COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA REDUCIR MHC DE CLASE I EN UNA CÉLULA

I. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de en virtud de 35 USC 119(e) a la solicitud provisional estadounidense núm. 63/352,991, presentada el 16 de junio de 2022, y a la solicitud provisional estadounidense núm. 63/494,208, presentada el 4 de abril de 2023, cada una de las cuales se incorpora a este documento mediante referencia en su totalidad.

II. REFERENCIA A UN LISTADO DE SECUENCIA ELECTRÓNICO

[0002] Esta solicitud contiene un listado de secuencias, que se presentó de forma electrónica en formato XML y se incorpora a este documento en su totalidad mediante referencia. Dicho archivo XML, creado el 13 de junio de 2023, lleva el nombre “01155-0054-00PCT_SL.xml” y tiene un tamaño de 14,122,813 bytes.

III. INTRODUCCIÓN Y COMPENDIO

[0003] La capacidad de regular negativamente el MHC de clase I es fundamental para muchas utilidades *in vivo* y *ex vivo*, por ejemplo, cuando se utilizan células alogénicas (que se originan a partir de un donante) para trasplantes o, por ejemplo, para crear una población celular in vitro que no active las células T. En particular, la transferencia de células alogénicas a un sujeto es de gran interés para el campo de la terapia celular. El uso de células alogénicas se ha visto limitado debido al rechazo por parte de las células inmunitarias del sujeto receptor, que reconocen las células trasplantadas como extrañas y preparan un ataque. Para evitar el rechazo inmunitario, las terapias basadas en células se han centrado en enfoques autólogos que utilizan las propias células del sujeto como fuente celular para la terapia, un enfoque que requiere mucho tiempo y es costoso.

[0004] Normalmente, el rechazo inmunitario de las células alogénicas se debe a una falta de coincidencia de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) entre el donante y el receptor. Dentro de la población humana, las moléculas de MHC existen en diversas formas, incluidas, por ejemplo, numerosas variantes genéticas de cualquier gen de MHC determinado, es decir, alelos, que codifican diferentes formas de proteína MHC. Las clases primarias de moléculas de MHC se denominan MHC de clase I y MHC de clase II. Las moléculas de MHC de clase I (por ejemplo, HLA-A, HLA-B y HLA-C en humanos) se expresan en todas las células nucleadas y presentan antígenos para activar las células T citotóxicas (células T CD8+ o CTL). Las moléculas de MHC de clase II (por ejemplo, HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR en humanos) se expresan solo en ciertos tipos de células (por ejemplo, células B, células dendríticas y macrófagos) y presentan antígenos para activar las células T auxiliares (células T CD4+ o células Th), que a su vez proporcionan señales a las células B para que produzcan

anticuerpos.

[0005] Ligeras diferencias, por ejemplo, disparidades en los alelos del MHC entre individuos, pueden hacer que las células T en un receptor se activen. Durante el desarrollo de las células T, el repertorio de células T de un individuo tiene tolerancia a las propias moléculas de MHC, pero las células T que reconocen las moléculas de MHC de otro individuo pueden persistir en la circulación y se denominan células T alorreactivas. Las células T alorreactivas pueden activarse, por ejemplo, por la presencia de células de otro individuo que expresan moléculas de MHC en el cuerpo, provocando, por ejemplo, enfermedad de injerto contra huésped y rechazo de trasplantes.

[0006] Si bien en teoría es posible hacer coincidir completamente los tipos de HLA entre el donante y el receptor como medio para reducir el rechazo de trasplantes, este enfoque es un desafío logístico y práctico dada la diversidad de alelos de HLA en toda la población para lograr una emparejamiento completo, por ejemplo, 10 de cada 10 alelos (es decir, 2 alelos para cada uno de HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 y HLA-DQB1).

[0007] Son de interés los métodos y composiciones para reducir la susceptibilidad de una célula alogénica al rechazo, incluyendo, por ejemplo, la reducción de la expresión celular de la proteína MHC para evitar respuestas de las células T del receptor. En la práctica, la capacidad de modificar genéticamente una célula alogénica para trasplantarla a un sujeto se ha visto obstaculizada por el requisito de múltiples ediciones genéticas para reducir toda la expresión de la proteína MHC y, al mismo tiempo, evitar otras respuestas inmunitarias dañinas del receptor. Por ejemplo, si bien las estrategias para agotar la proteína MHC de clase I pueden reducir la activación de los CTL, las células que carecen de MHC de clase I en su superficie son susceptibles a la lisis por los linfocitos citolíticos naturales (NK) del sistema inmunitario porque la activación de las células NK está regulada por los receptores inhibidores específicos de MHC de clase I. Además, si bien varios grupos han estudiado los efectos protectores de NK de los diferentes componentes del MHC de clase I, todavía existen algunas inconsistencias en el campo. Véase, por ejemplo, la presentación de Keystone 2022 “Multiplex Base Editing Mitigates CAR-T Cell Allorejection” por Beam Therapeutics – Taller: sesión Therapeutic Applications, 29 de abril de 2022 (“Keystone Presentation”). Por ejemplo, la presentación de Keystone concluyó que la retención de HLA-A, no de HLA-B o C, proporcionaba protección contra la destrucción de NK in vitro, mientras que otros grupos han demostrado que HLA-C es importante para inhibir la actividad de NK (Xu et al. 2019, Cell Stem Cell 24, 566-578). Además, estudios anteriores sugieren que HLA-E y HLA-G brindan cierta protección, pero no completa. Por lo tanto, reducir o eliminar de forma segura la expresión de MHC de clase I ha resultado un desafío.

[0008] Las estrategias de edición genética para agotar las moléculas de MHC de clase II también han

resultado difíciles, especialmente en ciertos tipos de células, por motivos que incluyen bajas eficiencias de edición y bajas tasas de supervivencia celular, lo que impide su aplicación práctica como terapia celular.

[0009] Por lo tanto, existe la necesidad de métodos y composiciones mejorados para modificar células alogénicas para resolver el rechazo inmunitario del receptor y las dificultades técnicas asociadas con las múltiples modificaciones genéticas necesarias para producir una célula más segura para el trasplante.

[00010] La presente divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente con menor expresión superficial o sin expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C, o en donde la célula tiene menor expresión superficial o no tiene expresión superficial de proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada y es homocigota para HLA-C. Por lo tanto, las células humanas modificadas genéticamente en este documento proporcionan un enfoque de "compatibilidad parcial" para el problema de transferencia de células alogénicas y compatibilidad con MHC de clase I. El uso de células que han reducido o eliminado la expresión de HLA-B y son homocigotas para HLA-A y HLA-C, o que han reducido o eliminado la expresión de HLA-A y HLA-B y son homocigotas para HLA-C, limita la cantidad de donantes necesarios para proporcionar una terapia que cubra a la mayoría de los receptores de la población porque el enfoque de compatibilidad parcial divulgado requiere únicamente un alelo HLA-A coincidente (en lugar de dos) y únicamente un alelo HLA-C (en lugar de dos), o requiere únicamente un alelo HLA-C compatible (en lugar de dos). Sorprendentemente, las células humanas modificadas genéticamente que han reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B únicamente o de ambas proteínas HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, divulgadas en este documento, demuestran persistencia y protegen contra el rechazo mediado por NK, especialmente en comparación con células modificadas genéticamente con menor expresión de B2M o sin esta expresión. La divulgación proporciona métodos y composiciones para generar dichas células humanas modificadas genéticamente con menor expresión superficial o sin expresión superficial de la proteína HLA-B únicamente o de ambas proteínas HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota tanto para HLA-A como para HLA-C o únicamente HLA-C. En algunas modalidades, la divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente, y métodos y composiciones para generar células humanas modificadas genéticamente, en donde la célula tiene además expresión reducida o eliminada de la proteína MHC de clase II en la superficie de la célula, por ejemplo, en donde la célula tiene una modificación genética en el gen CIITA. En algunas modalidades, la divulgación proporciona modificación genética adicional de la célula, incluyendo reducir o eliminar la expresión de proteínas receptoras de células T endógenas (por ejemplo, TRAC, TRBC), e introducir un

ácido nucleico exógeno, por ejemplo, que codifica un polipéptido expresado en la superficie celular o un polipéptido secretado por la célula. Por lo tanto, la divulgación proporciona una plataforma flexible para modificar genéticamente células humanas para una variedad de propósitos deseados de terapia celular adoptiva.

[00011] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C. También se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31354480-31357174 o (b) chr6:31354623-31357108 o 31354497-31357157, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[00012] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de las proteínas HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende (i) una modificación genética en el gen HLA-A, en donde la modificación genética en el gen HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de chr6: 29942854-chr6:29942913 y chr6:29943518-chr6:29943619, y (ii) una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31354480-31357174 o (b) chr6: 31354623-31357108 o 31354497-31357157, en donde la célula es homocigota para HLA-C.

[00013] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[00014] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto

a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-31355165.

[00015] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434.

[00016] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[00017] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368, chr6:31355349-31355369, chr6:31355192-31355212, chr6:31355347-31355367, chr6:31355340-31355360, chr6:31355409-31355429.

[00018] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la

modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368.

[00019] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367.

[00020] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429.

[00021] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360.

[00022] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[00023] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación

genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[00024] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; o chr6:31356426-31356450.

[00025] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[00026] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[00027] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[00028] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410.

[00029] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[00030] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto

a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-31355165.

[00031] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434.

[00032] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[00033] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368, chr6:31355349-31355369, chr6:31355192-31355212, chr6:31355347-31355367, chr6:31355340-31355360, chr6:31355409-31355429.

[00034] En este documento también se proporciona una célula humana modificada

genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368.

[00035] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367.

[00036] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429.

[00037] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360.

[00038] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-

31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429.

[00039] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[00040] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[00041] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-

31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; o chr6:31356426-31356450.

[00042] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385.

[00043] En este documento se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[00044] En este documento también se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410.

[00045] En este documento se proporciona un método para producir una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende: (a) un

ARN guía de HLA-B que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95 %, 90 %, u 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[00046] En este documento se proporciona un método para producir una célula humana modificada genéticamente, que reduce o elimina la expresión superficial de las proteínas HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-C, que comprende poner en contacto una célula con un primera composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-A que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590; o (ii) al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO 429-462 y 512-590; o (iii) una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iv) una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 4, Tabla 5B o Tabla 6; o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 5A o la Tabla 7; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un primer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y poner en contacto una célula con una segunda composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-B que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al

menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[00047] En este documento se proporciona un método para reducir la expresión superficial de la proteína HLA-B en una célula humana con respecto a una célula no modificada, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende: (a) un ARN guía de HLA-B que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[00048] En este documento se proporciona un método para reducir la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B en una célula humana con respecto a una célula no modificada, que comprende poner una célula con una composición que comprende: poner en contacto una célula con una primera composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-A que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iii) una

secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 4, 5B o 6; o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 5A o la Tabla 7; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un primer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y poner en contacto una célula con una segunda composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-B que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[00049] En este documento se proporciona un método para administrar una célula modificada genéticamente a un sujeto receptor que lo necesita, donde el método comprende: (a) determinar los alelos HLA-A y HLA-C del sujeto receptor; (b) seleccionar una célula o población celular modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades anteriores, o una célula o población celular modificada genéticamente producida por el método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la célula modificada genéticamente comprende al menos uno de los mismos alelos HLA-A o HLA-C como el sujeto receptor; (c) administrar la célula seleccionada modificada genéticamente al sujeto receptor.

[00050] En este documento se proporciona un método para administrar una célula modificada genéticamente a un sujeto receptor que lo necesita, donde el método comprende (a) determinar los alelos HLA-C del sujeto receptor; (b) seleccionar una célula o población celular modificada

genéticamente de cualquiera de las modalidades anteriores, o una célula o población celular modificada genéticamente producida por el método de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la célula modificada genéticamente comprende al menos uno de los mismos alelos HLA-C como el sujeto receptor; (c) administrar la célula seleccionada modificada genéticamente al sujeto receptor.

[00051] Se proporcionan y describen modalidades adicionales en las reivindicaciones y Figuras.

IV. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[00052] La Fig. 1 muestra el porcentaje medio de células negativas para HLA-B7 después de la edición en el locus de HLA-B utilizando guías Spy de 100-mer.

[00053] La Fig. 2 muestra el porcentaje de lisis de células T después de la exposición a células NK después de editar con varios sgARN de Spy.

[00054] Las Figs. 3A-3E muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B después de la edición en el locus de HLA-B. Las Figs. 3A-3C muestran el porcentaje medio de células HLA-B en tres donantes en guías Spy de 100-mer y cuatro guías Spy de 91-mer. Las Figs. 3D-3E muestran el porcentaje medio de células HLA-B en dos donantes en guías Spy de 91-mer después de la edición en el locus de HLA-B.

[00055] Las Figs. 4A-B muestran el porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B. La Fig. 4A muestra el porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B*07:02 y la Fig. 4B muestra el porcentaje medio de inactivación génica de HLA*B08:01.

[00056] Las Figs. 5A-C muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B7 después de la edición en el locus de HLA-B con varios Nme sgARN. La Fig. 5A muestra células HLA-B7 negativas en células con guías Nme2 BC22n. Las Figs. 5B-C muestran células HLA-B7 negativas en células tratadas con guías Nme2 cleavasa. La Fig. 5B muestra el porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B*07:02 y la Fig. 5C muestra el porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B*08:01.

[00057] La Fig. 6 muestra la curva de respuesta a la dosis para el porcentaje de HLA-A2- de células CD8+ con diversas dosis de Nme sgARN después de la edición en el locus de HLA-B.

[00058] La Fig. 7 muestra la curva de respuesta a la dosis para el porcentaje de HLA-B7- de células CD8+ con diversas dosis de Nme sgARN después de la edición en el locus de HLA-B.

[00059] La Fig. 8A muestra el porcentaje medio de células negativas para HLA-B7 después de la edición utilizando guías candidatas en el locus de HLA-B con un editor de base Nme2 (desaminasa, también denominada BC22n). Se utilizó G028907 como control.

[00060] La Fig. 8B muestra el porcentaje medio de células negativas para HLA-B8 después de la edición utilizando guías candidatas en el locus de HLA-B con un editor de base Nme2 (desaminasa, también denominada BC22n). Se utilizó G028907 como control.

[00061] La Fig. 9 muestra el porcentaje de lisis de células T después de la exposición de células NK a células T modificadas genéticamente con inactivación génica de HLA-A, HLA-B o HLA-A/B.

[00062] Las Figs. 10A-10D muestran el porcentaje de edición en cada dosis de sgARN en donantes homocigotos o heterocigotos de HLA-B. La Fig. 10A muestra el porcentaje de células HLA-B7- y CD8+ en un donante homocigoto de HLA-B7. La Fig. 10B muestra el porcentaje de células HLA-B8- y CD8+ en un donante homocigoto de HLA-B7. La Fig. 10C muestra el porcentaje de células HLA-B7- y CD8+ en un donante heterocigoto de HLA-B7. La Fig. 10D muestra el porcentaje de células HLA-B8- y CD8+ en un donante heterocigoto de HLA-B7.

[00063] La Fig. 11 muestra el flujo total (fotones/s) de células T que expresan luciferasa presentes en los distintos puntos temporales después de la inyección para células editadas con HLA-A, HLA-B, CIITA, TRAC y/o B2M.

[00064] La Fig. 12 muestra el flujo total (fotones/s) de células T que expresan luciferasa presentes en los distintos puntos temporales después de la inyección para células editadas con HLA-A, HLA-B, CIITA, TRAC y/o B2M.

[00065] Las Figs. 13A y 13B muestran los resultados del porcentaje de eliminación en células tumorales. La Fig. 13A muestra los resultados del porcentaje de eliminación en células HH para ediciones KO dobles y triples. La Fig. 13B muestra los resultados del porcentaje de eliminación en células MOLT-4 para ediciones KO dobles y triples.

[00066] La Fig. 14 muestra los resultados del % de eliminación de células T con células NK para células T con diferentes ediciones o controles de células T B2M/CIITA KO, sin editar o sin transducir.

[00067] Las Figs. 15A y 15B muestran el porcentaje de proliferación de células T hospedadoras cuando se cultivan conjuntamente con células T de donante modificadas genéticamente.

V. DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00068] La presente divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente, así como métodos y composiciones para modificar genéticamente una célula humana para producir células humanas modificadas genéticamente que sean útiles, por ejemplo, para terapias de transferencia celular adoptiva (ACT). La divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente con expresión superficial reducida o sin expresión superficial de la proteína de HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C. Además, la divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente con expresión superficial reducida o sin expresión superficial de la proteína de HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-C. Por lo tanto, las células humanas modificadas genéticamente divulgadas en este documento proporcionan una solución de "compatibilidad parcial" a

los obstáculos asociados con la transferencia alogénica de células.

[00069] En algunas modalidades, la divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente con expresión superficial reducida o sin expresión superficial de la proteína de HLA-B como resultado de una modificación genética en el gen de HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C. En algunas modalidades, la divulgación proporciona composiciones y métodos para reducir o eliminar la expresión de la proteína de HLA-B con respecto a una célula no modificada y composiciones y métodos para reducir la susceptibilidad de la célula al rechazo inmunitario. En algunas modalidades, las células humanas modificadas genéticamente con expresión superficial reducida o sin expresión superficial de la proteína de HLA-B con respecto a una célula no modificada no son susceptibles a la lisis por células NK, un problema observado con otros enfoques que reducen o eliminan la expresión de la proteína MHC de clase I. En algunas modalidades, los métodos y composiciones comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína de HLA-B modificando genéticamente HLA-B con un sistema de edición de genes, e insertando un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, u otro polipéptido (expresado en la célula superficial o secretada) en la célula mediante modificación genética. Las composiciones celulares modificadas genéticamente producidas mediante los métodos divulgados en este documento tienen propiedades deseables, que incluyen, por ejemplo, expresión reducida o eliminada de HLA-B, inmunogenicidad reducida in vitro e in vivo, mayor supervivencia y mayor compatibilidad genética con mayores sujetos para trasplante.

[00070] En algunas modalidades, la divulgación proporciona células humanas modificadas genéticamente con expresión superficial reducida o sin expresión superficial de la proteína de HLA-A y HLA-B como resultado de una modificación genética en los genes de HLA-A y HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la divulgación proporciona composiciones y métodos para reducir o eliminar la expresión de la proteína de HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada y composiciones y métodos para reducir la susceptibilidad de la célula al rechazo inmunitario. En algunas modalidades, las células humanas modificadas genéticamente con expresión superficial reducida o sin expresión superficial de la proteína de HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada no son susceptibles a la lisis por células NK, un problema observado con otros enfoques que reducen o eliminan la expresión de la proteína MHC de clase I. En algunas modalidades, los métodos y composiciones comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína de HLA-A y HLA-B modificando genéticamente HLA-A y HLA-B con un sistema de edición de genes, e insertando un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, u otro polipéptido (expresado en la célula superficial o secretada) en la célula mediante modificación genética. Las

composiciones celulares modificadas genéticamente producidas mediante los métodos divulgados en este documento tienen propiedades deseables, que incluyen, por ejemplo, expresión superficial reducida o eliminada de proteína de HLA-A y HLA-B, inmunogenicidad reducida *in vitro* e *in vivo*, mayor supervivencia y mayor compatibilidad genética con mayores sujetos para trasplante.

