

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2020/0005181**, solicitud de patente de invención a favor de **INTELLIA THERAPEUTICS, INC.** Título: **POLINUCLEÓTIDOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA LA EDICIÓN DEL GENOMA**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 20861 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 19 de diciembre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Las reivindicaciones 3, 4, 8, 11-14 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por consiguiente, la numeración y dependencia de las reivindicaciones han sido modificadas.
- Las nuevas reivindicaciones 6, 8, 9, 10, 12, 18, 19, 20 han sido adicionadas con el propósito de incluir características esenciales concretas del ARNm aquí definido. Esta materia encuentra sustento a lo largo de la Descripción de la solicitud (párrafos [00243], [00211] de la memoria descriptiva de la solicitud PCT/US2018/053439) al igual que las reivindicaciones 64 y 65 originalmente presentadas.
- La reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar que *“el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas o un dominio de unión a ADN dCas”*.
- La reivindicación 2 ha sido modificada para especificar que *“el marco de lectura abierto comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154 o 163, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas, o un dominio de unión a ADN dCas”*.
- La reivindicación 9 (nueva reivindicación 7 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para especificar que *“el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende la*

Cas cleavasa en donde el marco de lectura abierto comprende cualquiera de las SEQ ID Nos: 113, 128, 146, 48 y 163”.

- La reivindicación 10 (nueva reivindicación 11 debido al cambio de numeración) ha sido modificada para especificar que *“el que el marco de lectura abierto comprende cualquiera de las SEQ ID Nos: 118, 119 y 152-154”.*

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad de las Reivindicaciones

i) El Examinador establece que la reivindicación 1 no es clara porque no define un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir indicando que el agente de unión a ADN guiado por el ARN tiene actividad de endonucleasa de doble cadena o actividad de nicasa y, que dicho agente comprende un dominio de unión a ADN Cas, Cas nicasa o dCas. Se le recuerda al solicitante que, una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y, en consecuencia, debe mencionar todas las características técnicas esenciales del producto reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

A este respecto, siguiendo la sugerencia del Examinador me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar lo siguiente (parte subrayada):

*“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 comprende una secuencia de las SEQ ID No: 111, 114 o 117, **en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas o un dominio de unión a ADN dCas.**”*

En este sentido, considerando la anterior inclusión, de forma atenta me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que la reivindicación modificada 1 cumple con los requerimientos dispuestos por el Artículo 30 de la Decisión 486. En consecuencia, atentamente solicito retirar las objeciones al respecto.

ii) El Examinador menciona que la reivindicación 2 no es clara porque no define un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir indicando la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) específica que lo caracteriza y mencionando que el agente de unión a ADN guiado por el ARN tiene actividad de endonucleasa de doble cadena o actividad de nicasa, en donde este comprende un dominio de unión a ADN Cas, Cas nicasa o dCas. Aunado a lo anterior, se le reitera al solicitante, que el reclamar un ARNm en términos de que “(...) el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina”, resulta en una definición completamente ambigua, que no registra un valor particular donde se muestre cual es el contenido de referencia mínimo de adenina presente en el marco de lectura abierto.

Además, establece que no presentan sustento en la descripción, en razón a que reclaman un ARNm en términos de que “(...) el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina”, lo cual abarca un

sinnúmero de ARNm que no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y resultan especulativos frente a su capacidad de codificar un agente de unión a ADN guiado por ARN. Se le sugiere al solicitante definir el ARNm exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de los ARNm desarrollados en la presente solicitud de acuerdo con lo soportado en la descripción.

En primer lugar, me permito resaltar que la reivindicación 2 ha sido modificada para establecer lo siguiente:

“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 adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina, en donde el marco de lectura abierto comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154 o 163, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas, o un dominio de unión a ADN dCas”

en donde es evidente que características técnicas esenciales estructurales y funcionales como por ejemplo la secuencia de nucleótidos con su respectivo SEQ ID NO ahora hacen parte de esta reivindicación. Por consiguiente, considerando la sugerencia del Examinador y la modificación realizada, las objeciones a este respecto han sido superadas.

