(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 1 月 6 日 (06.01.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/000572 A1

(51) 国际专利分类号:
C12N 15/113 (2010.01) *C12N 5/10* (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01) *A61K 35/28* (2015.01)
C12N 15/67 (2006.01) *A61P 7/06* (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/101936

(22) 国际申请日: 2020 年 7 月 14 日 (14.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010616648.7 2020年7月1日 (01.07.2020) CN

(71) 申请人: 广州瑞风生物科技有限公司 (**GUANGZHOU REFORGENE MEDICINE CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国广东省广州市黄埔区开源大道188号自编四栋801房, Guangdong 510700 (CN)。

(72) 发明人: 梁峻彬 (**LIANG, Junbin**); 中国广东省广州市黄埔区开源大道188号自编四栋801房, Guangdong 510700 (CN)。 古博 (**GU, Bo**); 中国广东省广州市黄埔区开源大道188号自编四栋801房, Guangdong 510700 (CN)。 徐辉 (**XU, Hui**); 中国广东省广州市黄埔区开源大道188号自编四栋801房, Guangdong 510700 (CN)。

(74) 代理人: 广州三环专利商标代理有限公司 (**SCIHEAD IP LAW FIRM**); 中国广东省广州市越秀区先烈中路80号汇华商贸大厦1508室, Guangdong 510070 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

(54) **Title:** METHOD FOR ACTIVATING EXPRESSION OF GAMMA-GLOBIN GENE, AND COMPOSITION

(54) 发明名称: 激活γ-珠蛋白基因表达的方法和组合物

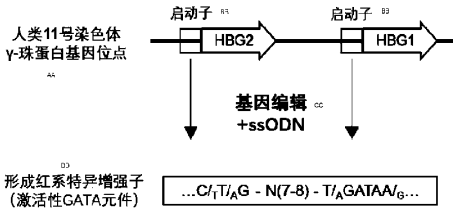


图 1

AA Locus of a gamma-globin gene of human chromosome 11
BB Promoter
CC Gene editing+ssODN
DD Form an erythroid specific enhancer (activated GATA element)

(57) **Abstract:** Provided is a new method for activating transcription of a gamma-globin gene. The method uses a single-stranded oligonucleotide (ssODN) containing GATA or an antisense complementary sequence TATC thereof as guidance information, and performs gene editing in a gamma-globin gene regulatory region to form a GATA-containing enhancer element, which can promote the expression of the gamma-globin gene in mature red blood cells. Hematopoietic stem cells genetically edited by the method have normal functions, can significantly improve the expression of fetal hemoglobin after being differentiated into red blood cells, and therefore can be used in clinical treatment of beta-thalassemia and sickle cell anemia.

(57) 摘要: 提供了一种激活γ-珠蛋白基因转录的新方法，该方法采用含有GATA或其反义互补序列TATC的单链寡核苷酸(ssODN)作为指导信息，在γ-珠蛋白基因调控区进行基因编辑形成含有GATA的增强子元件，能够促进γ-珠蛋白基因在成熟红细胞中表达。利用该方法进行基因编辑后的造血干细胞具有正常功能，且在分化成红细胞后能显著提高胎儿血红蛋白的表达，因此可用于β-地中海贫血和镰刀红细胞贫血的临床治疗中。

WO 2022/000572 A1

[见续页]

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。