[00071] El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor, o un grado de variación que no afecta sustancialmente las propiedades de la materia descrita, o dentro de las tolerancias aceptadas en la técnica, por *ejemplo*, dentro del 10%, 5%, 2% o 1%. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería al menos interpretarse a la luz del número de dígitos significativos informados y aplicando técnicas comunes de redondeo.

[00072] En este documento se proporcionan las siguientes modalidades numeradas:

[00073] La modalidad 1 es una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína de HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen de HLA-A y una modificación genética en el gen de HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-C.

[00074] La modalidad 2 es una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína de HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen de HLA-A y una modificación genética en el gen de HLA-B, en donde (i) la modificación genética en el gen de HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:29942854-chr6:29942913 y chr6:29943518-chr6:29943619; y (b) chr6:29942540-29945459; (ii) la modificación genética en el gen de HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31354480-31357174 o (b) chr6: 31354497-31357157; en donde la célula es homocigota para HLA-C.

[00075] La modalidad 3 es una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[00076] La modalidad 4 es una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o

eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31354480-31357174 o (b) chr6: 31354497-31357157; en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[00077] La modalidad 5 es la célula humana modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde la célula tiene la expresión reducida o no tiene expresión de al menos un alelo HLA-B seleccionado de HLA-B7, HLA-B8, HLA-B35, HLA-B40, HLA-B44, HLA-B15, HLA-B14, HLA-B18 y HLA-B51.

[00078] La modalidad 6 es la célula humana modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1, 2 o 5, en donde la célula tiene la expresión reducida o no tiene expresión de al menos un alelo HLA-A seleccionado de: HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A11, HLA-A29, HLA-A26, HLA-A33, y HLA-A24.

[00079] La modalidad 7 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde la modificación genética en el gen de HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355596 o (b) chr6: 31355203-31356461.

[00080] La modalidad 8 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200;chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-

31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[00081] La modalidad 9 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[00082] La modalidad 10 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-31355165.

[00083] La modalidad 11 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434.

[00084] La modalidad 12 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-11, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-

31355429.

[00085] La modalidad 13 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-12, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368, chr6:31355347-31355367, chr6:31355349-31355369, chr6:31355192-31355212, chr6:31355340-31355360, chr6:31355409-31355429.

[00086] La modalidad 14 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-13, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (i) chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368; (ii) chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367; (iii) chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429; o (iv) chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360.

[00087] La modalidad 15 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[00088] La modalidad 16 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-15, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[00089] La modalidad 17 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades

1-16, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; ch6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; o chr6:31356426-31356450.

[00090] La modalidad 18 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; ch6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[00091] La modalidad 19 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-18, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[00092] La modalidad 20 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-19, en donde la modificación genética en HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410.

[00093] La modalidad 21 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-2 y 5-20, en donde la modificación genética en HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; y chr6:29942883-29942903.

[00094] La modalidad 22 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-2 y 5-21, en donde la modificación genética en HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942891-29942915; chr6:29942609-29942633; chr6:29942864-29942884; chr6:29944266-29944290; chr6:29942889-29942913; chr6:29942891-29942915chr6:29944471-29944495; chr6:29944470-29944494.

[00095] La modalidad 23 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-2 y 5-22, en donde la modificación genética en HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de

las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942891-29942915; chr6:29942609-29942633.

[00096] La modalidad 24 es una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o chr6:31355347-31355367; chr6:31355182-31355202; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[00097] La modalidad 25 es una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende (i) una modificación genética en el gen de HLA-A que comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) (a) chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943126-29943146; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; chr6:29943589-29943609; chr6:29944026-29944046; chr6:29934330-29934350, chr6:29943115-29943135, chr6:29943135-29943155, chr6:29943140-29943160, chr6:29943590-29943610, chr6:29943824-29943844, chr6:29943858-29943878, chr6:29944478-29944498, y

chr6:29944850-29944870; o (b) chr6:29942891-29942915; chr6:29942609-29942633; chr6:29944266-29944290; chr6:29942889-29942913; chr6:29944471-29944495; y chr6:29944470-29944494; y (ii) una modificación genética en el gen de HLA-B que comprende un indel, una sustitución C por T o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o chr6:31355347-31355367; chr6:31355182-31355202; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; y chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[00098] La modalidad 26 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 24 o 25, en donde la modificación genética en HLA-B comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31355390-31355414.

[00099] La modalidad 27 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 24-26, en donde la modificación genética en HLA-A o la modificación genética en HLA-B comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas, o en donde la modificación genética comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000100] La modalidad 28 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 24-27, en donde la modificación genética en HLA-A o la modificación genética en HLA-B comprende al

menos 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000101] La modalidad 29 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 24-28, en donde la modificación genética en HLA-A o la modificación genética en HLA-B comprende a una sustitución C por T o al menos una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas.

[000102] La modalidad 30 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición genética que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; o chr6:31355347-31355367; chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200;chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429.

[000103] La modalidad 31 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición genética que se une una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[000104] La modalidad 32 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-2, 5-23 y 25-31, en donde la expresión de HLA-A está reducida o eliminada por un sistema de edición genética que se une a una secuencia diana genómica de HLA-A que comprende al menos 5 nucleótidos

contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942891-29942915; chr6:29942609-29942633; chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943126-29943146; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; chr6:29943589-29943609; chr6:29944026-29944046; chr6:29934330-29934350, chr6:29943115-29943135, chr6:29943135-29943155, chr6:29943140-29943160, chr6:29943590-29943610, chr6:29943824-29943844, chr6:29943858-29943878, y chr6:29944478-29944498, chr6:29944850-29944870.

[000105] La modalidad 33 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1, 2, 5-23 y 25-32, en donde la expresión de HLA-A está reducida o eliminada por un sistema de edición genética que se une una secuencia diana genómica de HLA-A que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942891-29942915; chr6:29942609-29942633; chr6:29944266-29944290; chr6:29942889-29942913; chr6:29944471-29944495; y chr6:29944470-29944494.

[000106] La modalidad 34 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1, 2, 5-23 y 25-33, en donde la expresión de HLA-A está reducida o eliminada por un sistema de edición genética que se une a una secuencia diana genómica de HLA-A que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942891-29942915 o chr6:29942609-29942633.

[000107] La modalidad 35 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 30-34, en donde la secuencia diana genómica de HLA-A o la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000108] La modalidad 36 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 30-35, en donde la secuencia diana genómica de HLA-A o la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000109] La modalidad 37 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 30-36, en donde la secuencia diana genómica de HLA-A o la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000110] La modalidad 38 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 30-36, en donde la secuencia diana genómica de HLA-A o la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000111] La modalidad 39 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades

1-38, en donde la célula es homocigota para HLA-C.

[000112] La modalidad 40 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-39, en donde el alelo HLA-C se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-C: HLA-C*07:02; HLA-C*07:01; HLA-C*05:01; HLA-C*04:01 HLA-C*03:04; HLA-C*06:02; HLA-C*08:02; HLA-C*08:01; HLA-C*03:02; HLA-C*06:02; HLA-C*16:01; HLA-C*12:03; HLA-C*04:01; HLA-C*15:02; HLA-C*07:01; HLA-C*03:04; HLA-C*12:03; HLA-C*02:10; HLA-C*05:01; HLA-C*12:02; HLA-C*14:02; HLA-C*06:02; HLA-C*04:01; HLA-C*03:03; HLA-C*07:04; HLA-C*07:04; HLA-C*04:01; HLA-C*17:01; HLA-C*01:02; y HLA-C*02:02.

[000113] La modalidad 41 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el alelo HLA-C es HLA-C*07:02.

[000114] La modalidad 42 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el alelo HLA-C es HLA-C*07:01.

[000115] La modalidad 43 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el alelo HLA-C es HLA-C*05:01.

[000116] La modalidad 44 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el alelo HLA-C es HLA-C*04:01.

[000117] La modalidad 45 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el alelo HLA-C es HLA-C*06:02.

[000118] La modalidad 46 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 3-24 y 26-45, en donde la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-A, el alelo HLA-A se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-A: HLA-A*02:01; HLA-A*01:01; HLA-A*03:01; HLA-A*11:01; HLA-A*26:01; HLA-A*68:01; HLA-A*29:02; HLA-A*31:01; HLA-A*32:01; HLA-A*30:02; HLA-A*25:01; HLA-A*33:01; HLA-A*02:02; HLA-A*74:01; HLA-A*02:02; HLA-A*29:01; HLA-A*02:03; HLA-A*02:05; HLA-A*24:07; HLA-A*11:02; HLA-A*36:01; HLA-A*02:22; HLA-A*34:02; HLA-A*01:03; HLA-A*24:02; HLA-A*02:07; HLA-A*23:01; HLA-A*30:01; HLA-A*33:03; HLA-A*02:06; HLA-A*34:02; y HLA-A*68:02.

[000119] La modalidad 47 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 3-24 y 26-45, en donde la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-A y en donde la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C en donde se selecciona el alelo HLA-A de cualquiera de los siguientes alelos HLA-A: HLA-A*02:01; HLA-A*01:01; HLA-A*03:01; HLA-A*11:01; HLA-A*26:01; HLA-A*68:01; HLA-A*29:02; HLA-A*31:01; HLA-A*32:01; HLA-A*30:02; HLA-A*25:01; HLA-A*33:01; HLA-A*02:02; HLA-A*74:01; HLA-A*02:02; HLA-A*29:01; HLA-A*02:03; HLA-A*02:05; HLA-A*24:07; HLA-A*11:02; HLA-A*36:01; HLA-A*02:22; HLA-A*34:02; HLA-A*01:03; HLA-A*24:02;

HLA-A*02:07; HLA-A*23:01; HLA-A*30:01; HLA-A*33:03; HLA-A*02:06; HLA-A*34:02; y HLA-A*68:02; y el alelo HLA-C se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-C: HLA-C*07:02; HLA-C*07:01; HLA-C*05:01; HLA-C*04:01 HLA-C*03:04; HLA-C*06:02; HLA-C*08:02; HLA-C*08:01; HLA-C*03:02; HLA-C*16:01; HLA-C*15:02; HLA-C*03:04; HLA-C*12:03; HLA-C*02:10; HLA-C*05:01; HLA-C*12:02; HLA-C*14:02; HLA-C*04:01; HLA-C*03:03; HLA-C*07:04; HLA-C*17:01; HLA-C*01:02; y HLA-C*02:02.

[000120] La modalidad 48 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-47, en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína MHC de clase II.

[000121] La modalidad 49 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-48, en donde la célula tiene una modificación genética de un gen seleccionado de CIITA, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, RFX5, RFXB/ANK, RFXAP, CREB, NF-YA, NF-YB, y NF-YC.

[000122] La modalidad 50 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-49, en donde la célula tiene una modificación genética en el gen CIITA.

[000123] La modalidad 51 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-50, en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRAC.

[000124] La modalidad 52 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-51, en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRBC.

[000125] La modalidad 53 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-52, en donde la modificación genética comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9 o al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas, o en donde la modificación genética comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000126] La modalidad 54 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-53, en donde la modificación genética comprende al menos 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000127] La modalidad 55 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-54, en donde la modificación genética comprende un indel.

[000128] La modalidad 56 es la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-55, en donde la modificación genética comprende al menos una sustitución C por T o al menos una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas.

[000129] La modalidad 57 es una composición farmacéutica que comprende la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-56.

[000130] La modalidad 58 es una población de células que comprende la célula modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-57.

[000131] La modalidad 59 es una composición farmacéutica que comprende la población de células de la modalidad 58.

[000132] La modalidad 60 es la población de la modalidad 58 o la composición farmacéutica de la modalidad 59, en donde la población de células es al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % HLA-A negativa o HLA-B negativa medido por citometría de flujo.

[000133] La modalidad 61 es la población o composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58-60, en donde al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen de HLA-A o la modificación genética en el gen de HLA-B, medida por la secuenciación de segunda generación (NGS).

[000134] La modalidad 62 es la población o composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58-61, en donde la población de células es al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, o al menos al menos 99% CIITA negativo medido por citometría de flujo.

[000135] La modalidad 63 es la población o composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58-62, en donde la población de células es al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, o al menos al menos 99.5% negativo para proteína TCR medido por citometría de flujo.

[000136] La modalidad 64 es un método para administrar la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-63 a un sujeto que lo necesita.

[000137] La modalidad 65 es un método para administrar la célula modificada genéticamente, población de células, o composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-63 a un sujeto como una terapia de transferencia de células adoptiva (ACT).

[000138] La modalidad 66 es un método para tratar una enfermedad o trastorno que comprende administrar la célula modificada genéticamente, población de células, o composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1-63 a un sujeto que lo necesita.

[000139] La modalidad 67 es una composición que comprende un ARN guía de HLA-B, en donde el ARN guía de HLA-B comprende: i.una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91, 101-164, 167-176, 178-185; ii. al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o

24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; iii. una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; iv. una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2 o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3.

[000140] La modalidad 68 es una composición que comprende un ARN guía de HLA-B y un ARN guía de HLA-A, en donde el ARN guía de HLA-B comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91 y 101-164, 167-176, 178-185; ii. al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; iii. una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; iv. una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2 o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3, y en donde el ARN guía de HLA-A comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 576, 571, 301-570, 572-575, 577-590; o ii. al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o iii. una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o una secuencia guía al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 512-590; o iv. una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en las Tablas 4-7.

[000141] La modalidad 69 es un método para fabricar una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que

comprende: poner en contacto una célula con una composición que comprende (i) un ARN guía de HLA-B y (ii) opcionalmente un agente de unión de ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión de ADN guiado por ARN, en donde el ARN guía de HLA-B comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91, 101-164, 167-176, 178-185; ii. al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; iii. una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o iv. una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2 o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3.

[000142] La modalidad 70 es un método para reducir la expresión superficial de la proteína HLA-B en una célula humana con respecto a una célula no modificada, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende (i) un ARN guía de HLA-B y (ii) opcionalmente un agente de unión de ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión de ADN guiado por ARN, en donde el ARN guía de HLA-B comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91 y 101-164, 167-176, 178-185; ii. al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: y 101-185; iii. una secuencia guía al menos 95%, 90%, o 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o iv. una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2 o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3.

[000143] La modalidad 71 es un método para fabricar una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-C, que comprende: (a) poner en contacto una célula con una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-B y opcionalmente un agente de unión de ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente

de unión de ADN guiado por ARN, en donde el ARN guía de HLA-B comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91 y 101-164, 167-176, 178-185; o ii. al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o iii. una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o iv. una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2 o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; y (b) poner en contacto una célula con una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-A y opcionalmente un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en donde el ARN guía de HLA-A comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 576, 571, 301-570, 572-575, 577-590; o ii. al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o iii. una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 512-590; o iv. una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tablas 4-7.

[000144] La modalidad 72 es un método para reducir la expresión superficial de la proteína HLA-A y la proteína HLA-B en una célula humana con respecto a una célula no modificada, que comprende (a) poner en contacto una célula con una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-B y opcionalmente un agente de unión de ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión de ADN guiado por ARN, en donde el ARN guía de HLA-B comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91 y 101-164, 167-176, 178-185; ii. al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: y 101-185; iii. una secuencia guía al menos 95%, 90%, o 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70%

idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; iv. una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2 o 3; o v. una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2 o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; y (b) poner en contacto una célula con una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-A y opcionalmente un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, en donde el ARN guía de HLA-A comprende: i. una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 576, 571, 301-570, 572-575, 577-590; o ii. al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o iii. una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o iv. una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tablas 4-7.

[000145] La modalidad 73 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-72, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es SpyCas9, y el ARN guía de HLA-B comprende: (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 13, 74, 1-12, 14-73, 75-91; o (ii) una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o (iii) una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o (iv) una secuencia guía que se une a un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 2; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2; o (vi) una secuencia guía al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91.

[000146] La modalidad 74 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-72, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es NmeCas9, y el ARN guía de HLA-B comprende: (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 177, 101-164, 167-176 y 178-185; o (ii) una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19, 20,

21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185.

[000147] La modalidad 75 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-72, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es NmeCas9, y el ARN guía de HLA-B comprende: (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 163, 164, 169 y 177; o (ii) una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 163, 164 y 177; o (iii) una secuencia guía al menos 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 165, 166, 163, 164 y 177.

[000148] La modalidad 76 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-75, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación.

[000149] La modalidad 77 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-76, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, en donde la al menos una modificación incluye un nucleótido modificado con 2’-O-metil (2’-O-Me).

[000150] La modalidad 78 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-77, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

[000151] La modalidad 79 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-78, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende un nucleótido modificado con 2’-fluoro (2’-F).

[000152] La modalidad 80 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-79, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende una modificación en uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5’ del ARN guía.

[000153] La modalidad 81 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-80, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende una modificación en uno o más de los últimos cinco nucleótidos en el extremo 3’ del ARN

guía.

[000154] La modalidad 82 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-81, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende un enlace PS entre los primeros cuatro nucleótidos del ARN guía.

[000155] La modalidad 83 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-82, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende un enlace PS entre los últimos cuatro nucleótidos del ARN guía.

[000156] La modalidad 84 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-83, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende un nucleótido modificado con 2'-O-Me en los primeros tres nucleótidos en el extremo 5' del ARN guía.

[000157] La modalidad 85 es la composición o método de cualquiera de las modalidades 67-84, en donde el ARN guía de HLA-B o el ARN guía de HLA-A comprende al menos una modificación, que comprende un nucleótido modificado con 2'-O-Me en los últimos tres nucleótidos en el extremo 3' del ARN guía.

[000158] La modalidad 86 es el método de cualquiera de las modalidades 67-85, que comprende además reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína MHC de clase II en la célula con respecto a una célula no modificada, por ejemplo, poniendo en contacto la célula con un sistema de edición de genes dirigido a un gen. seleccionado de CIITA, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, RFX5, RFXB/ANK, RFXAP, CREB, NF-YA, NF-YB y NF-YC.

[000159] La modalidad 87 es el método de cualquiera de las modalidades 67-86, que comprende además poner en contacto la célula con un ARN guía de CIITA.

[000160] La modalidad 88 es el método de cualquiera de las modalidades 67-87, que comprende además reducir o eliminar la expresión superficial de una proteína TCR en la célula con respecto a una célula no modificada.

[000161] La modalidad 89 es el método de cualquiera de las modalidades 67-88, que comprende además poner en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno.

[000162] La modalidad 90 es el método de cualquiera de las modalidades 89, que comprende además poner en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno.

[000163] La modalidad 91 es el método de la modalidad 89, que comprende además poner en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula.

[000164] La modalidad 92 es el método de la modalidad 89, que comprende además poner en

contacto la célula con un inhibidor de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNAPKi).

[000165] La modalidad 93 es el método de la modalidad 92, en donde el DNAPKi es el Compuesto 1.

[000166] La modalidad 94 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-93, en donde la célula es una célula alogénica.

[000167] La modalidad 95 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula primaria.

[000168] La modalidad 96 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula T CD4+.

[000169] La modalidad 97 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula T CD8+.

[000170] La modalidad 98 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula T de memoria.

[000171] La modalidad 99 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula B.

[000172] La modalidad 100 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula B plasmática.

[000173] La modalidad 101 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula B de memoria.

[000174] La modalidad 102 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es un linfocito citolítico natural (NK).

[000175] La modalidad 103 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es un macrófago.

[000176] La modalidad 104 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre.