Por otro lado, en cuanto al soporte de la reivindicación 2 en la descripción de la solicitud, contrario a lo establecido por el Examinador, la memoria descriptiva de esta invención si revela sustento al establecer que “*el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina*”, por ejemplo, al establecer los Polinucleótidos y Composiciones de ejemplo, especialmente los ARNms y ORFs con bajo contenido de uridina expuestos en las páginas 50-63. Además, al establecer las secuencias de nucleótidos del marco de lectura abierto y el hecho que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas, o un dominio de unión a ADN dCas, dentro del alcance de la reivindicación, hace que la materia aquí definida cumpla a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486.

En este sentido, atentamente, solicito el retiro de las objeciones al respecto.

iii) El Examinador establece que las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque reclaman un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.

En respuesta a la anterior objeción, me permito manifestar que, si bien es cierto que las reivindicaciones 1 y 2 son independientes, las mismas se encuentran caracterizadas mediante características esenciales estructurales y funcionales únicas que hacen de estas reivindicaciones autosuficientes, tal y como el Examinador lo requiere. Adicionalmente, tal y como la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad lo establece: “*La solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de producto o de proceso (...)*”, por lo tanto, limitar la cantidad de reivindicaciones dependientes a solo una reivindicación correspondería a una restricción injusta para los inventores de la solicitud al derecho de reclamar una generalización razonable de la invención.

Por lo anterior, respetuosamente solicito a ese Despacho, la consideración de los señalamientos expuestos anteriormente, la revisión de las modificaciones presentadas al Capítulo Reivindicatorio y por lo tanto, el retiro de las objeciones a este respecto.

iv) El Examinador asegura que las reivindicaciones 12 y 13 no son claras porque hacen referencia a que el agente de unión a ADN comprende una señal de localización nuclear “SLA”, en lugar de mencionar adecuadamente la abreviatura “SLN” o “NLA” por sus siglas en inglés.

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito manifestar que estas reivindicaciones han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, las objeciones a este respecto han sido superadas.

3. Descripción

i) En cuanto a la descripción de la solicitud, el Examinador manifiesta que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2020/0005181 del 27 de abril de 2020), no presenta evidencia técnica concreta y explícita que le permita reclamar 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 105% del contenido mínimo de adenina, en donde dicho ARNm comprende “cualquier” agente de unión a ADN guiado por ARN y está caracterizado por “cualquier” estructura nucleotídica. En este sentido, se le aclara al solicitante que la memoria descriptiva presenta evidencia técnica de la producción de un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN el cual comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NO: 4, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 50, 52, 54, 65, 66, 107 a 175, en donde dicho agente de unión comprende un dominio de unión a ADN Cas, Cas nicasa o dCas (Págs. 219 a 378 – Listado de secuencias).

En respuesta a lo anterior, atentamente me permito señalar que el Capítulo reivindicatorio ha sido modificado precisamente con el fin de resaltar características técnicas del ARNm reclamado que cuentan con pleno sustento dentro de la memoria descriptiva de la solicitud. Así las cosas, nuevamente, me permito mencionar que por ejemplo, la reivindicación 1 especifica que *“el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas o un dominio de unión a ADN dCas”*, mientras que la reivindicación 2 señala que *“el marco de lectura abierto comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154 o 163, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas, o un dominio de unión a ADN dCas”*.

En este sentido, es importante establecer que la memoria descriptiva de esta solicitud presenta evidencia técnica de la producción del ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN el cual comprende secuencias de nucleótidos que cuentan con pleno soporte dentro de las enseñanzas de la descripción.

