1. Cas9 polipeptido nukreipimo į tikslinę DNR metodas, apimantis kontaktą tikslinės DNR vienaląsčio eukarioto organizme, gyvūno ląstelėje, augalo ląstelėje, žinduolio ląstelėje arba žmogaus ląstelėje, kur ląstelė yra *in vitro* arba *ex vivo*, su kompleksu, apimančiu:

a) Cas9 polipeptidą ir

b) į DNR nukreiptą RNR, apimančią:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su minėtu Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas,

kai minėtas metodas nėra žmogaus lytinių ląstelių genetinės linijos tapatumo modifikavimo procesas.

2.Kompozicija, apimanti:

a) Cas9 polipeptidą arba polinukleotidą, koduojantį minėtą Cas9 polipeptidą, ir

b) į DNR nukreiptą RNR, apimančią:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su minėtu Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas,

kai baltymo transdukcijos domenas yra kovalentiškai sujungtas su: A) Cas9 polipeptido amino galu arba B) karboksiliniu galu, kai baltymo transdukcijos domenas palengvina Cas9 polipeptido judėjimą iš citozolio į organelę.

3. Kompozicija pagal 2 apibrėžties punktą, kai tai yra farmacinė kompozicija.

4.Į DNR nukreiptos RNR naudojimas Cas9 polipeptidui nukreipti į tikslinę DNR,

kai į DNR nukreipta RNR apima:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su minėtu Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas,

kai:

minėtas panaudojimas atliekamas vienos eukariotinės ląstelės organizme, gyvūno, augalo, žinduolio arba žmogaus ląstelėje, kuri yra *in vitro* arba *ex vivo* ir kai minėtas panaudojimas nėra žmogaus lytinių ląstelių genetinės linijos tapatumo modifikavimo procesas.

5.Aktyvatoriaus RNR naudojimas į DNR nukreiptoje RNR Cas9 polipeptidui nukreipti į tikslinę DNR,

kai į DNR nukreipta RNR apima:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su minėtu Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas,

kai aktyvatoriaus RNR sudaro į DNR nukreiptos RNR baltymus surišančio segmento dsRNR duplekso pusę, o taikinio RNR sudaro kitą į DNR nukreiptos RNR baltymus surišančio segmento dsRNR duplekso pusę,

kai:

minėtas panaudojimas atliekamas vienos eukariotinės ląstelės organizme, gyvūno, augalo, žinduolio arba žmogaus ląstelėje, kuri yra *in vitro* arba *ex vivo,* ir kai minėtas panaudojimas nėra žmogaus lytinių ląstelių genetinės linijos tapatumo modifikavimo procesas.

6.Į DNR nukreipta RNR arba polinukleotidas, koduojantis minėtą į DNR nukreiptą RNR, skirtas naudoti paciento gydymo metodui,

kai taikant šį metodą į DNR nukreipta RNR sudaro kompleksą su Cas9 polipeptidu ir kai į DNR nukreipta RNR apima:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas.

7.Cas9 polipeptidas arba polinukleotidas, koduojantis minėtą Cas9 polipeptidą, skirtas naudoti paciento gydymo metodui,

kai taikant šį metodą Cas9 sudaro kompleksą su į DNR nukreipta RNR

ir kai į DNR nukreipta RNR apima:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas.

8.Aktyvatoriaus RNR arba polinukleotidas, koduojantis minėtą aktyvatoriaus RNR, skirtas naudoti paciento gydymo metodui,

kai taikant metodą aktyvatoriaus RNR sudaro į DNR nukreiptos RNR baltymus surišančio segmento dsRNR duplekso pusę, o taikinio RNR sudaro kitą į DNR nukreiptos RNR baltymus surišančio segmento dsRNR duplekso pusę,

kai į DNR nukreipta RNR apima:

i) į DNR nukreiptą segmentą, apimantį nukleotidų seką, kuri yra komplementari sekai tikslinėje DNR, ir

ii) baltymą surišantį segmentą, kuris sąveikauja su Cas9 polipeptidu, kai baltymą surišantis segmentas apima dvi komplementarias nukleotidų atkarpas, kurios hibridizuojasi taip, kad susidarytų dvigrandės RNR (dsRNR) dupleksas,

ir kai taikant šį metodą į DNR nukreipta RNR sudaro kompleksą su Cas9 polipeptidu.