[000177] La modalidad 105 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre pluripotente (PSC).

[000178] La modalidad 106 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre hematopoyética (HSC).

[000179] La modalidad 107 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre pluripotente inducida (iPSC).

[000180] La modalidad 108 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre mesenquimatosa (MSC).

[000181] La modalidad 109 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre neuronal (NSC).

[000182] La modalidad 110 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula madre límbica (LSC).

[000183] La modalidad 111 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula progenitora, por ejemplo, una célula progenitora endotelial o una célula progenitora neuronal.

[000184] La modalidad 112 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula primaria específica de tejido.

[000185] La modalidad 113 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula se elige de: condrocito, miocito y queratinocito.

[000186] La modalidad 114 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula activada.

[000187] La modalidad 115 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-94, en donde la célula es una célula no activada.

[000188] La modalidad 116 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

[000189] La modalidad 117 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-116, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es un anticuerpo IgG de longitud completa.

[000190] La modalidad 118 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-116, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es un anticuerpo de cadena simple.

[000191] La modalidad 119 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-118, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es un anticuerpo neutralizante.

[000192] La modalidad 120 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es una enzima.

[000193] La modalidad 121 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es una citocina.

[000194] La modalidad 122 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-121, que comprende un ácido

nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado es una proteína de fusión.

[000195] La modalidad 123 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-122, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula o que pone en contacto la célula con dicho ácido nucleico exógeno, en donde el polipéptido secretado comprende un receptor soluble.

[000196] La modalidad 124 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un receptor de células T (TCR).

[000197] La modalidad 125 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un TCR modificado genéticamente.

[000198] La modalidad 126 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un WT1 TCR.

[000199] La modalidad 127 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un CAR.

[000200] La modalidad 128 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-115, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un CAR universal.

[000201] La modalidad 129 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-127, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un anti-CD30 CAR.

[000202] La modalidad 130 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-129, que comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento o pone en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento, en donde el receptor de direccionamiento es un ligando que induce proliferación (APRIL).

[000203] La modalidad 131 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-129, en donde la célula se modifica con un sistema de edición de genes.

[000204] La modalidad 132 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 131, en donde el sistema de edición de genes comprende una nucleasa efectora similar a un activador de la transcripción (TALEN).

[000205] La modalidad 133 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 131, en donde el sistema de edición de genes comprende una nucleasa de dedos de zinc.

[000206] La modalidad 134 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 131, en donde el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000207] La modalidad 135 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-134, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico comprende una proteína Cas9.

[000208] La modalidad 136 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cas9 de S. pyogenes.

[000209] La modalidad 137 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido

nucleico es Cas9 de N. meningitidis, opcionalmente Nme2Cas9.

[000210] La modalidad 138 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cas9 de S. thermophilus.

[000211] La modalidad 139 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cas9 de S. aureus.

[000212] La modalidad 140 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cpf1 de F. novicida.

[000213] La modalidad 141 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cpf1 de Acidaminococcus sp.

[000214] La modalidad 142 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cpf1 de bacteria Lachnospiraceae ND2006.

[000215] La modalidad 143 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es Cas12a.

[000216] La modalidad 144 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es CasX.

[000217] La modalidad 145 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es nucleasa Mad7.

[000218] La modalidad 146 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es una nucleasa ARCUS.

[000219] La modalidad 147 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es un editor de bases A a G.

[000220] La modalidad 148 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico es un editor de bases C a T.

[000221] La modalidad 149 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-135, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN o el agente de unión a ADN guiado por ARN codificado por el ácido nucleico comprende una citidina desaminasa y una nickasa guiada por ARN.

[000222] La modalidad 150 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-149, en donde la célula se modifica mediante un sistema de edición de bases que comprende un editor de bases C a T o un editor de bases A a G.

[000223] La modalidad 151 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las realizaciones inmediatamente anteriores, en donde el sistema de edición de bases comprende un polipéptido que comprende una citidina desaminasa y una nickasa guiada por ARN, o un ácido nucleico que codifica el polipéptido.

[000224] La modalidad 152 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 149 o 151, en donde la citidina desaminasa comprende desaminasa APOBEC3A (A3A).

[000225] La modalidad 153 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 151, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 100 % idéntica a SEQ ID NO: 811 o 976.

[000226] La modalidad 154 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 151, en donde el ácido nucleico que codifica el

polipéptido comprende una secuencia que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 100 % idéntica a SEQ ID NO: 804 o SEQ ID NO: 822.

[000227] La modalidad 155 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 148-154, en donde el sistema de edición de bases comprende además un inhibidor de uracilo glicosilasa (UGI) en un polipéptido diferente del polipéptido comprende un citidina desaminasa y una nickasa guiada por ARN.

[000228] La modalidad 156 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 148-152, en donde el polipéptido que comprende la citidina desaminasa y la nickasa guiada por ARN comprende además un inhibidor de uracilo glicosilasa (UGI).

[000229] La modalidad 157 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de la modalidad 156, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 100 % idéntica a cualquiera de SEQ ID NO: 977, 978, 979, y 980.

[000230] La modalidad 158 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-157, en donde el ARN guía de HLA-A o el ARN guía de HLA-B se proporciona a la célula en un vector.

[000231] La modalidad 159 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-158, en donde el agente de unión a ADN guiado por ARN se proporciona a la célula en un vector, opcionalmente en el mismo vector como el ARN guía de HLA-A o el ARN guía de HLA-B.

[000232] La modalidad 160 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 87-159, en donde el ácido nucleico exógeno se proporciona a la célula en un vector.

[000233] La modalidad 161 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 158-160, en donde el vector es un vector viral.

[000234] La modalidad 162 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 158-160, en donde el vector es un vector no viral.

[000235] La modalidad 163 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 158-160, en donde el vector es un vector lentiviral.

[000236] La modalidad 164 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 158-160, en donde el vector es un vector retroviral.

[000237] La modalidad 165 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 158-160, en donde el vector es un AAV.

[000238] La modalidad 166 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-165, en donde el ARN guía se proporciona a la célula en una nanopartícula lipídica (LNP)

[000239] La modalidad 167 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-166, en donde el ARN guía se proporciona a la célula en una misma nanopartícula lipídica (LNP) como un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000240] La modalidad 168 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 87-167, en donde el ácido nucleico exógeno se proporciona a la célula en una nanopartícula lipídica (LNP).

[000241] La modalidad 169 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 87-168, en donde el ácido nucleico exógeno se integra al genoma de la célula.

[000242] La modalidad 170 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 87-169, en donde el ácido nucleico exógeno se integra al genoma de la célula mediante recombinación homóloga (HR).

[000243] La modalidad 171 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 87-170, en donde el ácido nucleico exógeno se integra en un locus seguro en el genoma de la célula.

[000244] La modalidad 172 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 87-171, en donde el ácido nucleico exógeno se integra en el gen de la célula mediante unión de extremos no homóloga (NHEJ).

[000245] La modalidad 173 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica, composición o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 3, 13, 18, 32, 36, 39, 48-56, 58, 64-71, 73-74, 80-82, 86 y 88-91.

[000246] La modalidad 174 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 3, 13, 36, 39, 49-56, 64-71, 74, 80-82, 88, y 90-91.

[000247] La modalidad 175 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 13, 39, 49, 52, 65, 74, 82, y 91.

[000248] La modalidad 176 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 3, 39, y 49-52.

[000249] La modalidad 177 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 3, 36, 39, 49, 50, 51, y 52.

[000250] La modalidad 178 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 39, 49, y 52.

[000251] La modalidad 179 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 49, 52-54, 55, 56, 64, 65, 67-71, 73-74, 80-82, y 90.

[000252] La modalidad 180 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 49, 51, 74, 81, y 82.

[000253] La modalidad 181 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica, composición o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 103, 106, 107, 114, 117, 118, 125-129, 137, 138, 141, 143, 144, 145, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 179, y 180.

[000254] La modalidad 182 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 65 y 74.

[000255] La modalidad 183 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 49, 52-54, 56, 64-65, 67-71, 73-

74, 80-82, 88, y 90-91.

[000256] La modalidad 184 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 74, 82, y 91.

[000257] La modalidad 185 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 3, 13, 18, 32, 36, 39, 48-56, 58, 64-71, 73-74, 80-82, 86, y 88-90.

[000258] La modalidad 186 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 3.

[000259] La modalidad 187 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 13.

[000260] La modalidad 188 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 18.

[000261] La modalidad 189 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 32.

[000262] La modalidad 190 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 36.

[000263] La modalidad 191 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 39.

[000264] La modalidad 192 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 48.

[000265] La modalidad 193 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 49.

[000266] La modalidad 194 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 50.

[000267] La modalidad 195 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 51.

[000268] La modalidad 196 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 52.

[000269] La modalidad 197 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 53.

[000270] La modalidad 198 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 54.

[000271] La modalidad 199 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 55.

[000272] La modalidad 200 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 56.

[000273] La modalidad 201 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 58.

[000274] La modalidad 202 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 64.

[000275] La modalidad 203 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 65.

[000276] La modalidad 204 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 66.

[000277] La modalidad 205 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 67.

[000278] La modalidad 206 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 68.

[000279] La modalidad 207 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 69.

[000280] La modalidad 208 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 70.

[000281] La modalidad 209 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 71.

[000282] La modalidad 210 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 73.

[000283] La modalidad 211 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 74.

[000284] La modalidad 212 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 80.

[000285] La modalidad 213 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 81.

[000286] La modalidad 214 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 82.

[000287] La modalidad 215 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 86.

[000288] La modalidad 216 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 88.

[000289] La modalidad 217 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 89.

[000290] La modalidad 218 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 90.

[000291] La modalidad 219 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 91.

[000292] La modalidad 220 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 103, 106, 107, 114, 117, 118, 125-129, 133, 137, 138, 141, 143, 144, 145, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 179, y 180.

[000293] La modalidad 221 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 103, 106, 117, 118, 125-128, 133, 137-138, 141, 143-144, 159, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 173, 177, 178, y 180.

[000294] La modalidad 222 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 106, 114, 117-118, 125-128, 133, 137-138, 141, 143-144, 159, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 173, 177, 178, y 180.

[000295] La modalidad 223 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-181172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 117-118, 125-128, 137-138, 144, 159, 163, 164, 165, 166, 169, 177, 178, y 180.

[000296] La modalidad 224 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 117, 127, 137-138, 163, 164, 165, 166, 169, y 177.

[000297] La modalidad 225 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101, 103, 106, 107, 117, 125-129, 137, 138, 141, 143, 144, 145, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 179, y 180.

[000298] La modalidad 226 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 163-166, 169, y 177.

[000299] La modalidad 227 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 101.

[000300] La modalidad 228 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 103.

[000301] La modalidad 229 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 106.

[000302] La modalidad 230 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 107.

[000303] La modalidad 231 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 117.

[000304] La modalidad 232 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 125.

[000305] La modalidad 233 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 126.

[000306] La modalidad 234 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 127.

[000307] La modalidad 235 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 128.

[000308] La modalidad 236 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 129.

[000309] La modalidad 237 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 137.

[000310] La modalidad 238 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 138.

[000311] La modalidad 239 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 141.

[000312] La modalidad 240 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 143.

[000313] La modalidad 241 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 144.

[000314] La modalidad 242 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 145.

[000315] La modalidad 243 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 159.

[000316] La modalidad 244 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 160.

[000317] La modalidad 245 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 163.

[000318] La modalidad 246 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 164.

[000319] La modalidad 247 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 165.

[000320] La modalidad 248 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 166.

[000321] La modalidad 249 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 169.

[000322] La modalidad 250 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 171.

[000323] La modalidad 251 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 172.

[000324] La modalidad 252 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 173.

[000325] La modalidad 253 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 176.

[000326] La modalidad 254 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 177.

[000327] La modalidad 255 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 178.

[000328] La modalidad 256 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 179.

[000329] La modalidad 257 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 180.

[000330] La modalidad 258 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 2186-2191.

[000331] La modalidad 259 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 2186.

[000332] La modalidad 260 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 2187.

[000333] La modalidad 261 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 2188.

[000334] La modalidad 262 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 2189.

[000335] La modalidad 263 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 2190.

[000336] La modalidad 264 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-172, en donde el ARN guía de HLA-B comprende SEQ ID NO: 2191.

[000337] La modalidad 265 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 313 o 314.

[000338] La modalidad 266 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 314.

[000339] La modalidad 267 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 315.

[000340] La modalidad 268 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 316.

[000341] La modalidad 269 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 317.

[000342] La modalidad 270 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 318.

[000343] La modalidad 271 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 326.

[000344] La modalidad 272 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 337.

[000345] La modalidad 273 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 338.

[000346] La modalidad 274 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 339.

[000347] La modalidad 275 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 341.

[000348] La modalidad 276 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 343.

[000349] La modalidad 277 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 345.

[000350] La modalidad 278 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-264, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 362.

[000351] La modalidad 279 es la célula modificada genéticamente, población de células,

composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-257, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 576.

[000352] La modalidad 280 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 67-257, en donde el ARN guía de HLA-A comprende SEQ ID NO: 571.

[000353] La modalidad 281 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-280, para usar para expresar un TCR con especificidad hacia un polipéptido expresado por células cancerosas.

[000354] La modalidad 282 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-281, para usar en la administración a un sujeto como una terapia de transferencia celular adoptiva (ACT).

[000355] La modalidad 283 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-282, para usar en el tratamiento de un sujeto con cáncer.

[000356] La modalidad 284 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-283, para usar en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad infecciosa.

[000357] La modalidad 285 es la célula modificada genéticamente, población de células, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-284, para usar en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad autoinmunitaria.

[000358] La modalidad 286 es un banco de células que comprende: (a) las células modificadas genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-56, 73-75, 94-285, o las células modificadas genéticamente producidas mediante el método de cualquiera de las modalidades 69-285; y (b) un catálogo que comprende información que documenta los alelos HLA-A y HLA-C de las células de donante en el banco de células.

[000359] La modalidad 287 es el banco de células de la modalidad 286, en donde el banco de células comprende al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35 o 40 células de donante que tienen una combinación única de alelos HLA-A y HLA-C en comparación con otras células de donante en el banco de células.

[000360] La modalidad 288 es un método de administración de una célula modificada genéticamente a un sujeto receptor que lo necesita, donde el método comprende: (a) determinar los alelos HLA-A y HLA-C del sujeto receptor; (b) seleccionar una célula o población celular modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-56, 58, 60-63, 73-75, 94-285, o una célula o

población celular modificada genéticamente producida por el método de cualquiera de las modalidades 69-285, en donde la célula modificada genéticamente comprende al menos uno de los mismos alelos HLA-A o HLA-C como el sujeto receptor; (c) administrar la célula seleccionada modificada genéticamente al sujeto receptor.

[000361] La modalidad 289 es el método de la modalidad 288, en donde el sujeto tiene los alelos HLA-A y HLA-C de la célula modificada genéticamente.

[000362] La modalidad 290 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-285, para usar en la administración a un sujeto parcialmente compatible para una terapia de transferencia celular adoptiva (ACT), en donde el sujeto parcialmente compatible tiene los alelos HLA-A y HLA-C de la célula o población celular modificada genéticamente.

[000363] La modalidad 291 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 64-290, en donde la célula o población celular modificada genéticamente comprende los alelos HLA-A y HLA-C compartidos con el sujeto.

[000364] La modalidad 292 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 64-290, en donde los alelos HLA-A y HLA-C de la célula o población celular modificada genéticamente consiste en alelos que son compatibles con uno o más alelos HLA-A y HLA-C del sujeto.

[000365] La modalidad 293 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades anteriores 64-290, en donde los alelos HLA-C de la célula o población celular modificada genéticamente consiste en alelos que son compatibles con uno o ambos alelos HLA-C del sujeto.

[000366] La modalidad 294 es un banco de células que comprende: (a) las células modificadas genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-56, 73-75, 94-285, o las células modificadas genéticamente producidas mediante el método de cualquiera de las modalidades 69-285; y (b) un catálogo que comprende información que documenta los alelos HLA-C de las células de donante en el banco de células.

[000367] La modalidad 295 es un método de administración de una célula modificada genéticamente a un sujeto receptor que lo necesita, donde el método comprende: (a) determinar los alelos HLA-C del sujeto receptor; (b) seleccionar una célula o población celular modificada genéticamente de cualquiera de las modalidades 1-56, 58, 60-63, 73-75, 94-285, o una célula o población celular modificada genéticamente producida por el método de cualquiera de las modalidades

69-285, en donde la célula modificada genéticamente es homocigota para uno de los alelos HLA-C del sujeto receptor; (c) administrar la célula seleccionada modificada genéticamente al sujeto receptor.

[000368] La modalidad 296 es el método de la modalidad 295, en donde el sujeto es homocigoto o heterocigoto para el alelo HLA-C de la célula modificada genéticamente.

[000369] La modalidad 297 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 1-285, para usar en la administración a un sujeto parcialmente compatible para una terapia de transferencia celular adoptiva (ACT), en donde el sujeto parcialmente compatible tiene es homocigoto o heterocigoto par el alelo HLA-C de la célula o población celular modificada genéticamente.

[000370] La modalidad 298 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 64-297, en donde la célula o población celular modificada genéticamente comprende alelos HLA-C compartidos con el sujeto.

[000371] La modalidad 299 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades anteriores 64-298, en donde los alelos HLA-C de la célula o población celular modificada genéticamente consiste en alelos que son compatibles con uno o más alelos HLA-C del sujeto.

[000372] La modalidad 300 es la célula modificada genéticamente, población, composición, composición farmacéutica o método de cualquiera de las modalidades 64-299, en donde los alelos HLA-C de la célula o población celular modificada genéticamente consiste en alelos que son compatibles con uno o ambos alelos HLA-C del sujeto.

A. Definiciones

[000373] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en este documento tienen los siguientes significados.

[000374] El término "o combinaciones de estos", tal como se utiliza en este documento, se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los términos enumerados que preceden al término. Por ejemplo, “A, B, C o combinaciones de estos” pretende incluir al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC o ABC, y si el orden es importante en un contexto particular, también BA, CA, CB, ACB, CBA, BCA, BAC o CAB. Siguiendo con este ejemplo, se incluyen expresamente combinaciones que contienen repeticiones de uno o más elementos o términos, tales como BB, AAA, AAB, BBC, CBBA, CABA, etc. El experto entenderá que normalmente no hay límite en el número de elementos o términos en cualquier combinación, a menos que se desprenda lo contrario del contexto.

[000375] Como se usa en este documento, el término "kit" se refiere a un conjunto empaquetado de componentes relacionados, tales como uno o más polinucleótidos o composiciones y uno o más

materiales relacionados, tales como dispositivos de administración (por ejemplo, jeringas), disolventes, soluciones, amortiguadores, instrucciones o desecantes.

[000376] Una célula "alogénica", como se usa en este documento, se refiere a una célula que se origina de un sujeto donante de la misma especie que un sujeto receptor, en donde el sujeto donante y el sujeto receptor tienen disimilitud genética, por *ejemplo,* genes en uno o más loci que no son idénticos. Por lo tanto, *por ejemplo,* una célula es alogénica con respecto al sujeto al que se le administra la célula. Tal como se utiliza en este documento, una célula que se extrae o se aísla de un donante, que no se reintroducirá en el donante original, se considera una célula alogénica.