Considerando lo anterior y al tener en cuenta la sugerencia del Examinador, es evidente que una persona del oficio normalmente versada en la materia podría comprender cuál es el problema técnico que se pretende resolver y cuál es la solución propuesta por la solicitud para que pueda ponerla en práctica, es decir, la presente memoria descriptiva comprende información suficiente para que dicha persona del oficio normalmente versada en la materia técnica pueda realizar paso a paso la invención. En este sentido, amablemente, solicito retirar las objeciones al respecto.

4. Novedad

i) El Señor Examinador asegura que la reivindicación 2 y las reivindicaciones dependientes 3, 4, 7 a 12, 17, 20 a 24, 26 y 27 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas de los documentos **WO2013176772 (D1)**.

El Examinador establece que D1 menciona un ARN dirigido a ADN que comprende: (i) un primer segmento que comprende una secuencia de nucleótidos que es complementaria a una secuencia en un ADN objetivo; y (ii) un segundo segmento que interactúa con un polipéptido modificador sitio-dirigido. En algunos casos, el primer segmento comprende 8 nucleótidos que tienen un 100 % de complementariedad con una secuencia en el ADN diana. En algunos casos, el segundo segmento comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60% de identidad en un tramo de al menos 8 nucleótidos contiguos a cualquiera de las secuencias de nucleótidos establecidas en las SEQ ID NO: 431-682.

En algunas realizaciones, el segundo segmento comprende una secuencia de nucleótidos con al menos un 60% de identidad en un tramo de al menos 8 nucleótidos contiguos a cualquiera de las secuencias de nucleótidos expuestas en SEQ ID NO: 563-682. Además, el polipéptido modificador sitio-dirigido comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 75 % de identidad con los aminoácidos 7-166 o 731-1003 de la secuencia de aminoácidos Cas9/CsnI representada en la Figura 3, o con las porciones correspondientes en cualquiera de las secuencias de aminoácidos establecidas como las SEQ ID NO: 1-256 y 795-1346. Además, indica que, en realizaciones particulares, D1 indica que la secuencia que codifica Cas9 de *Streptococcus pyogenes* (residuos 1-1368) se fusiona con un epítipo HA (secuencia de aminoácidos DAYPYDVPDYASL (SEQ ID NO: 274)), una señal de localización nuclear (secuencia de aminoácidos PKKKRKVEDPKKKRKVD (SEQ ID NO: 275), la cual fue optimizada por codones para la expresión humana. La secuencia de ADN es la SEQ ID NO: 276 y la secuencia de la proteína es la SEQ ID NO: 277.

Adicionalmente, respecto a los argumentos presentados en respuesta al Oficio Técnico No. 11267, el Examinador establece que:

- Esta Oficina le sugiere al solicitante, que incluya en la reivindicación independiente el resto de las características técnicas esenciales relacionadas con que el marco de lectura abierta que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN tiene actividad de endonucleasa de doble cadena o actividad de nicasa, en donde dicho agente comprende un dominio de unión a ADN Cas, Cas nicasa o dCas;
- Para el caso de la reivindicación independiente 2, la falta de claridad y sustento aún continúa siendo pertinente, en la medida que dicha reivindicación no define un ARNm que comprende un marco de lectura abierto que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, es decir indicando la secuencia de nucleótidos (Con su respectivo SEQ ID No.) específica que lo caracteriza y mencionando que el agente de unión a ADN guiado por el ARN tiene actividad de endonucleasa de doble cadena o actividad de nicasa, en donde este comprende un dominio de unión a ADN Cas, Cas nicasa o dCas.
- En cuanto a la referencia a “(...) el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina” se le reitera al solicitante que dicha definición es totalmente imprecisa, dado que, no menciona un valor particular donde se indique cual es el contenido de referencia mínimo de adenina presente en el marco de lectura abierto. En consecuencia, la mencionada definición estructural, no se puede comparar con el estado de la técnica, ya que abarca un

sinnúmero de ARNm los cuales no han sido contemplados ni explorados por el solicitante y, resultan especulativos frente a su capacidad de codificar un agente de unión a ADN guiado por ARN.

