

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un ARN guía (ARNg) que comprende una región guía y una región conservada que comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 2-24 nucleótidos, en donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 37-48 y 53-64 y opcionalmente se sustituyen uno o más nucleótidos 37-64 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 está unido al nucleótido 65 mediante al menos 2 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, en donde la horquilla 1 acortada carece de 2-10, opcionalmente, 2 a 8 nucleótidos, en donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 82-86 y 91-95 y opcionalmente se sustituyen una o más posiciones 82-96 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 81 está unido al nucleótido 96 mediante al menos 4 nucleótidos; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, en donde la horquilla 2 acortada carece de 2-18, opcionalmente 2-16 nucleótidos, en donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 113-121 y 126-134 y opcionalmente se sustituyen uno o más de los nucleótidos 113-134 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 112 está unido al nucleótido 135 mediante al menos 4 nucleótidos;

en donde se eliminan opcionalmente uno o ambos de los nucleótidos 144-145 en comparación con la SEQ ID NO: 500;

donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

2. El ARNg de la reivindicación 1, donde el ARNg es un ARN de guía único (ARNgu) y donde el ARNg comprende (a) una región repetitiva/antirrepetición acortada, donde la región repetitiva/antirrepetición acortada carece de 2-24 nucleótidos, donde

(i) se eliminan uno o más de los nucleótidos 37-48 y 53-64 y opcionalmente se sustituyen uno o más nucleótidos 37-64 con respecto a la SEQ ID NO: 500; y

(ii) el nucleótido 36 se une al nucleótido 65 mediante al menos 2 nucleótidos.

3. El ARNg de la reivindicación 1 o 2, en donde la región guía tiene (i) una inserción de un nucleótido o una eliminación de 1-4 nucleótidos entre las posiciones 1-24 con respecto a la SEQ ID NO: 500 o (ii) una longitud de 24 nucleótidos.

4. El ARNg de la reivindicación 3, donde la región guía tiene una longitud de 25, 24, 23, 22, 21 o 20 nucleótidos, opcionalmente donde la región guía tiene una longitud de 25, 24, 23 o

22 nucleótidos.

5. El ARNg de la reivindicación 4, donde la región guía tiene una longitud de 23-24 nucleótidos.

6. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ARNg comprende adicionalmente una cola 3'.

7. El ARNg de la reivindicación 6, donde la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos.

8. El ARNg de la reivindicación 7, donde la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4 o 5 nucleótidos.

9. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde la cola 3' termina con un nucleótido que comprende un uracilo o un uracilo modificado.

10. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la cola 3' es de 1 nucleótido de longitud.

11. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en donde la cola 3' consiste en un nucleótido que comprende un uracilo o un uracilo modificado.

12. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde la cola 3' comprende una modificación de cualesquiera uno o más de los nucleótidos presentes en la cola 3'.

13. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 6-12, en donde la modificación de la cola 3' es uno o más de nucleótidos modificados con 2'-O-metilo (2'-OMe) y un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

14. El ARNg de cualquiera de las reivindicación 6-13, en donde la cola 3' está totalmente modificada.

15. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el nucleótido 3' del ARNg es un nucleótido que comprende un uracilo o un uracilo modificado.

16. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se eliminan uno o más de los nucleótidos 144 y 145 con respecto a la SEQ ID NO: 500.

17. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se eliminan ambos nucleótidos 144 y 145 con respecto a la SEQ ID NO: 500.

18. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ARNg no comprende una cola 3'.

19. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 2-24 nucleótidos.

20. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 nucleótidos.

21. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la región de repetición/ antirrepetición carece de 12-24, opcionalmente, 18-24 nucleótidos, opcionalmente 20-22 nucleótidos.
22. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 nucleótidos.
23. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 28, 29, 30, 31, 32, 33 o 34 nucleótidos, o 30, 31 o 32 nucleótidos.
24. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde los nucleótidos 37-64 de la SEQ ID NO: 500 forman el tallo superior y se eliminan uno o más pares de bases del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición.
25. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el tallo superior de la región de repetición/ antirrepetición acortada comprende no más de uno, dos, tres o cuatro pares de bases.
26. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde se eliminan todas las posiciones 39-48 y todas las posiciones 53-62 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada y, opcionalmente, se sustituye el nucleótido 38 o 63.
27. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde se eliminan todas las posiciones 38-48 y todas las posiciones 53-63 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada y, opcionalmente, se sustituye el nucleótido 37 o 64.
28. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde se eliminan todos los nucleótidos 37-48 y 53-64 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición y, opcionalmente, se sustituye el nucleótido 36 o 65.
29. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una parte de dúplex de 11 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud.
30. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una parte de dúplex simple.
31. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una parte de dúplex simple.
32. El ARNg de la reivindicación 31, donde la segunda parte de dúplex tiene 2-3 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud.
33. El ARNg de la reivindicación 31, donde la primera parte de dúplex tiene 11 nucleótidos

con emparejamiento de bases de longitud y la segunda parte de dúplex tiene 3 nucleótidos con emparejamiento de base de longitud.

34. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada incluye una o más sustituciones con respecto a la SEQ ID NO: 500.

35. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde uno o más de los nucleótidos 49-52 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500.

36. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una parte de dúplex simple.

37. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-36, donde la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 12-22 nucleótidos modificados.

38. El ARNg de la reivindicación 37, donde la región de repetición/antirrepetición acortada no comprende una modificación en el nucleótido 76.

39. El ARNg de la reivindicación 37, donde la repetición/antirrepetición acortada no comprende una modificación de fosforotioato (PS) en el nucleótido 76.

40. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde la región de horquilla 1 acortada carece de 2-10 nucleótidos, opcionalmente 2-8 o 2-4 nucleótidos.

41. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 nucleótidos.

42. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una parte de dúplex de 4-8, opcionalmente, de 7-8 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud.

43. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una parte de dúplex simple.

44. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde se eliminan uno o dos pares de bases de la región de horquilla 1 acortada.

45. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en donde el tallo de la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de siete u ocho nucleótidos con emparejamiento de bases.

46. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde se eliminan una o más posiciones 85-86 y uno o más de los nucleótidos 91-92 de la región de horquilla 1 acortada.

47. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde se eliminan una o más posiciones 85 y 86 y uno o más de los nucleótidos 91 y 92 de la región de horquilla 1 acortada.

48. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde uno o más de los nucleótidos 82-95 de la región de horquilla 1 acortada se sustituye con respecto a la SEQ ID NO: 500.
49. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, donde uno o más de los nucleótidos 87-90 se sustituyen con respecto a la SEQ ID NO: 500.
50. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, donde la región de horquilla 1 acortada no está sustituida.
51. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene de 6-15 nucleótidos modificados.
52. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde la región de horquilla 2 acortada carece de 2-18, opcionalmente de 2-16 nucleótidos.
53. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, donde la región de horquilla 2 acortada tiene una longitud de 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 nucleótidos.
54. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, donde la región de horquilla 2 acortada tiene una longitud de 28, 29, 30, 31, 32, 33, o 34 nucleótidos.
55. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde se eliminan una o más posiciones 113-121 y uno o más de los nucleótidos 126-134 de la región de horquilla 2 acortada.
56. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde la región de horquilla 2 acortada comprende una región no emparejada.
57. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en donde la región de horquilla 2 acortada tiene dos partes de dúplex.
58. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-56, donde la región de horquilla 2 acortada tiene una parte de dúplex de 4 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud.
59. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 57-58, donde la región de horquilla 2 acortada tiene una parte de dúplex de 4-8 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud.
60. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en donde la región de horquilla 2 acortada tiene una parte a dúplex de 4-6 nucleótidos con emparejamiento de bases de longitud.
61. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, donde los nucleótidos 109-138 de la SEQ ID NO: 500 forman el tallo superior, y el tallo superior de la región de horquilla 2

acortada comprende uno, dos, tres o cuatro pares de base.

62. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-61, donde se elimina al menos un par de nucleótidos 113 y 134, nucleótidos 114 y 133, nucleótidos 115 y 132, nucleótidos 116 y 131, nucleótidos 117 y 130, nucleótidos 118 y 129, los nucleótidos 119 y 128, los nucleótidos 120 y 127 y los nucleótidos 121 y 126.

63. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-62, en donde se eliminan todas las posiciones 113-121 y 126-134 de la región de horquilla 2 acortada.

64. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde uno o más de los nucleótidos 113-134 de la región de horquilla 2 acortada se sustituye con respecto a la SEQ ID NO: 500.

65. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde se eliminan uno o más de los nucleótidos 122-125 con respecto a la SEQ ID NO: 500.

66. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde la región de horquilla 2 acortada no se encuentra sustituida.

67. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, en donde la región de horquilla 2 acortada tiene de 6-15 nucleótidos modificados.

68. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-67, en donde la región guía del ARNg comprende al menos dos nucleótidos modificados, opcionalmente, al menos cuatro nucleótidos modificados.

69. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-68, donde la región guía del ARNg comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos modificados, opcionalmente, 1, 2 o 3 nucleótidos modificados.

70. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-69, donde la región guía del ARNg comprende 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos modificados.

71. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-70, donde la región guía del ARNg comprende 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos modificados.

72. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-71, donde la región guía no comprende un nucleótido modificado en 3' de los primeros tres nucleótidos de la región guía.

73. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, donde la región guía no comprende un nucleótido modificado.

74. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-72, donde el ARNg comprende una modificación de extremo 5'.

75. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-74, donde el ARNg comprende una modificación de extremo 3'.

76. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde el ARNg comprende una modificación de extremo 5' o una modificación de extremo 3'.
77. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-76, que comprende una modificación en la región del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición.
78. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, que comprende una modificación en la región de horquilla 1.
79. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-78, que comprende una modificación en la región de horquilla 2.
80. El ARNg de la reivindicación 79, donde la modificación en la región de horquilla 2 comprende una modificación en 1, 2, 3 o 4 nucleótidos de los nucleótidos 106-109.
81. El ARNg de la reivindicación 80, donde la modificación en la región de horquilla 2 comprende una modificación en cada uno de los nucleótidos 106-109.
82. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 80 u 81, en donde la modificación comprende una modificación con 2'-O-metilo (2'-O-Me).
83. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-82, que comprende una modificación en el extremo 3' y que comprende una modificación en la región de tallo superior de la región de repetición/antirrepetición.
84. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-83, que comprende una modificación en el extremo 3', y una modificación en la región de horquilla 1.
85. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-83, que comprende una modificación en el extremo 3', y una modificación en la región de horquilla 2.
86. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, que comprende una modificación en el extremo 5' y que comprende una modificación en la región de tallo superior de la región de repetición/antirrepetición.
87. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-86, que comprende una modificación en el extremo 5', y una modificación en la región de horquilla 1.
88. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-87, que comprende una modificación en el extremo 5', y una modificación en la región de horquilla 2.
89. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-88, que comprende una modificación en el extremo 5', una modificación en la región de tallo superior de la región de repetición/antirrepetición, y una modificación de extremo 3'.
90. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-89, que comprende una modificación en el extremo 5', una modificación en la región de horquilla 1 y una modificación en el extremo 3'.

91. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-90, que comprende una modificación de extremo 5', una modificación en la región de horquilla 1, una modificación en la región de horquilla 2 y una modificación en el extremo 3'.

92. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-91, que comprende una modificación de extremo 5', una modificación en la región de repetición/antirrepetición, una modificación en la región de horquilla 1, una modificación en la región de horquilla 2 y una modificación de extremo 3'.

93. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-92, donde la modificación en la región de repetición/antirrepetición no comprende una modificación de fosforotioato (PS) en el nucleótido 76.

94. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-93, donde la modificación en la región de repetición/antirrepetición no comprende una modificación en el nucleótido 76.

95. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-94, donde la modificación en el extremo 5' comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietil) (2'-O-moe), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, o un nucleótido abásico invertido modificado.

96. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-95, donde la modificación en el extremo 3' comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietil) (2'-O-moe), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, o un nucleótido abásico invertido modificado.

97. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-96, donde la modificación en el extremo 5' comprende cualquiera de:

- i. una modificación de cualquiera de uno o más de los primeros 1, 2, 3 o 4 nucleótidos;
- ii. un nucleótido modificado;
- iii. dos nucleótidos modificados;
- iv. tres nucleótidos modificados; y
- v. cuatro nucleótidos modificados.

98. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-97, donde la modificación en el extremo 5' comprende una o más de:

- i. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;
- ii. un nucleótido modificado con 2'-OMe;
- iii. un nucleótido modificado con 2'-O-moe;

- iv. un nucleótido modificado con 2'-F; y
- v. un nucleótido modificado abásico invertido.

99. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-98, donde la modificación en el extremo 3' comprende cualquiera de:

- i. una modificación de uno o más de los últimos 4, 3, 2 o 1 nucleótidos;
- ii. un nucleótido modificado;
- iii. dos nucleótidos modificados;
- iv. tres nucleótidos modificados; y
- v. cuatro nucleótidos modificados.

100. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-99, donde la modificación en el extremo 3' comprende uno o más de:

- i. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;
- ii. un nucleótido modificado con 2'-OMe;
- iii. un nucleótido modificado con 2'-O-moe;
- iv. un nucleótido modificado con 2'-F; y
- v. un nucleótido modificado abásico invertido.

101. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 74-100, donde la modificación de extremo 5' comprende al menos un enlace de PS y donde uno o más de:

- i. hay un enlace de PS y el enlace es entre el primer y el segundo nucleótidos;
- ii. hay dos enlaces de PS entre los primeros tres nucleótidos;
- iii. hay enlaces de PS entre cualesquiera uno o más de los primeros cuatro nucleótidos; y
- iv. hay enlaces de PS entre cualesquiera uno o más de los últimos cinco nucleótidos.

102. El ARNg de la reivindicación 101, donde la modificación en el extremo 5' comprende adicionalmente al menos un nucleótido modificado con 2'-OMe, 2'-O-moe, abásico invertido, o 2'-F.

103. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-102, donde el ARNg comprende una modificación de extremo 5'.

- i. una modificación de uno o más de los primeros 1-4 nucleótidos, en donde la modificación es un enlace de PS, un nucleótido abásico invertido, 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F;
- ii. una modificación del primer nucleótido con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F, y uno o dos enlaces de PS opcionales al siguiente nucleótido o el primer nucleótido de la cola 3';
- iii. una modificación del primer o segundo nucleótido con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS;
- iv. una modificación del primer, segundo o tercer nucleótido con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F, y

opcionalmente uno o más enlaces de PS; o

v. una modificación del primer, segundo, tercer o cuarto nucleótido con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

104. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-103, donde la modificación de extremo 3' comprende al menos un enlace de PS y donde uno o más de:

vi. hay un enlace de PS y el enlace es entre el último y el penúltimo nucleótidos;

vii. hay dos enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos y

viii. hay enlaces de PS entre cualesquiera uno o más de los últimos cuatro nucleótidos.

105. El ARNg de la reivindicación 104, donde la modificación en el extremo 3' comprende adicionalmente al menos un nucleótido modificado con 2'-Ome, 2'-O-moe, abásico invertido, o 2'-F.

106. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-105, donde el ARNg comprende una modificación de extremo 3'.

ix. una modificación de uno o más de los últimos 1-4 nucleótidos, en donde la modificación es un enlace de PS, un nucleótido abásico invertido, 2'-OME, 2'-O-moe, 2'-F;

x. una modificación del último nucleótido con 2'-OME, 2'-O-moe, 2'-F, y uno o dos enlaces de PS opcionales al nucleótido siguiente o el primer nucleótido de la cola 3';

xi. una modificación del último o penúltimo nucleótido con 2'-OME, 2'-O-moe, 2'-F, y opcionalmente uno o más enlaces de PS;

xii. una modificación del último, penúltimo o antepenúltimo nucleótido con 2'-OME, 2'-O-moe, 2'-F, y opcionalmente uno o más enlaces de PS; o

xiii. una modificación del último, penúltimo, antepenúltimo o anterior al antepenúltimo nucleótido con 2'-OME, 2'-O-moe, 2'-F, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

107. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-106, donde la modificación en la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 o la región de horquilla 2 comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OME), un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietil) (2'-O-moe), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F) o un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

108. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-106, donde la modificación en la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 o la región de horquilla 2 comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OME), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F) o un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

109. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-106, donde la modificación en la

región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 o la región de horquilla 2 comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), o un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

110. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-109, donde la modificación en la región de repetición/antirrepetición no comprende una modificación de fosforotioato en el nucleótido 76.

111. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-110, donde la modificación en la región de repetición/antirrepetición no comprende una modificación en el nucleótido 76.

112. El ARNg de una cualquiera de las reivindicaciones 1-111, donde al menos 20 %, 30 %, 40 % o 50 % de los nucleótidos son nucleótidos modificados.

113. El ARNg de la reivindicación 112, donde el ARNg comprende nucleótidos modificados seleccionados de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietil) (2'-O-moe), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

114. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-113, donde la modificación comprende una modificación en 1, 2, 3 o 4 nucleótidos de los nucleótidos 106-109.

115. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 113 o 114, donde la modificación comprende una modificación en cada uno de los nucleótidos 106-109.

116. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 114-115, donde la modificación comprende una modificación de 2'-O-metilo.

117. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 112-116, donde el ARNg comprende nucleótidos modificados seleccionados de nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, o combinaciones de estos.

118. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-117, en donde los nucleótidos 1-3 de la región guía están modificados y los nucleótidos en la región guía distintos de los nucleótidos 1-3 no están modificados.

119. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-118, donde una cola 3' del nucleótido 144 está presente en el ARNg y comprende nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 141-144 y dos enlaces de PS entre los nucleótidos 141-142 y 142-143, respectivamente.

120. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-120, donde una o más posiciones de 49-52, 87-90 o 122-125 están sustituidas.

121. Un ARN guía único (ARNgu) que comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1-19 y 21-

42.

122. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-121, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con respecto a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-19 y 21-42.

123. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-121, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con respecto a la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-19 y 21-42, donde la modificación en cada nucleótido del ARNg que corresponde a un nucleótido del identificador de la secuencia de referencia en la Tabla 1 es idéntica a o equivalente a la modificación mostrada en el identificador de la secuencia de referencia en la Tabla 2.

124. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-122, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91 o 90 % de identidad con respecto a la secuencia de X al extremo 3' de la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 35, 37, 39, 41, 101-291, 301-494, 931-946, 951 y 952, donde X es el primer nucleótido de la región conservada.

125. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 121-124, que comprende además una cola 3' que comprende un nucleótido modificado con 2'-O-Me.

126. El ARNg de cualquiera de las modalidades 1-125, en donde el ARNg dirige una nucleasa a una secuencia objetivo para su unión.

127. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-126, en donde el ARNg dirige una nucleasa a una secuencia objetivo para inducir un corte bicatenario en la secuencia objetivo.

128. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-127, en donde el ARNg dirige una nucleasa a una secuencia objetivo para inducir un corte monocatenario en la secuencia objetivo.

129. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 126-129, en donde la nucleasa es una Nme Cas9.

130. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-129, donde el ARNg comprende una sustitución conservadora, opcionalmente donde la sustitución conservadora mantiene al menos un par de bases.

131. Una composición que comprende un ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-

- 130, asociada con una nanopartícula lipídica (LNP).
132. Una composición de LNP que comprende un ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-130.
133. Una composición que comprende el ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-130, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 131-132, que además comprende una nucleasa o un ARNm que codifica la nucleasa.
134. La composición de la reivindicación 133, en donde la nucleasa es una proteína Cas.
135. La composición de la reivindicación 134, en donde la proteína Cas es una Nme Cas9.
136. La composición de la reivindicación 135, donde la Nme Cas9 es una Nme1 Cas9, una Nme2 Cas9 o una Nme3 Cas9.
137. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 133-136, donde la nucleasa tiene una actividad de escisión de doble cadena.
138. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 133-137, donde la nucleasa tiene actividad nicasa.
139. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 133-138, donde la nucleasa tiene un dominio de unión al ADN dCas.
140. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 133-139, donde la nucleasa se encuentra modificada.
141. La composición de la reivindicación 140, donde la nucleasa modificada comprende un dominio funcional heterólogo.
142. La composición de la reivindicación 141, donde el dominio funcional heterólogo es una desaminasa.
143. La composición de la reivindicación 142, que comprende adicionalmente un UGI o un ARNm que codifica un UGI.
144. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 142-143, donde el dominio funcional heterólogo es una citidina desaminasa.
145. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 140-144, donde la nucleasa modificada comprende una señal de localización nuclear (NLS).
146. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 133-145, que comprende un ARNm que codifica la nucleasa.
147. La composición de la reivindicación 146, en donde el ARNm comprende la secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 636-638.
148. Una formulación farmacéutica que comprende el ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-130, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 131-147 y

un portador farmacéuticamente aceptable.

149. Un método para modificar un ADN objetivo que comprende administrar una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica una proteína Cas, y cualquiera de uno o más de los siguientes a una célula:

- i. el ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-130;
- ii. la composición de cualquiera de las reivindicaciones 131-147; y
- iii. la formulación farmacéutica de la reivindicación 148.

150. El método de la reivindicación 149, en donde el método resulta en una inserción o deleción en un gen.

151. El método de la reivindicación 149 o 150, donde el método tiene como resultado al menos una edición de base.

152. El método de cualquiera de las reivindicaciones 149-151, que también comprende administrar a la célula una plantilla, en donde al menos una parte de la plantilla se incorpora en un ADN objetivo en un sitio de ruptura bicatenaria inducido por la proteína Cas o cerca de este.

153. El ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-130, la composición de las reivindicaciones 131-147, o la formulación farmacéutica de la reivindicación 148 para utilizar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno.

154. El uso del ARNg de cualquiera de las reivindicaciones 1-130, la composición de las reivindicaciones 131-147, o la formulación farmacéutica de la reivindicación 148 en la producción de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.