.2013 US 201361769046 P
15.03.2013 US 201361791409 P
15.03.2013 US 201361802174 P
28.03.2013 US 201361806375 P
20.04.2013 US 201361814263 P
06.05.2013 US 201361819803 P
28.05.2013 US 201361828130 P
17.06.2013 US 201361835931 P
17.06.2013 US 201361836127 P

(43) Date of publication of application: 03.09.2014 Bulletin 2014/36

(60) Divisional application: 14170383.5 / 2 784 162

(73) Proprietors:
• The Broad Institute, Inc. Cambridge, MA 02142 (US)
• Massachusetts Institute of Technology Cambridge MA 02142 (US)
• President and Fellows of Harvard College Cambridge, MA 02138 (US)

(72) Inventors:
• ZHANG, Feng Cambridge, MA 02139 (US)
• CONG, Le Cambridge, MA 02138 (US)
• HSU, Patrick Cambridge, MA 02138 (US)
• RAN, Fei Boston, MA 02115 (US)

(74) Representative: Williams, Gareth Owen Marks & Clerk LLP 62-68 Hills Road Cambridge CB2 1LA (GB)

(56) References cited:
• L. CONG ET AL: "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", SCIENCE, vol. 339, no. 6121, 15 February 2013 (2013-02-15), pages 819-823, XP055102030, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1231143 & L. CONG ET AL: "Supplementary Material to : Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", SCIENCE, vol. 339, no. 6121, 3 January 2013 (2013-01-03), pages 819-823, XP055067744, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1231143

BREVETTO EUROPEO RILASCIATO

SCENARIO EUROPEO

12 PRIORITÀ

Convenzione di Parigi per la Protezione della Proprietà Industriale

I PRIORITÀ : **INVENZIONE** → DEFINISCE LA **PRIOR ART**
PRIORITÀ SUCCESSIVE → DI **PERFEZIONAMENTO**,
RICOLLEGABILI ALLA PRIMA
(Article 82 EPC, Unity of invention)

DELLE 12 DOMANDE DI PRIORITÀ STATUNITENSI RIVENDICATE NEL BREVETTO EUROPEO, LE PRIORITÀ 1- 2 - 5-11 NON RISULTANO CEDUTE, DA PARTE DI **TUTTI I DEPOSITARI DELLE STESSE PRIORITÀ**, AI PROPRIETARI DEL BREVETTO EUROPEO.



(11) EP 2 771 468 B1

SCENARIO EUROPEO

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention of the grant of the patent: 11.02.2015 Bulletin 2015/07

(21) Application number: 13818570.7

(22) Date of filing: 12.12.2013

(51) Int Cl.: C12N 15/63 (2006.01)

(86) International application number: PCT/US2013/074819

(87) International publication number: WO 2014/093712 (19.06.2014 Gazette 2014/25)

IL BREVETTO È STATO CONTESTATO DA 8 OPPONENTI

Schlich George, Grund Martin, Regimbeau, CRISPR Therapeutics AG, Storz Ulrich, Boxall Intellectual Property Management Limited, Sagittarius Intellectual Property LLP, Adams Harvey Vaughan John.

(54) ENGINEERING OF SYSTEMS, METHODS AND OPTIMIZED GUIDE COMPOSITIONS FOR SEQUENCE MANIPULATION

(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

(72) Inventors:

- ZHANG, Feng
Cambridge, MA 02139 (US)
- CONG, Le
Cambridge, MA 02138 (US)
- HSU, Patrick
Cambridge, MA 02138 (US)
- RAN, Fei
Boston, MA 02115 (US)

(30) Priority: ~~12.12.2012 US 201261736527 P~~
~~02.04.2013 US 201361748427 P~~
 30.01.2013 US 201361758468 P
 25.02.2013 US 201361769046 P
~~15.03.2013 US 201361781400 P~~
 15.03.2013 US 201361802174 P
 28.03.2013 US 201361806375 P
 20.04.2013 US 201361814263 P
 06.05.2013 US 201361819803 P
 28.05.2013 US 201361828130 P
~~17.06.2013 US 201361835934 P~~
 17.06.2013 US 201361836127 P

(74) Representative: Williams, Gareth Owen
Marks & Clerk LLP
62-68 Hills Road
Cambridge
CB2 1LA (GB)

(56) References cited:

- L. CONG ET AL: "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", SCIENCE, vol. 339, no. 6121, 15 February 2013 (2013-02-15), pages 819-823, XP055102030, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1231143 & L. CONG ET AL: "Supplementary Material to : Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", SCIENCE, vol. 339, no. 6121, 3 January 2013 (2013-01-03), pages 819-823, XP055067744, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.1231143

LA PRIMA DATA RILEVANTE AI FINI DELL'OTTENIMENTO DELLA PROTEZIONE BREVETTUALE IN EUROPA È STATA POSTPOSTA ALLA PRIMA PRIORITÀ RITENUTA VALIDA, LA P.3



INCLUSIONE NELLA PRIOR ART DELLE DIVULGAZIONI SULL'INVENZIONE, AD OPERA DEGLI STESSI INVENTORI, COLLOCATE NEL PERIODO TRA IL DEPOSITO DELLA PRIMA DOMANDA DI PRIORITÀ (RITENUTA INVALIDA) E LA PRIMA DATA RILEVANTE IN EUROPA.

GROUNDS FOR THE DECISION OPPOSITION DIVISION EPO

26.03.2018

74 However no evidence has been filed regarding the transfer of the priority rights of Mr. Maraffini in relation to P1, P2, P5 and P11 to one of the applicants mentioned for the PCT application, before its date of filing. The same is true for the priority rights of Mr. Bikard and Mr. Jian in respect of P5 and P11. Thus their priority rights have not been transferred into the PCT application before its filing date.

III Decision

80 The OD concludes that the opposed patent does not meet the requirements of the EPC and therefore decides that it is revoked in accordance with Article 101(2) EPC.

**IL BREVETTO EUROPEO DEL BROAD INSTITUTE È STATO REVOCATO PER
MANCANZA DI NOVITÀ E ATTIVITÀ INVENTIVA.**

CONCLUSIONI

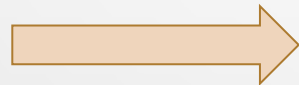
- **LITIGATION USA**



~~DICHIARAZIONI POTENZIALMENTE A VANTAGGIO DI CONCORRENTI~~

NEGLI USA, PER APPLICARE IL CRISPR AGLI EUCARIOTI, BISOGNA RICHIEDERE **ENTRAMBE LE LICENZE**, DELL' UC BERKELEY E DEL BROAD INSTITUTE

- **REVOCA DEL BREVETTO EUROPEO**



NECESSARIA L'ATTENTA VALUTAZIONE DI TUTTI GLI ASPETTI BUROCRATICI

IN EUROPA, PER APPLICARE IL CRISPR AGLI EUCARIOTI, BISOGNA RICHIEDERE **UNA SOLA LICENZA** A UC BERKELEY

- **INVESTIMENTI SUL CRISPR**



INDIRIZZATI AL SETTORE TERAPEUTICO