- Esta Oficina se permite manifestar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante la reivindicación independiente 2 modificada no define un ARNm en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas, en su lugar se pretende reclamar dicho producto mencionando 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 105% del contenido mínimo de adenina”, que corresponde a una definición estructural ambigua que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Por consiguiente, la afectación por novedad para la reivindicación 2 modificada, aún continúa siendo pertinente.

ii) En respuesta a lo anterior, en primer lugar, nuevamente me permito manifestar que las reivindicaciones aquí adjuntas han sido modificadas y en el caso de la reivindicación 2, ésta establece las siguientes características:

- a. *el marco de lectura abierto tiene un contenido de adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina*
- b. *el marco de lectura abierto comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154 o 163*
- c. *el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas, o un dominio de unión a ADN dCas.*

Así las cosas, es evidente que esta reivindicación ahora indica no sólo las secuencias de nucleótidos específicas del marco de lectura abierto que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN, sino limitaciones específicas que no se encuentran reveladas de ninguna forma por D1.

En este sentido, considerando las características que ahora son mencionadas en esta reivindicación, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que D1 no divulga ningún ARNm que cumpla con todas las características de la reivindicación 2. Por ejemplo, el Examinador menciona que D1 enseña una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 276, que supuestamente enseña la secuencia ORF de la reivindicación 2. Sin embargo, dicha secuencia 276 no comprende un marco de lectura abierto, en "*donde el marco de lectura abierto comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154 o 163*", tal y como ahora se indica en la reivindicación 2 modificada.

Por lo tanto, el hecho de que la descripción y las reivindicaciones describan secuencias específicas como las anteriores, además de características como las ahora mencionadas, permite no sólo delimitar el alcance del ARNm reclamado, sino que además permite observar que ningún documento del estado de la técnica revela **exactamente la misma materia.**

Ahora bien, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho que omitir de forma arbitraria y conveniente características esenciales de las reivindicaciones independientes resulta en una grave falla ya que no se está realizando de forma correcta el análisis de novedad tal como lo enseña el instructivo de patentabilidad en el siguiente extracto:

El examinador debe evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera:

- ***Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la reivindicación independiente.***

- *Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica.*
- *Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad.*

En vista de lo anterior, el primer paso para realizar un correcto análisis de novedad es **definir las características técnicas esenciales** de la invención. De esta manera, siguiendo con el correcto análisis de novedad, y al comparar elemento por elemento las características técnicas de la invención, queda claro que el ARNm reivindicado **NO ES IDENTICO** al ARNm revelado en D1 y mucho menos tras considerar las características ahora incorporadas.

En este sentido, me permito llamar la atención del Señor Examinador en que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este documento comprende **limitaciones** y **características** que no se encuentran divulgadas por el arte anterior citado, por lo que el documento D1 no anticiparía de ninguna manera la materia tal y como se encuentra reclamada. De igual forma, ocurre con las reivindicaciones dependientes objetadas, ya que estas reivindicaciones al adicionar características esenciales novedosas permiten restringir aún más el alcance reclamado. Así las cosas, las características ahora mencionadas en las reivindicaciones dependientes, de igual forma deberían ser consideradas para el análisis del requerimiento de novedad.

En consecuencia, me permito resaltar que la Guía de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada **no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica**.¹ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Señor Examinador.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial modificación