[000377] Una célula "autóloga", como se utiliza en este documento, se refiere a una célula derivada del mismo sujeto al que posteriormente se le reintroducirá el material. Así, por ejemplo, una célula se considera autóloga si se extrae de un sujeto y luego se reintroduce en el mismo sujeto.

[000378] "β2M" o "B2M", como se usa en este documento, se refiere a una secuencia de ácido nucleico o secuencia de proteínas de "β-2 microglobulina"; el gen humano tiene el número de acceso NC_000015 (rango 44711492..44718877), referencia GRCh38.p13. La proteína B2M está asociada con moléculas de MHC de clase I como un heterodímero en la superficie de las células nucleadas y es necesaria para la expresión de la proteína MHC de clase I.

[000379] "*CIITA*" o "CIITA" o "C2TA", como se usa en este documento, se refiere a una secuencia de ácido nucleico o secuencia de proteínas de "transactivador del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II"; el gen humano tiene el número de acceso NC_000016.10 (rango 10866208..10941562), referencia GRCh38.p13. La proteína CIITA en el núcleo actúa como un regulador positivo de la transcripción del gen MHC de clase II y es necesaria para la expresión de la proteína MHC de clase II.

[000380] Como se usa en este documento, "MHC" o "molécula o moléculas de MHC" o "proteína MHC" o "complejo o complejos MHC", se refiere a una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (o plural), e incluye, por ejemplo, moléculas de MHC de clase I y MHC de clase II. En los seres humanos, las moléculas de MHC se denominan complejos de "antígeno leucocitario humano" o "moléculas HLA" o "proteína HLA". El uso de los términos "MHC" y "HLA" no pretende ser limitante; tal como se usa en este documento, el término "MHC" puede usarse para referirse a moléculas de MHC humanas, es decir, moléculas de HLA. Por lo tanto, los términos "MHC" y "HLA" se utilizan indistintamente en este documento.

[000381] El término "HLA-A", como se usa en este documento en el contexto de la proteína HLA-A, se refiere a la molécula de proteína MHC de clase I, que es un heterodímero que consiste en una cadena pesada (codificada por el gen HLA-A) y una cadena ligera (es decir, microglobulina beta-2). El término "HLA-A" o "gen HLA-A", como se usa en este documento en el contexto de ácidos nucleicos, se

refiere al gen que codifica la cadena pesada de la molécula de proteína HLA-A. El gen HLA-A también se conoce como “histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa A”; el gen humano tiene el número de acceso NC_000006.12 (29942532..29945870). Se sabe que el gen HLA-A tiene miles de versiones genotípicas diferentes del gen HLA-A en toda la población (y un individuo puede recibir dos alelos diferentes del gen HLA-A). Se puede acceder a una base de datos pública para los alelos HLA-A, incluida la información de secuencia, en IPD-IMGT/HLA: www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/. Todos los alelos de HLA-A están comprendidos por los términos "HLA-A" y "gen HLA-A".

[000382] El término "HLA-B", como se usa en este documento en el contexto de la proteína HLA-B, se refiere a la molécula de proteína MHC de clase I, que es un heterodímero que consiste en una cadena pesada (codificada por el gen HLA-B) y una cadena ligera (es decir, microglobulina beta-2). "HLA-B", como se usa en este documento en el contexto de ácidos nucleicos se refiere al gen que codifica la cadena pesada de la molécula de proteína HLA-B. El HLA-B también se conoce como “histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa B”; el gen humano tiene el número de acceso NC_000006.12 (31353875..31357179). Se sabe que el gen HLA-B tiene miles de versiones genotípicas diferentes del gen HLA-B en toda la población (y un individuo puede recibir dos alelos diferentes del gen HLA-A). Se puede acceder a una base de datos pública para los alelos HLA-B, incluida la información de secuencia, en IPD-IMGT/HLA: www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/. Todos los alelos de HLA-B están comprendidos por los términos "HLA-B" y "gen HLA-B".

[000383] "HLA-C", como se usa en este documento en el contexto de ácidos nucleicos se refiere al gen que codifica la cadena pesada de la molécula de proteína HLA-C. El HLA-C también se conoce como “histocompatibilidad HLA de clase I, cadena alfa C”; el gen humano tiene el número de acceso NC_000006.12 (31268749..31272092).

[000384] Como se usa en este documento, el término "dentro de las coordenadas genómicas" incluye los límites del rango de coordenadas genómicas dado. Por ejemplo, si se proporciona chr6:29942854- chr6:29942913, se abarcan las coordenadas chr6:29942854-chr6:29942913. A lo largo de esta solicitud, las coordenadas genómicas a las que se hace referencia se basan en anotaciones genómicas en el conjunto GRCh38 (también conocido como hg38) del genoma humano del Genome Reference Consortium, disponible en el sitio web del National Center for Biotechnology Information. Las herramientas y métodos para convertir coordenadas genómicas entre un ensamblaje y otro se conocen en la técnica y pueden usarse para convertir las coordenadas genómicas proporcionadas en este documento en las coordenadas correspondientes en otro ensamblaje del genoma humano, incluida la conversión a un ensamblaje anterior generado por la misma institución o utilizando el mismo algoritmo (por ejemplo, de GRCh38 a GRCh37), y conversión de un ensamblaje generado por una institución o

algoritmo diferente (por ejemplo, de GRCh38 a NCBI33, generado por el International Human Genome Sequencing Consortium). Los métodos y herramientas disponibles conocidos en la técnica incluyen, entre otros, NCBI Genome Remapping Service, disponible en el sitio web del National Center for Biotechnology Information, UCSC LiftOver, disponible en el sitio web de UCSC Genome Brower, y Assembly Converter, disponible en el sitio web Ensembl.org.

[000385] Como se usa en este documento, el término "homocigoto" se refiere a tener dos alelos idénticos de un gen en particular.

[000386] Como se usa en este documento, un "alelo" de HLA puede referirse a un gen llamado HLA-A, HLA-B o HLA-C en donde los primeros cuatro dígitos (o los dos primeros conjuntos de dígitos separados por dos puntos, por ejemplo, HLA-A****02:101:***01:02N donde los dos primeros conjuntos de dígitos están en negrita y cursiva) del nombre que sigue a “HLA-A”, HLA-B” o “HLA-C” están especificados. Como se conoce en la técnica, los primeros cuatro dígitos (o los dos primeros conjuntos de dígitos separados por dos puntos) especifican la proteína del alelo. Por ejemplo, HLA-A*02:01 y HLA-A*01:02 son alelos HLA-A distintos. Existen otros genotipos de cada alelo, como, por ejemplo, HLA-A*02:01:02:01. Otros genotipos de un alelo determinado se consideran alelos idénticos, por ejemplo, HLA-A*02:01:02:01 y HLA-A*02:01 son alelos idénticos. Por lo tanto, los alelos HLA son homocigotos cuando los alelos son idénticos (es decir, cuando los alelos tienen los mismos primeros cuatro dígitos o los mismos dos primeros conjuntos de dígitos separados por dos puntos).

[000387] "Compatibilidad" o "compatible" se refiere a alelos compartidos entre el donante y el receptor, por ejemplo, alelos idénticos.

[000388] “Polinucleótido” y “ácido nucleico” se utilizan en este documento para hacer referencia a un compuesto multimérico que comprende nucleósidos o análogos de nucleósidos que tienen bases heterocíclicas nitrogenadas o análogos de bases unidos entre sí a lo largo de una cadena principal, incluyendo ARN, ADN, ARN-ADN mixto y polímeros convencionales que son análogos de estos. Una “cadena principal” de ácido nucleico puede estar formada por una variedad de enlaces, incluidos uno o más enlaces azúcar-fosfodiéster, enlaces péptido-ácido nucleico (“ácidos nucleicos peptídicos” o PNA; PCT núm. WO 95/32305), enlaces fosforotioato, enlaces metilfosfonato o combinaciones de estos. Los restos de azúcar de un ácido nucleico pueden ser ribosa, desoxirribosa o compuestos similares con sustituciones, por ejemplo, sustituciones 2' metoxi o 2' haluro. Las bases nitrogenadas pueden ser bases convencionales (A, G, C, T, U), análogos de estas (por ejemplo, uridinas modificadas tales como 5-metoxiuridina, pseudouridina o N1-metilpseudouridina, u otras); inosina; derivados de purinas o pirimidinas (por ejemplo, N^4-metil desoxiguanosina, deazapurinas o azapurinas, deazapiridinas o azapirimidinas, bases de pirimidina con grupos sustituyentes en la posición 5 o 6 (por ejemplo, 5-

metilcitosina), bases de purina con un sustituyente en las posiciones 2, 6 u 8, 2-amino-6-metilaminopurina, O^6-metilguanina, 4-tio-pirimidinas, 4-amino-pirimidinas, 4-dimetilhidracina-pirimidinas y O^4-alquil-pirimidinas; patente estadounidense núm. 5,378,825 y PCT núm. WO 93/13121). Para un análisis general, véase *The Biochemistry of the Nucleic Acids* 5-36, Adams et al., ed., 11ª ed., 1992). Los ácidos nucleicos pueden incluir uno o más residuos "abásicos" donde la cadena principal incluye una base nitrogenada para la o las posiciones del polímero (patente estadounidense núm. 5,585,481). Un ácido nucleico puede comprender sólo azúcares, bases y enlaces de ARN o ADN convencionales, o pueden incluir componentes y sustituciones convencionales (por ejemplo, bases convencionales con enlaces 2' metoxi, o polímeros que contienen tanto bases convencionales como uno o más análogos de bases). El ácido nucleico incluye el "ácido nucleico bloqueado" (LNA), un análogo que contiene uno o más monómeros de nucleótidos de LNA con una unidad de furanosa bicíclica bloqueada en una conformación de ARN que imita el azúcar, que mejora la afinidad de hibridación hacia secuencias complementarias de ARN y ADN (Vester y Wengel, 2004, *Biochemistry* 43(42):13233-41). El ARN y el ADN tienen diferentes restos de azúcar y pueden diferir por la presencia de uracilo o análogos de este en el ARN y timina o análogos de esta en el ADN.

[000389] "ARN guía", "gARN" y simplemente "guía" se utilizan en este documento indistintamente para referirse a, por ejemplo, la guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a un ADN diana y puede ser un ARN guía único, o la combinación de un crARN y un trARN (también conocido como tracrARN). Los gARN ilustrativos incluyen ARN guía de nucleasa Cas de clase II, en formas modificadas o no modificadas. El crARN y trARN pueden asociarse como una única molécula de ARN (ARN guía única, sgARN) o en dos moléculas de ARN separadas (ARN guía dual, dgARN). "ARN guía" o "gARN" se refiere a cada tipo. El trARN puede ser una secuencia natural o una secuencia de trARN con modificaciones o variaciones en comparación con secuencias naturales.

[000390] Como se utiliza en este documento, una "secuencia guía" hace referencia a una secuencia dentro de un ARN guía que es complementaria a una secuencia diana y funciona para dirigir un ARN guía a una secuencia diana para su unión o modificación (por ejemplo, escisión) mediante un agente de unión a ADN guiado por ARN. Una "secuencia guía" también puede denominarse "secuencia diana" o "secuencia espaciadora". Una secuencia guía puede tener una longitud de 20 nucleótidos, por ejemplo, en el caso de Streptococcus pyogenes (es decir, Spy Cas9 (SpCas9)) y homólogos/ortólogos de Cas9 relacionados. También se pueden usar secuencias más cortas o más largas como guías, por ejemplo, de 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24 o 25 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, en algunas modalidades, la secuencia guía está en un gen o en un cromosoma y es complementaria a la secuencia guía. En algunas modalidades, el grado de complementariedad o identidad entre una secuencia guía y

su correspondiente secuencia diana puede ser aproximadamente 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%. En algunas modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden ser 100 % complementarias o idénticas. En otras modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden contener al menos una disparidad. Por ejemplo, la secuencia guía y la secuencia diana pueden contener 1, 2, 3 o 4 disparidades, donde la longitud total de la secuencia diana es al menos 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden contener 1-4 disparidades donde la secuencia guía comprende al menos 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos. En algunas modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden contener 1, 2, 3 o 4 disparidades donde la secuencia guía comprende al menos 20 nucleótidos.

[000391] Por consiguiente, en el caso de Neisseria meningitides (es decir, Nme Cas9 (NmeCas9)) y homólogos/ortólogos de Cas9 relacionados, una secuencia guía puede tener 19, 20, 21, preferiblemente 22, 23 o 24 nucleótidos de longitud, o puede tener 20-25 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, en algunas modalidades, la secuencia guía está en un gen o en un cromosoma y es complementaria a la secuencia guía. En algunas modalidades, el grado de complementariedad o identidad entre una secuencia guía y su correspondiente secuencia diana es de al menos 80%, 85%, preferiblemente 90% o 95%. En algunas modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden ser 100 % complementarias o idénticas. En otras modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden contener al menos una disparidad, es decir, un nucleótido que no es idéntico o no es complementario, dependiendo de la secuencia de referencia. Por ejemplo, la secuencia guía y la secuencia diana pueden contener 1-2, preferiblemente no más de 1 disparidad, donde la longitud total de la secuencia diana es 19, 20, 21, 22, preferiblemente 23 o 24 nucleótidos, o más. En algunas modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden contener 1-2 disparidades donde la secuencia guía comprende al menos 24 nucleótidos, o más. En algunas modalidades, la secuencia guía y la región diana pueden contener 1-2 disparidades donde la secuencia guía comprende 24 nucleótidos. Es decir, la secuencia guía y la región diana pueden formar una región dúplex que tiene al menos 2X pares de bases, o más. En determinadas modalidades, la región dúplex puede incluir 1-2 disparidades de modo que la cadena guía y la secuencia diana no sean completamente complementarias. Las posiciones de disparidad se conocen en la técnica tal como se proporcionan, por ejemplo, en las disparidades distales de PAM que tienden a ser mejor tolerados que en las proximales de PAM. En la técnica se conocen tolerancias de disparidad en otras posiciones (ver, por ejemplo, Edraki et al., 2019. Mol. Cell, 73:1-13).

[000392] Las secuencias diana para los agentes de unión a ADN guiados por ARN incluyen las cadenas positivas y negativas del ADN genómico (es decir, la secuencia dada y el complemento inverso de la secuencia), ya que un sustrato de ácido nucleico para un agente de unión a ADN guiado por ARN

es un ácido nucleico bicatenario. Por consiguiente, cuando se dice que una secuencia guía es “complementaria a una secuencia diana”, debe entenderse que la secuencia guía puede dirigir un ARN guía para que se una al complemento inverso de una secuencia diana. Por lo tanto, en algunas modalidades, donde la secuencia guía se une al complemento inverso de una secuencia diana, la secuencia guía es idéntica a ciertos nucleótidos de la secuencia diana (por ejemplo, la secuencia diana que no incluye el PAM) excepto por la sustitución de U por T en la secuencia guía.

[000393] Como se usa en este documento, un “agente de unión a ADN guiado por ARN” significa un polipéptido o complejo de polipéptidos que tienen actividad de unión a ARN y ADN, o una subunidad de unión a ADN de dicho complejo, en donde la actividad de unión a ADN es específica de secuencia y depende de la secuencia de la presencia de un PAM y la secuencia del ARN guía. Los agentes de unión a ADN guiados por ARN ilustrativos incluyen cleavasas/nickasas Cas y formas inactivadas de estas (“agentes de unión a ADN dCas”). "Nucleasa Cas", tal como se utiliza en este documento, abarca cleavasas Cas, nickasas Cas y agentes de unión a ADN dCas. El agente de unión a ADN dCas puede ser una nucleasa muerta que comprende dominios de nucleasa no funcionales (dominio RuvC o HNH). En algunas modalidades, la cleavasa Cas o nickasa Cas abarca un agente de unión a ADN dCas modificado para permitir la escisión del ADN, por ejemplo, mediante fusión con un dominio FokI. Las cleavasas/nickasas Cas y agentes de unión a ADN dCas incluyen un complejo de Csm o Cmr de un sistema CRISPR de tipo III, la subunidad Cas10, Csm1 o Cmr2 de este, un complejo de cascada de un sistema CRISPR de tipo I, la subunidad Cas3 de este y nucleasas Cas de clase 2.

[000394] Como se utiliza en este documento, una “nucleasa Cas de clase 2” es un polipéptido monocatenario con actividad de unión a ADN guiada por ARN. Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen cleavasas/nickasas Cas de clase 2 (por ejemplo, variantes H840A o D10A de Spy Cas9 y D16A y H588A de Nme Cas9, por ejemplo, Nme2 Cas9), que además tienen actividad de nickasa o cleavasa de ADN guiadas por ARN, y agentes de unión a ADN dCas de clase 2, en los que la actividad nickasa/cleavasa se inactiva. Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen, por ejemplo, Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, HF Cas9 (por ejemplo, variantes N497A, R661A, Q695A, Q926A), HypaCas9 (por ejemplo, variantes N692A, M694A, Q695A, H698A), eSPCas9(1.0) (por ejemplo, variantes K810A, K1003A, R1060A) y proteínas eSPCas9(1.1) (por ejemplo, variantes K848A, K1003A, R1060A) y modificaciones de estas. La proteína Cpf1, Zetsche et al., Cell, 163: 1-13 (2015), es homóloga a Cas9 y contiene un dominio de nucleasa similar a RuvC. Las secuencias de Cpf1 de Zetsche se incorporan a modo de referencia en su totalidad. Véase, por ejemplo, Zetsche, Tablas S1 y S3. Véase, por ejemplo, Makarova et al., Nat Rev Microbiol, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015).

[000395] Se han obtenido varios ortólogos de Cas9 de *N. meningitidis* (Esvelt et al., NAT.

METHODS, vol. 10, 2013, 1116 - 1121; Hou et al., PNAS, vol. 110, 2013, páginas 15644 - 15649) (Nme1Cas9, Nme2Cas9, y Nme3Cas9). El ortólogo Nme2Cas9 funciona eficientemente en células de mamíferos, reconoce un N4CC PAM y puede usarse para la edición in vivo con gARN afines (Ran et al., NATURE, vol. 520, 2015, páginas 186 - 191; Kim et al., NAT . COMMUN., vol. 8, 2017, páginas 14500). Nme2Cas9 puede ser específico y selectivo, por ejemplo, capaz de realizar una edición baja inespecífica (Lee et al., MOL. THER., vol. 24, 2016, páginas 645 - 654; Kim et al., 2017). Véase también, por ejemplo, el documento WO/2020081568 (por ejemplo, páginas 28 y 42), que describe una nickasa Nme2Cas9 D16A, cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. En todo momento, “NmeCas9” o “Nme Cas9” es genérico y abarca cualquier tipo de NmeCas9, incluidos Nme1Cas9, Nme2Cas9 y Nme3Cas9.

[000396] Como se usa en este documento, el término "editor" se refiere a un agente que comprende un polipéptido que es capaz de hacer una modificación dentro de una secuencia de ADN. En algunas modalidades, el editor es una cleavasa, tal como una cleavasa Cas9. En algunas modalidades, el editor es capaz de desaminar una base dentro de una molécula de ADN, y puede denominarse editor de bases. En algunas modalidades, el editor es capaz de desaminar una citosina (C) en el ADN. En algunas modalidades, el editor es una proteína de fusión que comprende una nickasa guiada por ARN fusionada a una citidina desaminasa. En algunas modalidades, el editor es una proteína de fusión que comprende una nickasa guiada por ARN fusionada a una desaminasa APOBEC3A (A3A). En algunas modalidades, el editor comprende una nickasa Cas9 fusionada a una desaminasa APOBEC3A (A3A). En algunas modalidades, el editor es una proteína de fusión que comprende una nickasa guiada por ARN fusionada a una citidina desaminasa y un UGI. En algunas modalidades, el editor carece de un UGI.