9.Į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas arba jį koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal 6 arba 7 apibrėžties punktą, kai taikant šį metodą:

a) į DNR nukreipta RNR arba ją koduojantis polinukleotidas ir

b) Cas9 polipeptidas arba jį koduojantis polinukleotidas, tiesiogiai skiriami pacientui.

10.Metodas, kompozicija ar naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–9 apibrėžties punktų,

kai į DNR nukreipta RNR apima vieną ar kelias modifikuotas nukleobazes, modifikuotą stuburą arba nenatūralią tarpnukleozidinę jungtį, arba modifikuotą cukraus dalį.

11. Metodas, kompozicija ar naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–10 apibrėžties punktų,

kai į DNR nukreipta RNR apima vieną ar kelias iš šių medžiagų: užrakinta nukleorūgštis, peptidinė nukleorūgštis, morfolino nukleorūgštis arba cikloheksenilo nukleorūgštis (CeNR).

12. Metodas, naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–11 apibrėžties punktų,

kai į DNR nukreipta RNR yra sudaryta iš dviejų RNR molekulių, kurių kiekviena apima vieną iš dviejų komplementarių nukleotidų atkarpų, kurios hibridizuojasi sudarydamos dsRNR dupleksą.

13. Metodas, naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–11 apibrėžties punktų,

kai į DNR nukreipta RNR yra vienos molekulės, kurios baltymą surišančiame segmente dvi komplementarios nukleotidų atkarpos yra kovalentiškai sujungtos tarpiniais nukleotidais.

14. Metodas, kompozicija, naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–13 apibrėžties punktų, kai dsRNR duplekso:

I. ilgis yra nuo 8 bazinių porų (bp) iki 15 bp;

II. ilgis yra nuo 8 bazinių porų (bp) iki 30 bp; arba

III. ilgis yra nuo 15 bazinių porų (bp) iki 18 bp.

15. Bet kuriame iš 1, 4, 5 arba 10–14 apibrėžties punktų aprašytas metodas arba naudojimas, kai kontaktuojant arba naudojant į ląstelę įterpiamas: A) Cas9 polipeptidas arba jį koduojantis polinukleotidas ir B) į DNR nukreipta RNR arba vienas ar daugiau ją koduojančių DNR polinukleotidų; pasirinktinai, kai metodas taip pat apima donorinio polinukleotido įterpimą į ląstelę;

arba

į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR arba ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 6–14 apibrėžties punktų, kai taikant šį metodą į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polineopeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR arba ją koduojantis polinukleotidas yra naudojami kartu su donorine polinukleotidų seka, homologiška tikslinės DNR sekai.

16. Metodas, kompozicija, naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1–15 apibrėžties punktų,

kai nukleotidų seka, komplementari tikslinės DNR sekai, yra 18–20 nt arba 20–25 nt ilgio.

17.Metodas, naudojimas arba į DNR nukreipta RNR, ją koduojantis polinukleotidas, Cas9 polipeptidas, jį koduojantis polinukleotidas, aktyvatoriaus RNR ar ją koduojantis polinukleotidas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1, 4–16 apibrėžties punktų,

kai baltymo transdukcijos domenas yra kovalentiškai sujungtas su: A) Cas9 polipeptido amino galu arba B) Cas9 polipeptido karboksiliniu galu, kai baltymo transdukcijos domenas palengvina Cas9 polipeptido judėjimą iš citozolio į ląstelės organelę.