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

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 comprende una secuencia de las SEQ ID No: 111, 114 o 117, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas o un dominio de unión a ADN dCas.
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 adenina que va desde su contenido mínimo de adenina hasta el 105% del contenido mínimo de adenina, en donde el marco de lectura abierto comprende una secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111, 113-119, 128, 146, 148-154 o 163, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa, una nickasa de Cas , o un dominio de unión a ADN dCas.
3. El ARNm de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende un UTR de 5' que comprende cualquiera de los SEQ ID NO: 32, 34, 36, 38, 41, o 75-77.
4. El ARNm de las reivindicaciones 1-3, que comprende un UTR de 3' que comprende cualquiera de los SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39, o 40.
5. El ARNm de las reivindicaciones 1-4, que comprende un tope de 5' seleccionado del Cap0, Cap1 y Cap2.
6. El ARNm de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una Cas cleavasa y en el que el marco de lectura abierto comprende la SEQ ID NO: 111.
7. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende la Cas cleavasa, en donde el marco de lectura abierto comprende cualquiera de las SEQ ID Nos:113, 128, 146, 148 y 163.
8. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende la Cas nickasa y en el que el marco de lectura abierto comprende SEQ ID NO: 114.
9. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende la Cas nickasa y en el que el marco de lectura abierto comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 115, 116 y 149-151.
10. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende el dominio de unión al ADN dCas y en el que el marco de lectura abierto comprende la SEQ ID NO: 117.
11. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, donde el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende el dominio de unión a ADN dCas y en el que el marco de lectura abierto comprende cualquiera de las SEQ ID Nos: 118, 119 y 152-154.
12. El ARNm de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el ARNm codifica un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 6 u 8.

13. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el agente de unión a ADN guiado por el ARN comprende además un dominio funcional heterólogo.
14. El ARNm de cualquiera de la reivindicación 13, en el que el dominio funcional heterólogo es una FokI nucleasa o un dominio regulador transcripcional.
15. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que 10% a 100% de la uridina es sustituida por una uridina modificada.
16. El ARNm de la reivindicación 15, en el que la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina, pseudouridina, 5-metoxiuridina o 5-yodouridina.
17. El ARNm de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el ARNm comprende una secuencia que comprende la SEQ ID NO: 177.
18. El ARNm de la reivindicación 1 o 2, que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 111.
19. El ARNm de la reivindicación 1 o 2, que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 111, 114 o 117, y uno o más de los siguientes:
 - a. un tope de 5' seleccionado de Cap0, Cap1 y Cap2;
 - b. una UTR de 5' con al menos un 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 32, 34, 36, 38, 41 o 75-77; y
 - c. una UTR de 3' con al menos un 90 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39 o 40.
20. El ARNm de la reivindicación 19, en el que del 10% al 100% de la uridina se sustituye con una uridina modificada.
21. El ARNm de la reivindicación 20, en el que la uridina modificada es N1-metil-pseudouridina, pseudouridina, 5-metoxiuridina o 5-yodoruridina.
22. Un constructo de expresión que comprende un promotor vinculado operativamente a una secuencia que codifica un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-21.
23. Un plásmido que comprende el constructo de expresión de la reivindicación 22.
24. Una célula huésped que comprende el constructo de expresión de la reivindicación 21 o el plásmido de la reivindicación 23.
25. Un método de preparación de un ARNm que comprende el contacto del constructo de expresión de la reivindicación 22 o del plásmido de la reivindicación 23 con una ARN polimerasa en condiciones permisibles para la transcripción del ARNm, en el que la etapa de contacto se realiza *in vitro*.
26. Una composición que comprende un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un ARN guía.
27. Una nanopartícula lipídica que comprende un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-21.
28. Una composición farmacéutica que comprende un ARNm según cualquiera de las reivindicaciones 1-21 y un portador farmacéuticamente aceptable.

29. La nanopartícula lipídica de la reivindicación 27 o la composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende además un ARN guía.
30. 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 1-23 o 26-29 en las que la edición o modificación del genoma del gen objetivo se realiza *in vitro*.
31. El método de la reivindicación 30, en el que la edición o modificación del gen objetivo se produce en una célula hepática.
32. El método de la reivindicación 31, en el que la célula hepática es un hepatocito.
33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 30-32, en el que la edición o modificación del gen objetivo se realiza en una célula aislada o cultivada.