[000397] Como se usa en este documento, una "citidina desaminasa" significa un polipéptido o complejo de polipéptidos que es capaz de la actividad de la citidina desaminasa, que cataliza la desaminación hidrolítica de citidina o desoxicitidina, que normalmente resulta en uridina o desoxiuridina. Las citidina desaminasas abarcan enzimas de la superfamilia de citidina desaminasas y, en particular, enzimas de la familia APOBEC (subgrupos de enzimas APOBEC1, APOBEC2, APOBEC4 y APOBEC3), citidina desaminasas inducidas por activación (AID o AICDA) y desaminasas CMP (véase, por ejemplo , Conticello et al., Mol. Biol. Evol. 22:367-77, 2005; Conticello, Genome Biol. 9:229, 2008; Muramatsu et al., J. Biol. Chem. 274: 18470-6, 1999) ; Carrington et al., Cells 9:1690 (2020)).

[000398] Como se usa en este documento, el término "APOBEC3" se refiere a una proteína APOBEC3, como una proteína APOBEC3 expresada por cualquiera de los siete genes (A3A-A3H) del locus APOBEC3 humano. El APOBEC3 puede tener actividad catalítica de edición de ADN o ARN. Se

ha descrito una secuencia de aminoácidos de APOBEC3A (ID de acceso a UniPROT: p31941) y se incluye en este documento como SEQ ID NO: 799. En algunas modalidades, la proteína APOBEC3 es una proteína APOBEC3 humana o una proteína de tipo salvaje. Las variantes incluyen proteínas que tienen una secuencia que difiere de la proteína APOBEC3 de tipo salvaje en una o varias mutaciones (es decir, sustituciones, eliminaciones, inserciones), tales como una o varias sustituciones de un solo punto. Por ejemplo, podría usarse una secuencia APOBEC3 acortada, por ejemplo eliminando varios aminoácidos de extremo N o C, preferiblemente de uno a cuatro aminoácidos en el extremo C de la secuencia. Como se usa en este documento, el término "variante" se refiere a variantes alélicas, variantes de empalme y mutantes naturales o artificiales, que son homólogos a una secuencia de referencia APOBEC3. La variante es "funcional" en el sentido de que muestra una actividad catalítica de edición de ADN o ARN. En algunas modalidades, un APOBEC3 (tal como un APOBEC3A humano) tiene una posición de aminoácido de tipo salvaje 57 (como se numera en la secuencia de tipo salvaje). En algunas modalidades, un APOBEC3 (tal como un APOBEC3A humano) tiene una asparagina en la posición de aminoácido 57 (como se numera en la secuencia de tipo salvaje).

[000399] Como se usa en este documento, una "nickasa" es una enzima que crea una ruptura monocatenaria (también conocida como "mella") en el ADN bicatenario, es decir, corta una cadena pero no la otra de la doble hélice de ADN. Como se usa en este documento, una “nickasa de ADN guiada por ARN” significa un polipéptido o complejo de polipéptidos que tienen actividad de nickasa de ADN, en donde la actividad de nickasa de ADN es específica de secuencia y depende de la secuencia del ARN. Las nickasas de ADN guiadas por ARN ilustrativas incluyen nickasas Cas. Las nickasas Cas incluyen formas de nickasas de un complejo de Csm o Cmr de un sistema CRISPR de tipo III, la subunidad Cas10, Csm1 o Cmr2 de este, un complejo de cascada de un sistema CRISPR de tipo I, la subunidad Cas3 de este y nucleasas Cas de clase 2. Las nickasas Cas de clase 2 incluyen variantes en las que solo uno de los dos dominios catalíticos está inactivado, que tienen actividad de nickasa de ADN guiada por ARN. Las nickasas Cas de clase 2 incluyen polipéptidos en los que el dominio catalítico HNH o RuvC está inactivado, por ejemplo, Cas9, por ejemplo, Cas9 (por ejemplo, variantes H840A, D10A o N863A de SpyCas9 o variante D16A de NmeCas9). Las sustituciones de aminoácidos ilustrativas en el dominio de nucleasa HNH o similar a HNH o dominios RuvC o similares a RuvC para *N. meningitidis* incluyen proteínas Nme2Cas9 D16A (nickasa HNH) y Nme2Cas9 H588A (nickasa RuvC), Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, HF Cas9 (por ejemplo, variantes de N497A, R661A, Q695A, Q926A), HypaCas9 (por ejemplo, variantes de N692A, M694A, Q695A, H698A), eSPCas9(1.0) (por ejemplo, variantes de K810A, K1003A, R1060A), y eSPCas9(1.1) (por ejemplo, variantes de K848A, K1003A, R1060A) y modificaciones de estas. La proteína Cpf1, Zetsche et al., Cell, 163: 1-13 (2015), es homóloga a Cas9 y contiene un dominio

de proteína similar a RuvC. Las secuencias de Cpf1 de Zetsche se incorporan a modo de referencia en su totalidad. Véase, por ejemplo, Zetsche, Tablas S1 y S3. “Cas9” abarca Cas9 de S. pyogenes (Spy), las variantes de Cas9 enumeradas en este documento y sus equivalentes. Véase, por ejemplo, Makarova et al., Nat Rev Microbiol, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015).

[000400] Como se usa en este documento, el término "proteína de fusión" se refiere a un polipéptido híbrido que comprende dominios de proteína de al menos dos proteínas diferentes. Una proteína puede estar ubicada en la porción amino-terminal (extremo N) de la proteína de fusión o en la proteína carboxi-terminal (extremo C), formando así una "proteína de fusión amino-terminal" o una "proteína de fusión carboxi-terminal", respectivamente. Cualquiera de las proteínas proporcionadas en este documento puede producirse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, las proteínas proporcionadas en este documento pueden producirse mediante expresión y purificación de proteínas recombinantes, lo que es especialmente adecuado para proteínas de fusión que comprenden un enlazador peptídico. Los métodos para la expresión y purificación de proteínas recombinantes son conocidos, e incluyen los descritos por Green y Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (4.° ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012)), todo el contenido de los cuales se incorporan a este documento mediante referencia.

[000401] El término "enlazador", como se usa en este documento, se refiere a un grupo químico o una molécula que une dos moléculas o restos adyacentes. Normalmente, el enlazador está situado entre dos grupos, moléculas u otros restos, o flanqueado por ellos, y está conectado a cada uno de ellos mediante un enlace covalente. En algunas modalidades, el enlazador es un aminoácido o una pluralidad de aminoácidos (por ejemplo, un péptido o proteína) tal como un enlazador "XTEN" de 16 residuos de aminoácidos, o una variante de este (véanse, por ejemplo, los Ejemplos; y Schellenberger et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009)). En algunas modalidades, el enlazador XTEN comprende la secuencia SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 900), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 901), o SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 902).

[000402] Como se usa en este documento, el término "inhibidor de uracilo glicosilasa" o "UGI" se refiere a una proteína que es capaz de inhibir una enzima reparadora de escisión de bases uracilo-ADN glicosilasa (UDG).

[000403] Como se usa en este documento, "marco de lectura abierto" u "ORF" de un gen se refiere a una secuencia que consiste en una serie de codones que especifican la secuencia de aminoácidos de la proteína para la que el gen codifica. El ORF comienza con un codón de inicio (por ejemplo, ATG en

ADN o AUG en ARN) y termina con un codón de parada, por ejemplo, TAA, TAG o TGA en ADN o UAA, UAG o UGA en ARN.

[000404] Como se usa en este documento, la "ribonucleoproteína" (RNP) o "complejo RNP" se refiere a un ARN guía junto con un agente de unión a ADN guiado por ARN, como una nucleasa Cas, por ejemplo, una cleavasa Cas, una nickasa Cas o un agente de unión a ADN dCas (por ejemplo, Cas9). En algunas modalidades, el ARN guía guía al agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como Cas9 hacia una secuencia diana, y el ARN guía se hibrida con la secuencia diana y el agente se une a ella; en los casos donde el agente es una cleavasa o nickasa, la unión puede ir seguida de una escisión o mella.

[000405] Como se utiliza en este documento, se considera que una primera secuencia “comprende una secuencia con al menos X% de identidad con” una segunda secuencia si una alineación de la primera secuencia con la segunda secuencia muestra que el X% o más de las posiciones de la segunda secuencia en su totalidad coincide con la primera secuencia. Por ejemplo, la secuencia AAGA comprende una secuencia con 100% de identidad con la secuencia AAG porque una alineación daría el 100% de identidad porque hay coincidencias con las tres posiciones de la segunda secuencia. Las diferencias entre ARN y ADN (generalmente el intercambio de uridina por timidina o viceversa) y la presencia de análogos de nucleósidos como las uridinas modificadas no contribuyen a diferencias en identidad o complementariedad entre polinucleótidos siempre que los nucleótidos relevantes (como timidina, uridina o uridina modificada) tienen el mismo complemento (por ejemplo, adenosina para todas las timidina, uridina o uridina modificada; otro ejemplo es la citosina y la 5-metilcitosina, las cuales tienen guanosina o guanosina modificada como complemento). Así, por ejemplo, la secuencia 5'-AXG donde X es cualquier uridina modificada, como pseudouridina, N1-metil pseudouridina o 5-metoxiuridina, se considera 100% idéntica a AUG en el sentido de que ambas son perfectamente complementarias de la misma secuencia (5'-CAU). Los algoritmos de alineación ilustrativos son los algoritmos Smith-Waterman y Needleman-Wunsch, que son conocidos en la técnica. Un experto en la técnica comprenderá qué elección de los ajustes de algoritmo y parámetro son apropiados para un par de secuencias dado que se alinearán; para secuencias de longitud generalmente similar e identidad esperada > 50 % para aminoácidos o > 75 % para nucleótidos, el algoritmo Needleman-Wunsch con los ajustes predeterminados de la interfaz de algoritmo Needleman-Wunsch proporcionada por el EBI en el servidor web www.ebi.ac.uk es generalmente apropiado.

[000406] “mARN” se usa en este documento para referirse a un polinucleótido y comprende un marco de lectura abierto que puede traducirse en un polipéptido (es decir, puede servir como sustrato para la traducción mediante un ribosoma y tARN aminoacilados). El mARN puede comprender una

cadena principal de fosfato-azúcar que incluye residuos de ribosa o análogos de estos, por ejemplo, residuos de 2'-metoxi ribosa. En algunas modalidades, los azúcares de una cadena principal de fosfato-azúcar de mARN consisten esencialmente en residuos de ribosa, residuos de 2'-metoxi ribosa o una combinación de estos.

[000407] Como se usa en este documento, "indel" se refiere a una mutación de inserción o eliminación que consiste en una serie de nucleótidos que se insertan, eliminan o insertan y eliminan, por ejemplo, en el sitio de interrupciones bicatenarias (DSB), en un ácido nucleico diana. Como se usa en este documento, cuando la formación de indel da como resultado una inserción, la inserción es una inserción aleatoria en el sitio de un DSB y generalmente no está dirigida por una secuencia plantilla ni se basa en ella.

[000408] Como se usa en este documento, la expresión "reducida o eliminada" de una proteína en una célula se refiere a una pérdida parcial o completa de la expresión de la proteína en relación con una célula no modificada. En algunas modalidades, la expresión superficial de una proteína en una célula se mide mediante citometría de flujo y tiene una expresión superficial "reducida" o "eliminada" en relación con una célula no modificada, como lo demuestra una reducción en la señal de fluorescencia tras la tinción con el mismo anticuerpo contra la proteína. Una célula que ha "reducido" o "eliminado" la expresión superficial de una proteína mediante citometría de flujo en relación con una célula no modificada puede denominarse "negativa" para la expresión de esa proteína, como lo demuestra una señal de fluorescencia similar a una célula teñida con un anticuerpo de control de isotipo. La “reducción” o “eliminación” de la expresión de proteínas se puede medir mediante otras técnicas conocidas en el campo con controles apropiados conocidos por los expertos en la técnica.

[000409] Como se usa en este documento, "atenuación génica" se refiere a una disminución en la expresión de un producto génico particular (por ejemplo, proteína, mARN o ambos), por ejemplo, en comparación con la expresión de una secuencia diana no editada. La atenuación génica de una proteína se puede medir detectando la cantidad celular total de la proteína de una muestra, tal como un tejido, fluido o población celular de interés. También se puede medir midiendo un sustituto, marcador o actividad de la proteína. Se conocen métodos para medir la atenuación génica de mARN e incluyen el análisis de mARN aislado de una muestra de interés. En algunas modalidades, “atenuación génica” puede referirse a cierta pérdida de expresión de un producto genético particular, por ejemplo, una disminución en la cantidad de mARN transcrito o una disminución en la cantidad de proteína expresada por una célula o población de células (incluidas poblaciones *in vivo* tal como las que se encuentran en tejidos).

[000410] Como se usa en este documento, "inactivación génica" (o "KO") se refiere a una pérdida de expresión de un gen particular o de una proteína particular en una célula. La inactivación génica

puede dar lugar a una disminución de la expresión por debajo del nivel de detección del ensayo. La inactivación génica se puede medir detectando la cantidad celular total de una proteína en una célula, un tejido o una población de células.

[000411] Como se usa en este documento, una "secuencia diana" o "secuencia diana genómica" se refiere a una secuencia de ácido nucleico en un gen diana que tiene complementariedad con la secuencia guía del gARN. La interacción de la secuencia diana y la secuencia guía dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN para que se una, y potencialmente haga una mella o escinda (dependiendo de la actividad del agente), dentro de la secuencia diana.

[000412] Como se utiliza en este documento, “tratamiento” hace referencia a cualquier administración o aplicación de un agente terapéutico para una enfermedad o trastorno en un sujeto, e incluye inhibir la enfermedad, detener su desarrollo, aliviar uno o más síntomas de la enfermedad, curar la enfermedad o prevenir uno o más síntomas de la enfermedad, incluida la recurrencia del síntoma.

[000413] A continuación, se hará referencia en detalle a determinadas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las figuras adjuntas. Si bien la invención se describe junto con las modalidades ilustradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas modalidades. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas y modalidades incluidas.

[000414] Antes de describir las presentes indicaciones en detalle, debe entenderse que la divulgación no se limita a composiciones o pasos de proceso específicos, ya que pueden variar. Se debe señalar que, tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen las formas plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un conjugado” incluye una pluralidad de conjugados y la referencia a “una célula” incluye una pluralidad de células y similares.

[000415] Los rangos numéricos incluyen los números que definen el rango. Los valores medidos y medibles se entienden aproximados, teniendo en cuenta las cifras significativas y el error asociado a la medición. Además, el uso de «comprenden», «comprende», «que comprende», «contienen», «contiene», «que contiene», «incluyen», «incluye» e «que incluye» no pretenden ser limitantes. Se ha de comprender que tanto la descripción general que antecede como la descripción detallada que sigue a continuación tienen únicamente fines ilustrativos y explicativos y no son restrictivos de la enseñanzas.

[000416] A menos que se indique específicamente en la memoria descriptiva, las modalidades en la memoria descriptiva que mencionan «que comprenden» diversos componentes también se contemplan como «que consisten en» o «que consisten esencialmente en» los componentes

mencionados; las modalidades en la memoria descriptiva que mencionan «que consisten en» diversos componentes también se contemplan como «que comprenden» o «que consisten esencialmente en» los componentes mencionados; y las modalidades en la memoria descriptiva que mencionan «que consisten esencialmente en» diversos componentes también se contemplan como «que consisten en» o «que comprenden» los componentes mencionados (esta intercambiabilidad no se aplica al uso de estos términos en las reivindicaciones). El término “o” se utiliza en un sentido inclusivo, *es decir*, equivalente a “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[000417] Los títulos de las secciones que se usan en este documento tienen únicamente fines de organización y no se debe interpretar como que limiten la materia descrita. En el caso de que cualquier material incorporado por referencia contradiga cualquier término definido en esta memoria descriptiva o cualquier otro contenido expreso de esta memoria descriptiva, esta memoria descriptiva prevalece. Si bien las presentes indicaciones se describen junto con diversas modalidades, no se pretende que las presentes indicaciones se limiten a tales modalidades. Por el contrario, las presentes indicaciones abarcan diversas alternativas, modificaciones y equivalentes, como apreciarán los expertos en la técnica.

B. Células genéticamente modificadas

1. Composiciones de células humanas modificadas genéticamente

[000418] La presente divulgación proporciona composiciones de células humanas modificadas genéticamente que tienen expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C. Además, la divulgación proporciona composiciones de células humanas modificadas genéticamente que tienen expresión superficial reducida o eliminada de la proteína de HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende (i) una modificación genética en el gen de HLA-A y (ii) una modificación genética en el gen de HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente con expresión de HLA-B reducida o eliminada o expresión de HLA-A y HLA-B es útil para terapias de transferencia celular adoptiva. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente comprende modificaciones genéticas adicionales en el genoma de la célula (por ejemplo, reducción o eliminación de proteínas de MHC de clase II, o reducción o eliminación de proteínas endógenas del receptor de células T (TCR), o introducción de un ácido nucleico exógeno para la expresión) para producir una célula que sea deseable para fines de trasplante alogénico.

[000419] En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente es una terapia de

células alogénicas. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente se transfiere a un receptor que tiene el mismo alelo HLA-A que la célula humana modificada genéticamente. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente se transfiere a un receptor que tiene el mismo alelo HLA-C que la célula humana modificada genéticamente. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente se transfiere a un receptor que tiene los mismos alelos HLA-A y HLA-C que la célula humana modificada genéticamente. Por lo tanto, las células humanas modificadas genéticamente divulgadas en este documento proporcionan una compatibilidad HLA parcial con un receptor, reduciendo así el riesgo de una respuesta inmunitaria adversa.

[000420] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000421] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-C.

[000422] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de (a) chr6:31354480-31357174 o (b) chr6:31357084-31354647; en donde la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000423] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de las proteínas HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en los genes HLA-A y HLA-B, (i) en donde la modificación genética en HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de chr6:29942854-chr6:29942913 y chr6:29943518-chr6:29943619; y (ii) en donde la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31354480-31357174 o (b) chr6: 31354623-31357108 o 31354497-31357157; y en donde la célula es homocigota para HLA-C.

[000424] En algunas modalidades, para cada rango dado de coordenadas genómicas, un rango puede abarcar +/- 10 nucleótidos en cualquier extremo de las coordenadas especificadas. Por ejemplo, si se proporciona chr6:29942854-chr6:29942913, en algunas modalidades la secuencia diana genómica

o la modificación genética puede caer dentro de chr6:29942844-chr6:29942923. En algunas modalidades, para cada rango dado de coordenadas genómicas, el rango puede abarcar +/- 5 nucleótidos en cualquier extremo del rango.

[000425] En algunas modalidades, un rango dado de coordenadas genómicas puede comprender una secuencia diana en ambas cadenas del ADN (es decir, la cadena positiva (+) y la cadena negativa (-)).

[000426] Las modificaciones genéticas en el gen HLA-A o HLA-B se describen con más detalle en este documento. En algunas modalidades, una modificación genética en los genes HLA-A o HLA-B comprende uno cualquiera o más de una inserción, eliminación, sustitución o desaminación de al menos un nucleótido en una secuencia diana.

