

REIVINDICACIONES

1. Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de uridina que va desde su contenido mínimo de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de uridina.
2. Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de dinucleótidos de uridina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de uridina hasta el 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de uridina.
3. Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 150% del contenido mínimo de adenina.
4. Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene un contenido de dinucleótidos de adenina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina hasta el 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de adenina.
5. Un ARNm que comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66 , o 107-175, en el que el ARNm comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.
6. Un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto tiene al menos un 90% de identidad con cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, o 107-175 sobre al menos sus primeros 30, 50, 70, 100, 150, 200, 250, o 300 nucleótidos.
7. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el marco de lectura abierto consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos el 75% de los codones son (i) codones enumerados en la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3, o (ii) un conjunto de codones enumerados en la Tabla 4.
8. Un ARNm que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en el que el marco de lectura abierto consiste en un conjunto de codones de los que al menos el 75% son codones enumerados en la tabla 1, tabla 2, tabla 3, o ii) un conjunto de codones enumerados en la tabla 4.
9. El ARNm de la reivindicación 7 u 8, en el que el marco de lectura abierto consiste en un conjunto de codones de los que al menos el 75% son: i) codones de la U 1 baja establecidos en la tabla 4; ii) codones de la A baja establecidos en la tabla 4; iii) codones de la A/U

baja establecidos en la tabla 4; o iv) codones de la media vida larga establecidos en la tabla 4.

10. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 7-9, en las que el marco de lectura abierto tiene al menos un 90% de identidad con cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, 107-110, 112, 120-127, 129-145, 147, 155-162, o 164-175, o al menos un 95% de identidad con cualquiera de los SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154, o 163 sobre al menos sus primeros 30, 50, 70, 100, 150, 200, 250, o 300 nucleótidos o sobre al menos su primer 10%, 12%, 15%, 20%, 25%, 30%, o 35% de su secuencia.
11. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 6-10, donde el ARNm comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 1, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, 107-110, 112, 120-127, 129-145, 147, 155-162, o 164-175, o al menos 95% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154, o 163.
12. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el marco de lectura abierto tiene (i) un contenido de dinucleótido de uridina que va desde su contenido mínimo de dinucleótido de uridina al 101%, 102%, 103%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, o 150% del contenido mínimo de dinucleótido de uridina; o ii) Un contenido de uridina que va desde su contenido mínimo de uridina hasta el 101%, 102%, 103%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, o 150% del contenido mínimo de uridina; o iii) Un contenido de adenina que vaya desde su contenido mínimo de adenina hasta el 101%, 102%, 103%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, o 150% del contenido mínimo de adenina; o iv) Un contenido de dinucleótidos de adenina que va desde su contenido mínimo de dinucleótidos de adenina hasta el 101%, 102%, 103%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, o 150% del contenido mínimo de dinucleótidos de adenina.
13. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 101%, 102%, 103%, 105%, o 108% del contenido mínimo de adenina.
14. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende un UTR de 5' con al menos 90% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 32, 34, 36, 38, 41, o 75-77.
15. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende un UTR de 3' con al menos 90% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39, o 40.
16. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que comprende un tope de 5' seleccionado del Cap0, Cap1 y Cap2.
17. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en las que el marco de lectura abierto tiene codones que aumentan la traducción del ARNm en un mamífero, opcionalmente un humano, o un órgano específico del mismo, opcionalmente un hígado.