[000427] Las células humanas modificadas genéticamente divulgadas en este documento pueden comprender una modificación genética en cualquier alelo HLA-B del gen HLA-B o una modificación genética en cualquier alelo HLA-A del gen HLA-A. El gen HLA está ubicado en el cromosoma 6 en una región genómica denominada superlocus HLA; en la técnica se han informado cientos de alelos HLA-A y HLA-B (véase, por ejemplo, Shiina et al., Journal of Human Genetics 54:15-39 (2009). Las secuencias para los alelos HLA-A y HLA-B están disponibles en la técnica (véase, por ejemplo, la base de datos IPD-IMGT/HLA para recuperar secuencias de alelos HLA-A y HLA-B específicos https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/allele.html).

[000428] En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de al menos un alelo HLA-A seleccionado de: HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A11 y HLA-A24. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-A1. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-A2. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-A3. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-A11. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-A24.

[000429] En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de al menos un alelo HLA-B seleccionado de: HLA-B7, HLA-B8, HLA-B13, HLA-B21, HLA-B27, HLA-B35, HLA-B37, HLA-B38, HLA-B39, HLA-B40, HLA-B41, HLA-B42, HLA-B44, HLA-B45, HLA-B46, HLA-B47, HLA-B48, HLA-B49, HLA-B50, HLA-B51, HLA-B52, HLA-B56, HLA-B67, HLA-B73, HLA-B81, y HLA-B83. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B7. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B8. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B13. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B21. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B27. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-

B35. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B37. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B38. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B39. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B40. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B41. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B42. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B44. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B45. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B46. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B47. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B48. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B49. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B50. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B51. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B52. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B56. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B57. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B67. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B73. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B81. En algunas modalidades, la célula ha reducido o eliminado la expresión de HLA-B83.

[000430] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[000431] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-

31355165.

[000432] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434.

[000433] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[000434] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368, chr6:31355349-31355369, chr6:31355192-31355212, chr6:31355347-31355367, chr6:31355340-31355360, chr6:31355409-31355429.

[000435] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368.

[000436] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente,

que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367.

[000437] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429.

[000438] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360.

[000439] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429.

[000440] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484;

chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; y chr6:31355469-31355493.

[000441] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000442] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; o chr6:31356426-31356450.

[000443] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[000444] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente; que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[000445] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[000446] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410.

[000447] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355145-31356401 o (b) chr6:31357084-31354647. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000448] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente

que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-A y HLA-B, en donde la modificación genética en HLA-A comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de chr6:29942854-chr6:29942913 y chr6:29943518-chr6:29943619; y en donde la modificación genética en HLA-B comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355145-31356401 o (b) chr6:31357084-31354647. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C.

[000449] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000450] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-31355165. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000451] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213;

chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000452] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000453] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368, chr6:31355349-31355369, chr6:31355192-31355212, chr6:31355347-31355367, chr6:31355340-31355360, chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000454] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000455] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367. En

algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000456] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000457] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000458] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000459] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-

31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000460] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en un gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; o chr6:31356426-31356450. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000461] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000462] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-

31355465. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000463] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C.

[000464] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791, en donde la modificación genética comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, o al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A. En algunas modalidades, la célula es

homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000465] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791, en donde la modificación genética comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000466] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368;

chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791, en donde la modificación genética comprende al menos 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos 6 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos 7 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos 8 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos 9 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000467] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende un indel, una sustitución C por T, o una sustitución A por G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368;

chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791; en donde la modificación genética comprende al menos una sustitución C a T o al menos una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000468] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; y chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403;

chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000469] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. En algunas

modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000470] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000471] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224;

chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[000472] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449;

chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. Debido al polimorfismo alélico, en algunas modalidades, las secuencias diana pueden comprender 1, 2 o 3 disparidades de la secuencia genómica de hg38. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000473] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN,

tal como una Cas9 de *S. pyogenes*, una Cas9 de *N. meningitidis*, o un editor de bases que comprende una nickasa Cas9 de *S. pyogenes* o *N. meningitidis*.

[000474] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como Cas9 de *S. pyogenes*.

[000475] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; chr6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia

diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como Cas9 o Nme2Cas9 de *N. meningitidis*.

[000476] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como un editor de bases que comprende una desaminasa y una nickasa Cas9 de *S. pyogenes*.

[000477] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-

31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000478] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355145-31356401 o (b) chr6:31357084-31354647. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000479] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, en donde la expresión de HLA-B está reducida o eliminada por un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; y chr6:31355409-31355429.

[000480] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro

de las coordenadas genómicas chr6:31355182-31355202.

[000481] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355348-31355368.

[000482] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355180-31355200.

[000483] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355145-31355165.

[000484] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355349-31355369.

[000485] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355157-31355177.

[000486] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356381-31356401.

[000487] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356380-31356400.

[000488] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355204-31355224.

[000489] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355205-31355225.

[000490] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355185-31355205.

[000491] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355191-31355211.

[000492] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355192-31355212.

[000493] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355190-31355210.

[000494] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355193-31355213.

[000495] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355198-31355218.

[000496] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355320-31355340.

[000497] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente

en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355319-31355339.

[000498] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355178-31355198.

[000499] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355347-31355367.

[000500] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355432-31355452.

[000501] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355340-31355360.

[000502] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355576-31355596.

[000503] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355410-31355430.

[000504] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355419-31355439.

[000505] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se

une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355414-31355434.

[000506] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355409-31355429.

[000507] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356777-31356801.

[000508] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355492-31355516.

[000509] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355491-31355515.

[000510] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas 31355469-31355493.

[000511] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas 31355460-31355484.

[000512] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas 31355419-31355443.

[000513] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro

de las coordenadas genómicas 31355415-31355439.

[000514] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355417-31355441.

[000515] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355401-31355425.

[000516] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355390-31355414.

[000517] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas 31355379-31355403.

[000518] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas 31355378-31355402.

[000519] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355369-31355393.

[000520] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr 6:31355361-31355385.

[000521] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr 6:31355366-31355390.

[000522] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr 6:31355356-31355380.

[000523] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355221-31355245.

[000524] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355222-31355246.

[000525] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355205-31355229.

[000526] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355446-31355470.

[000527] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356425-31356449.

[000528] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355441-31355465.

[000529] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355203-31355227.

[000530] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente

en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356437-31356461.

[000531] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356426-31356450.

[000532] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356763-31356787.

[000533] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356764-31356788.

[000534] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356762-31356786.

[000535] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355204-31355228.

[000536] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356436-31356460.

[000537] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la expresión de HLA-B se reduce o elimina mediante un sistema de edición de genes que se une a una secuencia diana genómica de HLA-B que comprende al menos 5 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356767-31356791.

[000538] En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas. En algunas modalidades, la secuencia

diana genómica de HLA-B comprende al menos 15 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000539] En algunas modalidades, la secuencia diana genómica de HLA-B comprende al menos 17, 18, 19 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas.

[000540] En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende una nucleasa efectora similar a un activador de transcripción (TALEN). En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende una nucleasa de dedos de zinc. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un sistema CRISPR/Cas, tal como un sistema de clase 2. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000541] En la **Tabla 1A** siguiente se muestran agentes de unión a ADN guiados por ARN ilustrativos.

[000542] Tabla 1A. Agentes de unión a ADN guiados por ARN ilustrativos.

Agente de unión a ADN guiado por ARN	**PAM**	**Longitud de la guía**
Nucleasa Cas9 de *S. pyogenes*	NGG	20 pb
Nucleasa Cas9 de *Neisseria meningitidis*	NNNNG[A/C]TT	20pb
Nucleasa Cas9 de *Streptococcus thermophilus*	NNAGAAW	20pb
Nucleasa Cas9 es de *Staphylococcus aureus*	NNG(A/G)(A/G)T	20pb
Nucleasa Cpf1 de *Francisella novicida*	TTTN	23pb
Nucleasa Cpf1 de *Acidaminococcus sp.*	TTTV	23pb
Nucleasa Cpf1 de *bacteria Lachnospiraceae*	TTTV	23pb
Editor de bases C a T*	NGG	20pb
Editor de bases A a G*	NGG	20pb
Cas12a	igual que Cpf1	
CasX	TTCN	20pb

Agente de unión a ADN guiado por ARN	**PAM**	**Longitud de la guía**
NME2	NNNNCC	24pb

*Editor de bases ilustrativo basado en deaminasa-nickasa SpyCas9. Como es evidente, la especificidad del editor de bases, incluido PAM, variará según su nickasa.

[000543] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una proteína Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN se selecciona de uno de: *S. pyogenes* Cas9, *Neisseria meningitidis* Cas9, por ejemplo, un Nme2Cas9, *S. thermophilus* Cas9, *S. aureus* Cas9, *Francisella novicida* Cpf1, *Acidaminococcus sp.* Cpf1, *Lachnospiraceae bacterium* Cpf1, editor de bases C a T, editor de bases A a G, Cas12a, nucleasa Mad7, nucleasas ARCUS, y CasX. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un polipéptido seleccionado de uno de: *S. pyogenes* Cas9, *Neisseria meningitidis* Cas9, por ejemplo, un Nme2Cas9, *S. thermophilus* Cas9, *S. aureus* Cas9, *Francisella novicida* Cpf1, *Acidaminococcus sp.* Cpf1, *Lachnospiraceae bacterium* Cpf1, editor de bases C a T, editor de bases A a G, Cas12a, y CasX.

[000544] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es *N. meningitidis* Cas9, por ejemplo, Nme2Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. thermophilus* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. aureus* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *F. novicida.* En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *Acidaminococcus sp.* En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *bacteria Lachnospiraceae ND2006.* En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases C a T. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases A a G. En algunas modalidades, el editor base comprende una desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que

codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN es una nickasa SpyCas9. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN comprende una nickasa NmeCas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cas12a. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN o ácido nucleico que codifica el agente de unión a ADN guiado por ARN es CasX.

[000545] En cualquiera de las modalidades anteriores, el C comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases. En algunas modalidades, el editor de bases comprende una desaminasa C a T y una nickasa guiada por ARN, tal como una nickasa *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el editor de bases comprende una desaminasa A a G y una nickasa guiada por ARN, tal como una nickasa *S. pyogenes* Cas9.

[000546] En cualquiera de las modalidades anteriores, el sistema de edición de genes comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN, o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un *N. meningitidis o* Nme2 Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases. En algunas modalidades, el editor de bases comprende una desaminasa C a T y una nickasa guiada por ARN, tal como una nickasa *N. meningitidis o* Nme2 Cas9. En algunas modalidades, el editor de bases comprende una desaminasa A a G y una nickasa guiada por ARN, tal como una nickasa *N. meningitidis* o Nme2 Cas9.

[000547] En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende además un inhibidor de la uracilo glicosilasa (UGI), y el UGI y el editor de bases están comprendidos en un único polipéptido. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un UGI, y el UGI y el editor de bases están comprendidos en polipéptidos diferentes. En algunas modalidades, el editor bases comprende una citidina desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, la citidina desaminasa, la nickasa guiada por ARN, y el UGI están comprendidos en un único polipéptido. En algunas modalidades, la citidina desaminasa, la nickasa guiada por ARN, y el UGI están comprendidos en polipéptidos diferentes. En algunas modalidades, la citidina desaminasa y la nickasa guiada por ARN están comprendidas en un único polipéptido, y en donde el UGI está comprendido en un polipéptido diferente.

[000548] En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-A, el alelo HLA-A se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-A: HLA-A*02:01; HLA-A*01:01; HLA-A*03:01; HLA-A*11:01; HLA-A*26:01; HLA-A*68:01; HLA-A*29:02; HLA-A*31:01; HLA-A*32:01; HLA-A*30:02; HLA-A*25:01; HLA-A*33:01; HLA-A*02:02; HLA-A*74:01; HLA-A*02:02; HLA-A*29:01; HLA-A*02:03; HLA-A*02:05; HLA-A*24:07; HLA-A*11:02; HLA-A*36:01; HLA-A*02:22; HLA-A*34:02; HLA-A*01:03; HLA-A*24:02; HLA-A*02:07; HLA-A*23:01; HLA-A*30:01; HLA-A*33:03; HLA-A*02:06; HLA-A*34:02; y HLA-A*68:02.

[000549] En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLAC-C: HLA-C*07:02; HLA-C*07:01; HLA-C*05:01; HLA-C*04:01 HLA-C*03:04; HLA-C*06:02; HLA-C*08:02; HLA-C*08:01; HLA-C*03:02; HLA-C*16:01; HLA-C*15:02; HLA-C*03:04; HLA-C*12:03; HLA-C*02:10; HLA-C*05:01; HLA-C*12:02; HLA-C*14:02; HLA-C*04:01; HLA-C*03:03; HLA-C*07:04; HLA-C*17:01; HLA-C*01:02; y HLA-C*02:02.

[000550] En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*03:04. En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*06:02. En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*01:02. En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*08:01. En algunas modalidades, cuando la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*03:02.

[000551] En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, el par de alelos HLA-A y HLA-C se selecciona de los siguientes: HLA-A*01:01 y HLA-C*07:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*07:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*05:01; HLA-A*03:01 y HLA-C*07:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*03:04; HLA-A*01:01 y HLA-C*06:02; HLA-A*03:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*07:01; HLA-A*24:02 y HLA-C*04:01; HLA-A*29:02 y HLA-C*16:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*06:02; HLA-A*24:02 y HLA-C*07:02; HLA-A*26:01 y HLA-C*12:03; HLA-A*11:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*25:01 y HLA-C*12:03; HLA-A*02:01 y HLA-C*02:02; HLA-A*24:02 y HLA-C*03:03; HLA-A*30:01 y HLA-C*06:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*01:02; HLA-A*11:01 y HLA-C*07:02; HLA-A*03:01 y HLA-C*07:01; HLA-A*23:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*24:02 y HLA-C*07:01; HLA-A*31:01 y HLA-C*03:04; HLA-A*33:01 y HLA-C*08:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*03:03; HLA-A*11:01 y HLA-C*01:02; HLA-A*01:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*03:01 y HLA-C*06:02.

[000552] Los pares de alelos HLA-A y HLA-C divulgados en este documento cubren de forma acumulativa aproximadamente 81 % de la población. La frecuencia acumulada de los pares de alelos

HLA-A y HLA-C se muestra en la Tabla 1B a continuación.

[000553] Tabla 1B. Frecuencia acumulada de alelos HLA-A y HLA-C en la población.

Frecuencia acumulada	**Alelos**
0.136	HLA-A*01:01 y HLA-C*07:01
0.231	HLA-A*02:01 y HLA-C*07:02
0.299	HLA-A*02:01 y HLA-C*05:01
0.361	HLA-A*03:01 y HLA-C*07:02
0.417	HLA-A*02:01 y HLA-C*04:01
0.460	HLA-A*02:01 y HLA-C*03:04
0.493	HLA-A*01:01 y HLA-C*06:02
0.524	HLA-A*03:01 y HLA-C*04:01
0.554	HLA-A*02:01 y HLA-C*07:01
0.579	HLA-A*24:02 y HLA-C*04:01
0.600	HLA-A*29:02 y HLA-C*16:01
0.621	HLA-A*02:01 y HLA-C*06:02
0.640	HLA-A*24:02 y HLA-C*07:02
0.657	HLA-A*26:01 y HLA-C*12:03
0.673	HLA-A*11:01 y HLA-C*04:01
0.686	HLA-A*25:01 y HLA-C*12:03
0.698	HLA-A*02:01 y HLA-C*02:02
0.710	HLA-A*24:02 y HLA-C*03:03
0.720	HLA-A*30:01 y HLA-C*06:02
0.730	HLA-A*02:01 y HLA-C*01:02
0.740	HLA-A*11:01 y HLA-C*07:02
0.749	HLA-A*03:01 y HLA-C*07:01
0.758	HLA-A*23:01 y HLA-C*04:01
0.766	HLA-A*24:02 y HLA-C*07:01
0.773	HLA-A*31:01 y HLA-C*03:04
0.780	HLA-A*33:01 y HLA-C*08:02
0.787	HLA-A*02:01 y HLA-C*03:03
0.794	HLA-A*11:01 y HLA-C*01:02
0.800	HLA-A*01:01 y HLA-C*04:01

Frecuencia acumulada	Alelos
0.806	HLA-A*03:01 y HLA-C*06:02

[000554] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína MHC de clase II. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en un gen que reduce o elimina la expresión superficial de la proteína MHC de clase II. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen CIITA. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen HLA-DR. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen HLA-DQ. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen HLA-DP. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen RFX. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen CREB. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen factor nuclear (NF)-gamma.

[000555] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína MHC de clase II. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en un gen que reduce o elimina la expresión superficial de la proteína MHC de clase II. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen CIITA. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen HLA-DR. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen HLA-DQ. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen HLA-DP. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen RFX. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen CREB. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente tiene una modificación genética en el gen factor nuclear (NF)-gamma.

[000556] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRAC. En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-A y HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRBC.

[000557] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRAC. En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRBC.

[000558] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRAC. En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, es decir, homocigota para HLA-C, que además ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína TRBC.

[000559] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de (a) chr6:31355145-31356401 o (b) chr6: 31357084-31354647, y en donde la célula modificada genéticamente comprende además una modificación genética en un gen que reduce o elimina la expresión superficial de la proteína MHC de clase II. En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de (a) chr6:31355182-31355596 o (b) chr6: 31355203-31356461, y en donde la célula modificada genéticamente comprende además una modificación genética en el gen CIITA.

[000560] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de (a) chr6:31355182-31355596 o (b) chr6: 31355203-31356461, y en donde la célula modificada genéticamente comprende además una modificación genética en el gen TRAC. En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de (a) chr6: 31355182-31355596 o (b) chr6: chr6:31355203-31356461, y en donde la célula modificada genéticamente comprende además una modificación genética en el gen TRBC.

[000561] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A B con respecto a una célula no modificada, que comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de (a) chr6:31354480-31357174; chr631355145-31356401 o (b) chr6: chr6:31355203-31356461, y en donde la célula modificada genéticamente comprende además un ácido nucleico exógeno. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente comprende un ácido nucleico exógeno que codifica un receptor de direccionamiento que se expresa en la superficie de la célula modificada genéticamente. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un CAR o un CAR universal. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un TCR. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un WT1 TCR. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un ligando para el receptor. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un CAR/TCR híbrido. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento comprende un dominio de reconocimiento de antígeno (por ejemplo, un dominio de reconocimiento de antígeno de cáncer) y una subunidad de un TCR. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un receptor de citocina. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un receptor de quimiocina. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un receptor de células B (BCR). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido que es secretado por la célula modificada genéticamente (es decir, un polipéptido soluble). En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un polipéptido terapéutico. En algunas modalidades, el polipéptido secretado es un anticuerpo. En algunas modalidades, el polipéptido

secretado es una enzima. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un anticuerpo codifica una citocina. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica una quimiocina. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica una proteína de fusión.

[000562] La célula humana modificada genéticamente puede ser cualquiera de los tipos de células ilustrativos divulgados en este documento. Además, debido a que las moléculas MHC de clase I se expresan en todas las células nucleadas, la célula humana modificada genéticamente puede ser cualquier célula nucleada. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula inmunitaria. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula madre, tal como una célula madre hematopoyética (HSC). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula madre pluripotente inducida (iPSC). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula madre mesenquimatosa (MSC). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula madre neural (NSC). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula madre límbica (LSC). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula progenitora, por ejemplo, una célula progenitora endotelial o una célula progenitora neural. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula primaria específica de tejido. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente se elige de: condrocitos, miocitos y queratinocitos. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un monocito, macrófago, mastocito, célula dendrítica o granulocito. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un monocito. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un macrófago. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un mastocito. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula dendrítica. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un granulocito. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un linfocito. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula T. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula T CD4+. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula T CD8+. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula T de memoria. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula B. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula B plasmática. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula B de memoria. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es un macrófago.

[000563] En algunas modalidades, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las células humanas modificadas genéticamente divulgadas en este documento. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende una población de

cualquiera de las células modificadas genéticamente divulgadas en este documento. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 65 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 70 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 80 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 90 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 91 % negativa, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 92 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 93 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 94 % negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo.

[000564] En algunas modalidades, la población de células es al menos 94 % negativa para HLA-A o al menos 94% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 95 % negativa para HLA-A o al menos 95% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 96 % negativa para HLA-A o al menos 96% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 97 % negativa para HLA-A o al menos 97% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 98 % negativa para HLA-A o al menos 98% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 99 % negativa para HLA-A o al menos 98% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo.

[000565] En algunas modalidades, la población de células es al menos 94 % negativa para HLA-A y al menos 94% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 95 % negativa para HLA-A y al menos 95% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 96 % negativa para HLA-A y al menos 96% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 97 % negativa para HLA-A y al menos 97% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 98 % negativa para HLA-A y al menos 98% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 99 % negativa para HLA-A y al menos 98% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo.

[000566] En algunas modalidades, al menos 92 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o 92 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, la población de células es al menos 93 % negativa para HLA-A o al menos 93% negativa para HLA-B, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, al menos 93 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 93 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, al menos 94 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 94 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, al menos 95 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 95 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, al menos 96 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 96 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, al menos 96 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 97 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, al menos 96 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 98 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS). En algunas modalidades, al menos 96 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-A o al menos 99 % de la población de células comprende la modificación genética en el gen HLA-B, medido mediante secuenciación de segunda generación (NGS).

[000567] En algunas modalidades, la población de células es al menos 95 % negativa para CIITA, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 96 % negativa para CIITA, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 97 % negativa para CIITA, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 98 % negativa para CIITA, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células es al menos 99 % negativa para CIITA, medido mediante citometría de flujo.

[000568] En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos

95 % negativa para la proteína TCR endógena, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 97 % negativa para la proteína TCR endógena, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 98 % negativa para la proteína TCR endógena, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 99 % negativa para la proteína TCR endógena, medido mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células modificadas genéticamente es al menos 99.5 % negativa para la proteína TCR endógena, medido mediante citometría de flujo.

[000569] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para administrar las células humanas modificadas genéticamente o las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para administrar las células humanas modificadas genéticamente o las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento a un sujeto como una terapia ACT. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para administrar las células humanas modificadas genéticamente o las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento a un sujeto como un tratamiento contra el cáncer. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para administrar las células humanas modificadas genéticamente o las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento a un sujeto como un tratamiento para una enfermedad autoinmunitaria. En algunas modalidades, se proporcionan métodos para administrar las células humanas modificadas genéticamente o las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento a un sujeto como un tratamiento para una enfermedad infecciosa.

C. Métodos y composiciones para reducir o eliminar la expresión superficial de HLA-B

[000570] La presente divulgación proporciona métodos y composiciones para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada mediante la modificación genética del gen HLA-B. La divulgación también proporciona métodos y composiciones para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada mediante la modificación genética de los genes HLA-A y HLA-B. La célula modificada genéticamente resultante también puede denominarse en este documento célula diseñada mediante ingeniería genética. En algunas modalidades, una célula ya modificada genéticamente (o diseñada mediante ingeniería genética) puede ser la célula de partida para una modificación genética adicional utilizando los métodos o composiciones proporcionados en este documento. En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, una célula con expresión superficial reducida o eliminada solo de la proteína HLA-B o de la proteína HLA-A y HLA-B es útil para terapias de transferencia celular adoptiva. En algunas modalidades, la edición del gen HLA-A o HLA-B se combina

con modificaciones genéticas adicionales para producir una célula que es deseable para fines de alotrasplante.

[000571] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir la expresión superficial de la proteína HLA-B en una célula humana con respecto a una célula no modificada, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende: (a) un ARN guía que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000572] En algunas modalidades, los métodos comprenden además poner en contacto la célula con un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una proteína Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN se selecciona de uno de: *S. pyogenes* Cas9, *Neisseria meningitidis* Cas9, por ejemplo, un Nme2Cas9, *S. thermophilus* Cas9, *S. aureus* Cas9, *Francisella novicida* Cpf1, *Acidaminococcus sp.* Cpf1, *Lachnospiraceae bacterium* Cpf1, editor de bases C a T, editor de bases A a G, Cas12a, y CasX. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un polipéptido seleccionado de uno de: *S. pyogenes* Cas9, *Neisseria meningitidis* Cas9, por ejemplo, un Nme2Cas9, *S. thermophilus* Cas9, *S. aureus* Cas9, *Francisella novicida* Cpf1, *Acidaminococcus sp.* Cpf1, *Lachnospiraceae bacterium* Cpf1, editor de bases C a T, editor de bases A a G, Cas12a, y CasX. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA es un ARN guía de *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un dominio desaminasa. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *N. meningitidis*

Cas9, por ejemplo, Nme2Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. thermophilus* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. aureus* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *F. novicida*. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *Acidaminococcus sp*. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *bacteria Lachnospiraceae ND2006*. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases C a T. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases A a G. En algunas modalidades, el editor base comprende una desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN es una nickasa SpyCas9. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN comprende una nickasa NmeCas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cas12a. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es CasX. En algunas modalidades, la expresión superficial de la proteína HLA-A (es decir, célula modificada genéticamente) se reduce o elimina de ese modo.

[000573] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B en una célula humana con respecto a una célula no modificada, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende: (a) un ARN guía que de HLA-A comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 4, Tabla 5B o Tabla 6; o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 5A o Tabla 7; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un primer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y poner en contacto una célula con una segunda composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-B que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20

nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, los métodos comprenden además poner en contacto la célula con un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una proteína Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN se selecciona de uno de: *S. pyogenes* Cas9, *Neisseria meningitidis* Cas9, por ejemplo, un Nme2Cas9, *S. thermophilus* Cas9, *S. aureus* Cas9, *Francisella novicida* Cpf1, *Acidaminococcus sp.* Cpf1, *Lachnospiraceae bacterium* Cpf1, editor de bases C a T, editor de bases A a G, Cas12a, y CasX. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un polipéptido seleccionado de uno de: *S. pyogenes* Cas9, *Neisseria meningitidis* Cas9, por ejemplo, un Nme2Cas9, *S. thermophilus* Cas9, *S. aureus* Cas9, *Francisella novicida* Cpf1, *Acidaminococcus sp.* Cpf1, *Lachnospiraceae bacterium* Cpf1, editor de bases C a T, editor de bases A a G, Cas12a, y CasX. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA es un ARN guía de *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un dominio desaminasa. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *N. meningitidis o* Cas9, por ejemplo, Nme2Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. thermophilus* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. aureus* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *F. novicida*. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *Acidaminococcus sp*. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cpf1 de *bacteria Lachnospiraceae ND2006*. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases C a T. En algunas

modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es un editor de bases A a G. En algunas modalidades, el editor base comprende una desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN es una nickasa SpyCas9. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN comprende una nickasa NmeCas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cas12a. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es CasX. En algunas modalidades, la expresión superficial de la proteína HLA-A (es decir, célula modificada genéticamente) se reduce o elimina de ese modo.

[000574] En algunas modalidades, los métodos comprenden fabricar una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende (a) un ARN guía que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, los métodos comprenden además poner en contacto la célula con un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. pyogenes* o *N. meningitidis* (*por ejemplo*, Nme2) Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA es un ARN guía de *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un dominio desaminasa. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, la expresión superficial de la proteína HLA-A B (es decir, célula modificada genéticamente) se reduce o

elimina de ese modo.

[000575] En algunas modalidades, los métodos comprenden fabricar una célula humana modificada genéticamente, que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que comprende poner en contacto una célula con una composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-A que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 429-462 y 512-590; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 4-7; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en las Tablas 4, 5B y 6; o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 5A o Tabla 7; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un primer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y poner en contacto una célula con una segunda composición que comprende (a) un ARN guía de HLA-B que comprende (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las Tablas 2 o 3; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente (b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, los métodos comprenden además poner en contacto la célula con un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un

agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. pyogenes* o *N. meningitidis* (*por ejemplo*, Nme2) Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA es un ARN guía de *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un dominio desaminasa. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, la expresión superficial de la proteína HLA-B (es decir, célula modificada genéticamente) se reduce o elimina de ese modo.

[000576] En algunas modalidades, los métodos para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A o HLA-B comprenden poner en contacto una célula con uno cualquiera o más de los ARN guía de HLA-A o HLA-B divulgados en este documento.

[000577] En algunas modalidades, las composiciones que se proporcionan comprenden a) un ARN guía de HLA-B que comprende: (i) una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 o 101-185; o (ii) al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iii) una secuencia guía al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91; o una secuencia guía al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 101-185; o (iv) una secuencia guía que une un sitio diana que comprende una región genómica enumerada en las **Tablas 2-3**; o (v) una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, o 20 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 2, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una región genómica enumerada en la Tabla 3; o (vi) una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, u 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de (v); y opcionalmente b) un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, la composición comprende además un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, la composición comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN es Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA es un ARN guía de *S. pyogenes* Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un dominio desaminasa. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3A (A3A) y una nickasa guiada por ARN.

[000578] En algunas modalidades, la composición comprende además un inhibidor de la uracilo

glicosilasa (UGI). En algunas modalidades, la composición comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN en el que el agente de unión a ADN guiado por ARN genera una conversión de citosina (C) a timina (T) con la secuencia diana genómica de HLA-A o HLA-B. En algunas modalidades, la composición comprende un agente de unión a ADN guiado por ARN que genera una conversión de adenosina (A) a guanina (G) con la secuencia diana genómica de HLA-A o HLA-B.

[000579] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente producida mediante los métodos descritos en este documento. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente producida mediante los métodos y composiciones descritos en este documento es una célula alogénica. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula humana modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-A o HLA-B. En algunas modalidades, la célula humana modificada genéticamente producida mediante los métodos divulgados en este documento provoca una respuesta reducida de las células T CD8+ en comparación con una célula no modificada medida en un ensayo de cultivo celular *in vitro* que contiene células T CD8+.

[000580] En algunas modalidades, las composiciones divulgadas en este documento comprenden además un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se proporciona una célula producida por las composiciones divulgadas en este documento que comprende un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, se proporcionan composiciones que comprenden las células divulgadas en este documento.

1. ARN guías de HLA-B

[000581] Los métodos y composiciones proporcionados en este documento divulgan ARN guías útiles para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B. En algunas modalidades, dichos ARN guías dirigen un agente de unión a ADN guiado por ARN a una secuencia diana genómica de HLA-A y pueden denominarse en este documento "ARN guías de HLA-B". En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a una secuencia diana genómica de HLA-B humano. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 101-185.

[000582] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARN guía de -B descrito en este documento y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000583] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARN guía simple (sgARN) de HLA-B que comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 o 101-

185. En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende sgARN de HLA-B descrito en este documento y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000584] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARN guía dual (dgARN) de HLA-B que comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 o 101-185. En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un dgARN de HLA-B descrito en este documento y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000585] En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-91 o 101-185. Secuencias guía de HLA-B ilustrativas se muestran a continuación en la **Tabla 2** (SEQ ID NO: 1-91) y la **Tabla 3 (**SEQ ID NO: 101-185).

[000586] En algunas modalidades, el gARN de HLA-A es un sgARN que comprende una secuencia como se muestra a continuación en la **Tabla 2** (SEQ ID NO: 1001-1091 y 2001-2091), **Tabla 3 (**SEQ ID NO: 1101-1185 y 2101-2185) y **Tabla 3A** (SEQ ID NO: 2186-2191).

[000587] Tabla 2. ARN guías de HLA-B Spy ilustrativas

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**ARN guía ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1001-1091)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2001-2091)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G022008	1	CCAGCCUGGACGCAGGCACC	CCAGCCUGGACGCAGGCACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*GCCUGGACGCAGGCACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG	chr6:31355718-31355738

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022009	2	AGGCGCUUUGCAUCUCUCAU	AGGCGCUUUGCAUCUCUCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mG*CGCUUUGCAUCUCUCAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355616-31355636
G022010	3	AACAAUGCCCACGAUGGGGA	AACAAUGCCCACGAUGGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mC*AAUGCCCACGAUGGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:31355182-31355202

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022011	4	CCAGACACCAGCCUGGACGC	CCAGACACCAGCCUGGACGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*GACACCAGCCUGGACGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355711-31355731
G022012	5	CCAUCUCCUAUAGGUCGCCG	CCAUCUCCUAUAGGUCGCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*UCUCCUAUAGGUCGCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmA	chr6:31356120-31356140

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022013	6	CUUCUCUCUAGGACAAUUAA	CUUCUCUCUAGGACAAUUAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mU*CUCUCUAGGACAAUUAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31270893-31270913
G022014	7	CCCCAUCUCCUAUAGGUCGC	CCCCAUCUCCUAUAGGUCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGC	mC*mC*mC*CAUCUCCUAUAGGUCGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAU	chr6:31356122-31356142

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			ACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022015	8	GGAUCUCGGACCCGGAGACU	GGAUCUCGGACCCGGAGACUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mA*UCUCGGACCCGGAGACUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31354563-31354583
G022016	9	CUUCCUCCCAGUCCCCUCAC	CUUCCUCCCAGUCCCCUCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC	mC*mU*mU*CCUCCCAGUCCCCUCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAm	chr6:31354682-31354702

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022017	10	CUCCUGUCCCACGUCUCCUG	CUCCUGUCCCACGUCUCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mC*CUGUCCCACGUCUCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355900-31355920
G022018	11	CCAUUUUCCUCCUCUUCUCG	CCAUUUUCCUCCUCUUCUCGGUUUUAGAGCUAGAAA	mC*mC*mA*UUUUCCUCCUCUUCUCGGUUUU	chr6:31356086-31356106

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022019	12	GGUUCCCAAGGCUGCUGCAG	GGUUCCCAAGGCUGCUGCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mU*UCCAAGGCUGCUGCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356623-31356643
G022020	13	ACAUGCCA	ACAUGCCAUGUA	mA*mC*mA*UG	chr6:3135534

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
		UGUACAGCAUGA	CAGCAUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CCAUGUACAGCAUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	8-31355368
G022021	14	CGGUUCCCAAGGCUGCUGCA	CGGUUCCCAAGGCUGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mG*UUCCCAAGGCUGCUGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmC	chr6:31355899-31355919

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mU*mU*mU*mU	
G022022	15	AACGCGCCUGGGGCUCUCGC	AACGCGCCUGGGGCUCUCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mC*GCGCCUGGGGCUCUCGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356539-31356559
G022023	16	UGGUGGGGGUGGGAGUGUGG	UGGUGGGGGUGGGAGUGUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mG*UGGGGGUGGGAGUGUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGm	chr6:31357031-31357051

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022024	17	GAGUCUCUGAGCGGGGAACA	GAGUCUCUGAGCGGGGAACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mG*UCUCUGAGCGGGGAACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355713-31355733
G022025	18	GGGAGGAGCGAGGGGACCGC	GGGAGGAGCGAGGGGACCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mG*AGGAGCGAGGGGACCGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAm	chr6:31355180-31355200

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**ARN guía ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1001-1091)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2001-2091)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				AmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022026	19	UGAGGGGACUGGGAGGAAGC	UGAGGGGACUGGGAGGAAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mA*GGGGACUGGGAGGAAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356601-31356621
G022027	20	CUGCGUCCAGGCUGGUGUCU	CUGCGUCCAGGCUGGUGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC	mC*mU*mG*CGUCCAGGCUGGUGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:31270992-31271012

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022028	21	CCUCGACCGGCGAGAGCCCC	CCUCGACCGGCGAGAGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mU*CGACCGGCGAGAGCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356548-31356568
G022029	22	AACACGAGGAAAGCAAGUGU	AACACGAGGAAAGCAAGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	mA*mA*mC*ACGAGGAAAGCAAGUGUGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31354795-31354815

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022030	23	ACUUUACCUCCACUCAGAUC	ACUUUACCUCCACUCAGAUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mU*UUACCUCCACUCAGAUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355803-31355823
G022031	24	UCUGCUCCUGAUCUGA	UCUGCUCCUGAUCUGAGUGGGUU	mU*mC*mU*GCUCCUGAUCUG	chr6:31356486-31356506

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
		GUGG	UUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AGUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022032	25	AUCUCGGACCCGGAGACUCG	AUCUCGGACCCGGAGACUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mU*mC*UCGGACCCGGAGACUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31354820-31354840

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
G022033	26	CCUGGGGCUCUCGCCGGUCG	CCUGGGGCUCUCGCCGGUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mU*GGGGCUCUCGCCGGUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356545-31356565
G022034	27	CUGGUCACAUGGGUGGUCCU	CUGGUCACAUGGGUGGUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mG*GUCACAUGGGUGGUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCm	chr6:31356501-31356521

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022035	28	CUCCUAUAGGUCGCCGGGGA	CUCCUAUAGGUCGCCGGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mC*CUAUAGGUCGCCGGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356116-31356136
G022036	29	GUAAAGUGACUCAGAAGUGC	GUAAAGUGACUCAGAAGUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mU*mA*AAGUGACUCAGAAGUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm	chr6:31355816-31355836

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022037	30	ACACAGGGGCUAACGCAGCC	ACACAGGGGCUAACGCAGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mA*CAGGGGCUAACGCAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31354983-31355003
G022038	31	AUACUUCUGGAAAUUCCUUU	AUACUUCUGGAAAUUCCUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mU*mA*CUUCUGGAAAUUCCUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm	chr6:31354748-31354768

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmG mAmGmUmCm GmGmUmGmC mU*mU*mU*mU	
G022039	32	GUCCUAGC AGUUGUGG UCAU	GUCCUAGCAGUU GUGGUCAUGUU UUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAA AAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGU GCUUUU	mG*mU*mC*CU AGCAGUUGUG GUCAUGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmG mAmGmUmCm GmGmUmGmC mU*mU*mU*mU	chr6:3135515 0-31355170
G022040	33	CCCAUCUC CUAUAGGU CGCC	CCCAUCUCCUAU AGGUCGCCGUU UUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAA AAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGU	mC*mC*mC*AU CUCCUAUAGG UCGCCGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC	chr6:3135612 1-31356141

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUUUU	CGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022041	34	CGACCUAUAGGAGAUGGGGA	CGACCUAUAGGAGAUGGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mA*CCUAUAGGAGAUGGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356123-31356143
G022042	35	GAAGUAUGACUACAGACCCA	GAAGUAUGACUACAGACCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mG*mA*mA*GUAUGACUACAGACCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:31354761-31354781