18. El ARNm de la reivindicación 17, en la que los codones aumentan la traducción del ARNm en el mamífero en relación con la traducción de un ARNm que comprende un ORF con una secuencia que consiste en SEQ ID NO: 5.
19. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que, cuando se administra el ARNm a un mamífero en una composición farmacéutica, el mamífero exhibe una respuesta a las citoquinas al menos 5 veces menor que la de un mamífero al que se le administra un ARNm que comprende un ORF que codifica una nucleación Cas9 con más del 150% del contenido mínimo de uridina, opcionalmente, en el que el ARNm que comprende el ORF que codifica la nucleación Cas9 con más del 150% del contenido mínimo de uridina tiene una secuencia que consiste en SEQ ID NO: 5.
20. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que el agente de unión a ADN guiado por el ARN tiene actividad de endonucleasa de doble cadena o actividad de nicasa, opcionalmente en el que el agente de unión a ADN guiado por el ARN comprende un clivaje de Cas o una nicasa de Cas.
21. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un dominio de unión a ADN dCas.
22. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 20-21, donde el dominio de unión a ADN Cas, Cas nicasa o dCas es un dominio de unión a ADN de Cas9, Cas9 nicasa o dCas9.
23. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado comprende una señal de localización nuclear (SLA), en la que la SLA se vincula al terminal C del agente de unión a ADN guiado por ARN o al terminal N del agente de unión a ADN guiado por ARN.
24. El ARNm de la reivindicación 23, donde el SLA comprende una secuencia que tiene al menos un 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con cualquiera de los SEQ ID NO: 78-91.
25. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 23-24, donde el NLS está codificado por una secuencia que tiene al menos un 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 100% de identidad con la secuencia de cualquiera de los SEQ ID NO: 92-104.
26. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde el ARNm comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad a SEQ ID NO: 4, 7, o 9.
27. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde el ARNm comprende una secuencia con al menos un 95% de identidad a SEQ ID NO: 111, 114, o 117.
28. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde el ARNm comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad a SEQ ID NO: 112, 122, o 125.
29. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en las que el ARNm comprende una secuencia con al menos un 90% de identidad a SEQ ID NO: 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, 107-110, 112, 120-127, 129-145, 147, 155-162, o 164-175.
30. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en las que el ARNm comprende una secuencia con al menos un 95% de identidad a SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154, o 163.
31. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que el agente de unión a ADN guiado por el ARN comprende además un dominio funcional heterólogo, opcionalmente

en el que el dominio funcional heterólogo es una nucleación FokI o un dominio regulador transcripcional.

32. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en las que, cuando se administra a un mamífero una cantidad efectiva de ARNm junto con un ARN guía que se dirige al gen TTR del mamífero en una composición farmacéutica que comprende nanopartículas lipídicas, se forma un indel en el locus TTR en al menos el 50% del ADN genómico obtenido de los hepatocitos del mamífero.
33. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en el que, cuando se administra una cantidad efectiva del ARNm a un mamífero junto con un ARN guía que se dirige al gen TTR del mamífero en una composición farmacéutica que comprende nanopartículas lipídicas, la concentración de TTR en el suero del mamífero se reduce por lo menos en un 50%.
34. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en las que al menos el 10% de la uridina es sustituida por una uridina modificada.
35. El ARNm de la reivindicación 34, en el que la uridina modificada es uno o más de N1-metil-pseudouridina, pseudouridina, 5-metoxiuridina o 5-yodouridina.
36. El ARNm de la reivindicación 32 o 33, donde el animal es un ratón y el ARN guía tiene una secuencia que consiste en SEQ ID NO: 42; o el animal es una rata y el ARN guía tiene una secuencia que consiste en SEQ ID NO: 69.
37. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, donde el ARNm comprende una secuencia con al menos 90% de identidad a cualquiera de los SEQ ID NO: 43, 44, 51, 53, 55-61, o 176-185.
38. Un constructo de expresión que comprende un promotor vinculado operativamente a una secuencia que codifica un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-37.
39. Un plásmido que comprende el constructo de expresión de la reivindicación 38.
40. Una célula huésped que comprende el constructo de expresión de la reivindicación 38 o el plásmido de la reivindicación 39.
41. Un método de preparación de un ARNm que comprende el contacto del constructo de expresión de la reivindicación 38 o del plásmido de la reivindicación 39 con una ARN polimerasa en condiciones permisibles para la transcripción del ARNm, en el que la etapa de contacto se realiza *in vitro*.
42. Una composición que comprende un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-37 y al menos un ARN guía.
43. Una nanopartícula lipídica que comprende un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-37.
44. Una composición farmacéutica que comprende un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-37 y un portador farmacéutico aceptable.
45. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 43 o la composición farmacéutica de la reivindicación 44, que comprende además por lo menos un ARN guía.
46. Un método de edición o modificación del genoma de un gen objetivo que comprende el contacto de una célula con el ARNm, constructo de expresión, la composición o la

nanopartícula lipídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 39 ó 42-45 en las que la edición o modificación del genoma del gen objetivo se realiza *in vitro*.

47. El método de la reivindicación 46, en el que la edición o modificación del gen objetivo se produce en una célula hepática, opcionalmente en la que la célula hepática es un hepatocito.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 46-47, en el que la edición o modificación del gen objetivo se realiza en una célula aislada o de cultivo.