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022043	36	CUCCGAUGACCACAACUGCU	CUCCGAUGACCACAACUGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mC*CGAUGACCACAACUGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355145-31355165
G022044	37	AGUUGUGGUCAUCGGAGCUG	AGUUGUGGUCAUCGGAGCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	mA*mG*mU*UGUGGUCAUCGGAGCUGGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31355142-31355162

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022045	38	UACUUCUGGAAAUUCCUUUU	UACUUCUGGAAAUUCCUUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mA*mC*UUCUGGAAAUUCCUUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31354747-31354767
G022046	39	CACAUGCCAUGUACAG	CACAUGCCAUGUACAGCAUGGUUU	mC*mA*mC*AUGCCAUGUACA	chr6:31355349-31355369

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
		CAUG	UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GCAUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022047	40	GGAGCGAGGGGACCGCAGGC	GGAGCGAGGGGACCGCAGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mA*GCGAGGGGACCGCAGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31357027-31357047

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
G022048	41	AGGAAAAGUCACGGUUCCCA	AGGAAAAGUCACGGUUCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mG*AAAAGUCACGGUUCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355888-31355908
G022049	42	GAGCCUUCCCCAUCUCCUAU	GAGCCUUCCCCAUCUCCUAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mG*CCUUCCCCAUCUCCUAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCm	chr6:31356129-31356149

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022050	43	GACUCCCCAUCCCCCACGUA	GACUCCCCAUCCCCCACGUAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mC*UCCCCAUCCCCCACGUAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31356636-31356656
G022051	44	CCCGGCGACCUAUAGGAGAU	CCCGGCGACCUAUAGGAGAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mC*GGCGACCUAUAGGAGAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGm	chr6:31356118-31356138

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				CmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G022052	45	ACGGUUCCCAAGGCUGCUGC	ACGGUUCCCAAGGCUGCUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mG*GUUCCCAAGGCUGCUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:31355898-31355918
G022053	46	GGGAGUCGUGACCUGCGCCC	GGGAGUCGUGACCUGCGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mG*AGUCGUGACCUGCGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm	chr6:31356649-31356669

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmG mAmGmUmCm GmGmUmGmC mU*mU*mU*mU	
G022054	47	GAGCGAGG GGACCGCA GGCG	GAGCGAGGGGA CCGCAGGCGGU UUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAC UUGAAAAAGUGG CACCGAGUCGGU GCUUUU	mG*mA*mG*CG AGGGGACCGC AGGCGGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC CGUUAUCAmA mCmUmUmGm AmAmAmAmA mGmUmGmGm CmAmCmCmG mAmGmUmCm GmGmUmGmC mU*mU*mU*mU	chr6:3135702 6-31357046
G022055	48	CCUGGCUG UCCUAGCA GUUG	CCUGGCUGUCC UAGCAGUUGGUU UUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAA AAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACU UGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGU	mC*mC*mU*GG CUGUCCUAGC AGUUGGUUUU AGAmGmCmU mAmGmAmAm AmUmAmGmC AAGUUAAAAU AAGGCUAGUC	chr6:3135515 7-31355177

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUUUU	CGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G027488	49	ACAUGCCAUGUACAGCAUGA	ACAUGCCAUGUACAGCAUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mA*mC*mA*UGCCAUGUACAGCAUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355348-31355368
G027489	50	AACAAUGCCCACGAUGGGGA	AACAAUGCCCACGAUGGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mA*mA*mC*AAUGCCCACGAUGGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355182-31355202

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027490	51	CUCCGAUGACCACAACUGCU	CUCCGAUGACCACAACUGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mU*mC*CGAUGACCACAACUGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355145-31355165
G027491	52	CACAUGCCAUGUACAGCAUG	CACAUGCCAUGUACAGCAUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mA*mC*AUGCCAUGUACAGCAUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355349-31355369
G027973	53	CCGGACGGGCGCCUCCUCCG	CCGGACGGGCGCCUCCUCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	mC*mC*mG*GACGGGCGCCUCCUCCGGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31356381-31356401

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027974	54	CGGACGGGCGCCUCCUCCGC	CGGACGGGCGCCUCCUCCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mG*mG*ACGGGCGCCUCCUCCGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31356380-31356400
G027975	55	GAGCCGUCUUCCCAGUCCAC	GUGGACUGGGAAGACGGCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mU*mG*GACUGGGAAGACGGCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355204-31355224

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027976	56	AGAGCCGUCUUCCCAGUCCA	UGGACUGGGAAGACGGCUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mU*mG*mG*ACUGGGAAGACGGCUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355205-31355225
G027977	57	GUACGGCUGCGACGUGGGGC	GUACGGCUGCGACGUGGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mU*mA*CGGCUGCGACGUGGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31356400-31356420
G027978	58	CCGUCCCCAUCGUGGGCAUU	AAUGCCCACGAUGGGGACGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	mA*mA*mU*GCCCACGAUGGGGACGGGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31355185-31355205

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027979	59	UCGCUGCUGUGAUGUGUAGG	UCGCUGCUGUGAUGUGUAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mU*mC*mG*CUGCUGUGAUGUGUAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355119-31355139
G027980	60	UGGUCGCUGCUGUGAUGUGU	UGGUCGCUGCUGUGAUGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mU*mG*mG*UCGCUGCUGUGAUGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355122-31355142

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027981	61	CCAGGCAGCGACAGUGCCCA	CCAGGCAGCGACAGUGCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mA*GGCAGCGACAGUGCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31354510-31354530
G027982	62	GGCAGCGACAGUGCCCAGGG	CCCUGGGCACUGUCGCUGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mC*UGGGCACUGUCGCUGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31354507-31354527
G027983	63	UCCAGGCAGCGACAGUGCCC	UCCAGGCAGCGACAGUGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	mU*mC*mC*AGGCAGCGACAGUGCCCGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31354511-31354531

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027984	64	AGUCCACCGUCCCCAUCGUG	CACGAUGGGGACGGUGGACUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mA*mC*GAUGGGGACGGUGGACUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355191-31355211
G027985	65	CAGUCCACCGUCCCCAUCGU	CAGUCCACCGUCCCCAUCGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mA*mG*UCCACCGUCCCCAUCGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355192-31355212

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027986	66	GUCCACCGUCCCCAUCGUGG	CCACGAUGGGGACGGUGGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mA*CGAUGGGGACGGUGGACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355190-31355210
G027987	67	CCAGUCCACCGUCCCCAUCG	CCAGUCCACCGUCCCCAUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mA*GUCCACCGUCCCCAUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355193-31355213
G027988	68	UCUUCCCAGUCCACCGUCCC	GGGACGGUGGACUGGGAAGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	mG*mG*mG*ACGGUGGACUGGGAAGAGUUUUAGAmGmCm	chr6:31355198-31355218

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	UmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027989	69	CGAAGCCCCUCACCCUGAGA	CGAAGCCCCUCACCCUGAGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mG*mA*AGCCCCUCACCCUGAGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355320-31355340
G027990	70	GAAGCCCCUCACCCUGAGAU	GAAGCCCCUCACCCUGAGAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mA*mA*GCCCCUCACCCUGAGAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355319-31355339

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027991	71	UCCCCAUCGUGGGCAUUGUU	AACAAUGCCCACGAUGGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mA*mA*mC*AAUGCCCACGAUGGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355182-31355202
G027992	72	AGUUGUGGUCAUCGGAGCUG	AGUUGUGGUCAUCGGAGCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mA*mG*mU*UGUGGUCAUCGGAGCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355142-31355162
G027993	73	CAUCGUGGGCAUUGUUGCUG	CAGCAACAAUGCCCACGAUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	mC*mA*mG*CAACAAUGCCCACGAUGGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31355178-31355198

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027994	74	CAUGCCAUGUACAGCAUGAG	CAUGCCAUGUACAGCAUGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mA*mU*GCCAUGUACAGCAUGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355347-31355367
G027995	75	GGCUGUCCUAGCAGUUGUGG	CCACAACUGCUAGGACAGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mA*CAACUGCUAGGACAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355154-31355174

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027996	76	AUCGUGGGCAUUGUUGCUGG	CCAGCAACAAUGCCCACGAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mA*GCAACAAUGCCCACGAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355177-31355197
G027997	77	CCCAUCGUGGGCAUUGUUGC	CCCAUCGUGGGCAUUGUUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mC*mC*AUCGUGGGCAUUGUUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355180-31355200
G027998	78	CCUGGCUGUCCUAGCAGUUG	CCUGGCUGUCCUAGCAGUUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	mC*mC*mU*GGCUGUCCUAGCAGUUGGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31355157-31355177

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G027999	79	CGUGGGCAUUGUUGCUGGCC	CGUGGGCAUUGUUGCUGGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mG*mU*GGGCAUUGUUGCUGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355175-31355195
G028000	80	AGCAGUUGUGGUCAUCGGAG	CUCCGAUGACCACAACUGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mU*mC*mCGAUGACCACAACUGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355145-31355165

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G028001	81	CUUGUGGAGACCAGCAC	CUUGUGGAGACCAGACCAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mU*mU*GUGGAGACCAGACCAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355432-31355452
G028002	82	UGUACAGCAUGAGGGGCUGC	GCAGCCCCUCAUGCUGUACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mC*mA*GCCCCUCAUGCUGUACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355340-31355360
G028003	83	UCGUGGGCAUUGUUGCUGGC	GCCAGCAACAAUGCCCACGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	mG*mC*mC*AGCAACAAUGCCCACGAGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31355176-31355196

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G028004	84	GUCCUAGCAGUUGUGGUCAU	GUCCUAGCAGUUGUGGUCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mU*mC*CUAGCAGUUGUGGUCAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355150-31355170
G028005	85	GUGUCUCUCACAGCUUGAAA	GUGUCUCUCACAGCUUGAAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mU*mG*UCUCUCACAGCUUGAAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31354480-31354500

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G028006	86	UCAGACCCCCCAAAGACACA	UGUGUCUUUGGGGGGUCUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mU*mG*mU*GUCUUUGGGGGGUCUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355576-31355596
G028007	87	CUCCUCAGACGCCGAGAUGC	CUCCUCAGACGCCGAGAUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mC*mU*mC*CUCAGACGCCGAGAUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31357154-31357174
G028008	88	GAGAUAGAACCUUCCAGAAG	GAGAUAGAACCUUCCAGAAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	mG*mA*mG*AUAGAACCUUCCAGAAGGUUUUAGAmGmCmU	chr6:31355410-31355430

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G028009	89	GACCAGCAGGAGAUAGAACC	GGUUCUAUCUCCUGCUGGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mG*mG*mU*UCUAUCUCCUGCUGGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355419-31355439
G028010	90	GCAGGAGAUAGAACCUUCCA	UGGAAGGUUCUAUCUCCUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mU*mG*mG*AAGGUUCUAUCUCCUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC	chr6:31355414-31355434

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	ARN guía ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1001-1091)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2001-2091)	Coordenadas genómicas (hg38)
				GAGUCGGmU*mG*mC*mU	
G028011	91	AGAUAGAACCUUCCAGAAGU	AGAUAGAACCUUCCAGAAGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU	mA*mG*mA*UAGAACCUUCCAGAAGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU	chr6:31355409-31355429

[000588] Tabla 3. ARN guías de HLA-B de *N. meningitidis* (Nme) ilustrativas

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G028789	101	CUUCUGGAGAAGAGCAGAGAUACA	CUUCUGGAGAAGAGCAGAGAUACAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mU*mCmUGGmAmGAmAGmAGCAGmAGAUmACAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355361-31355385
G028790	102	CACAUGCCAUGUACAGCAUGAGGG	CACAUGCCAUGUACAGCAUGAGGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUU	mC*mA*mC*mAmUGCmCmAUmGUmACAGCmAUGAmGGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmA	chr6:31355339-31355363

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUGGCAUCGUU	mAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028791	103	CACUGACCUGGCAGCGGGAUGGCG	CACUGACCUGGCAGCGGGAUGGCGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mC*mUmGACmCmUGmGCmAGCGGmGAUGmGCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355469-31355493
G028792	104	CCAUGUACAGCAUGAGGGGCUGCC	CCAUGUACAGCAUGAGGGGCUGCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGU	mC*mC*mA*mUmGUAmCmAGmCAmUGAGGmGGCUmGCCmGUUGmUmAmGmC	chr6:31355333-31355357

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028793	105	CUUACACGCAGCCUGAGAGUAGCU	CUUACACGCAGCCUGAGAGUAGCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mU*mAmCACmGmCAmGCmCUGAGmAGUAmGCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31354627-31354651

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
G028794	106	AGCUGCCCACUUCUGGAAGGUUCU	AGCUGCCCACUUCUGGAAGGUUCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mG*mC*mUmGCCmCmACmUUmCUGGAmAGGUmUCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355401-31355425
G028795	107	CUUCCAGAAGUGGGCAGCUGUGGU	CUUCCAGAAGUGGGCAGCUGUGGUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCG	mC*mU*mU*mCmCAGmAmAGmUGmGGCAGmCUGUmGGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmU	chr6:31355390-31355414

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UU	GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G028796	108	CCAUCUCA GGGUGAGG GGCUUCGG	CCAUCUCAG GGUGAGGG GCUUCGGGU UGUAGCUCC CUGAAACCG UUGCUACAA UAAGGCCGU CGAAAGAUG UGCCGCAAC GCUCUGCCU UCUGGCAUC GUU	mC*mC*mA*mU mCUCmAmGGm GUmGAGGGmG CUUmCGGmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31355317 -31355341
G028797	109	CAUCUCAG GGUGAGGG GCUUCGGC	CAUCUCAGG GUGAGGGGC UUCGGCGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU	mC*mA*mU*mC mUCAmGmGGm UGmAGGGGmC UUCmGGCmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA	chr6:31355318 -31355342

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028798	110	CAGCAUGAGGGGCUGCCGAAGCCC	CAGCAUGAGGGGCUGCCGAAGCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mG*mCmAUGmAmGGmGGmCUGCCmGAAGmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355326-31355350
G028799	111	CCCAUCUC	CCCAUCUCA	mC*mC*mC*mA	chr6:31355316

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		AGGGUGAGGGGCUUCG	GGGUGAGGGGCUUCGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mUCUmCmAGmGGmUGAGGmGGCUmUCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	-31355340
G028800	112	AUGUACAGCAUGAGGGGCUGCCGA	AUGUACAGCAUGAGGGGCUGCCGAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mU*mG*mUmACAmGmCAmUGmAGGGGmCUGCmCGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCA	chr6:31355331-31355355

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G028801	113	CAUGUACA GCAUGAGG GGCUGCCG	CAUGUACAG CAUGAGGGG CUGCCGGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mC*mA*mU*mG mUACmAmGCm AUmGAGGGmG CUGmCCGmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31355332 -31355356
G028802	114	AGAUCACC CAGCGCAA GUGGGAGG	AGAUCACCC AGCGCAAGU GGGAGGGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC	mA*mG*mA*mU mCACmCmCAm GCmGCAAGmU GGGmAGGmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU	chr6:31356262 -31356286

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028803	115	CAGAUCACCCAGCGCAAGUGGGAG	CAGAUCACCCAGCGCAAGUGGGAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mG*mAmUCAmCmCCmAGmCGCAAmGUGGmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356263-31356287
G028804	116	GCCUCCCACUUGCGCU	GCCUCCCACUUGCGCUGG	mG*mC*mC*mUmCCCmAmCUm	chr6:31356267-31356291

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
		GGGUGAUC	GUGAUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UGmCGCUGmGGUGmAUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028805	117	CCCAAUACUCCGGCCCCUCCUGCU	CCCAAUACUCCGGCCCCUCCUGCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mC*mAmAUAmCmUCmCGmGCCCCmUCCUmGCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmG	chr6:31356777-31356801

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028806	118	CACUCACCGGCCCAGGUCUCGGUC	CACUCACCGGCCCAGGUCUCGGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mC*mUmCACmCmGGmCCmCAGGUmCUCGmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31357078-31357102
G028807	119	UAGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAUU	UAGAGCAGGAGGGGCCGGAGUAUUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU	mU*mA*mG*mAmGCAmGmGAmGGmGGCCGmGAGUmAUUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCA	chr6:31356774-31356798

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	AU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028808	120	CCGGCCCAGGUCUCGGUCAGGGCC	CCGGCCCAGGUCUCGGUCAGGGCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mG*mGmCCCmAmGGmUCmUCGGUmCAGGmGCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31357084-31357108
G028809	121	ACCACUUACACGCAGCCUGAGAGU	ACCACUUACACGCAGCCUGAGAGUGUU	mA*mC*mC*mAmCUUmAmCAmCGmCAGCCmU	chr6:31354623-31354647

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	GAGmAGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028810	122	CCACUUACACGCAGCCUGAGAGUA	CCACUUACACGCAGCCUGAGAGUAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mA*mCmUUAmCmACmGCmAGCCUmGAGAmGUAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCm	chr6:31354624-31354648

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				UGGCAUCG*mU*mU	
G028811	123	UAUCUGCGGAGCCACUCCACGCAC	UAUCUGCGGAGCCACUCCACGCACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mA*mU*mCmUGCmGmGAmGCmCACUCmCACGmCACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356201-31356225
G028812	124	AGCCUGAGAGUAGCUCCCUCCUUU	AGCCUGAGAGUAGCUCCCUCCUUUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACG	mA*mG*mC*mCmUGAmGmAGmUAmGCUCCmCUCCmUUUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCC	chr6:31354636-31354660

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028813	125	CCUGAGUUUGGUCCUCGCCAUCCC	CCUGAGUUUGGUCCUCGCCAUCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mU*mGmAGUmUmUGmGUmCCUCGmCCAUmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355460-31355484
G028814	126	GUGUAUCUCUGCUCUUCUCCAGAA	GUGUAUCUCUGCUCUUCUCCAGAAGUUGUAGCUCCC	mG*mU*mG*mUmAUCmUmCUmGCmUCUUCmUCCAmGAAmGU	chr6:31355366-31355390

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028815	127	CUUCUCCAGAAGGCACCACCACAG	CUUCUCCAGAAGGCACCACCACAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mU*mCmUCCmAmGAmAGmGCACCmACCAmCAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU	chr6:31355379-31355403

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				*mU	
G028816	128	UACAUGGCAUGUGUAUCUCUGCUC	UACAUGGCAUGUGUAUCUCUGCUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mA*mC*mAmUGGmCmAUmGUmGUAUCmUCUGmCUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355356-31355380
G028817	129	UAUCUCUGCUCUUCUCCAGAAGGC	UAUCUCUGCUCUUCUCCAGAAGGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUU	mU*mA*mU*mCmUCUmGmCUmCUmUCUCCmAGAAmGGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmA	chr6:31355369-31355393

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CUGGCAUCGUU	mAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028818	130	UGCUAGGACAGCCAGGCCAGCAAC	UGCUAGGACAGCCAGGCCAGCAACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mG*mC*mUmAGGmAmCAmGCmCAGGCmCAGCmAACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355161-31355185
G028819	131	GCUAGGACAGCCAGGCCAGCAACA	GCUAGGACAGCCAGGCCAGCAACAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGU	mG*mC*mU*mAmGGAmCmAGmCCmAGGCCmAGCAmACAmGUUGmUmAmGmC	chr6:31355162-31355186

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028820	132	GCUCCGAUGACCACAACUGCUAGG	GCUCCGAUGACCACAACUGCUAGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mC*mU*mCmCGAmUmGAmCCmACAACmUGCUmAGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355144-31355168

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G028821	133	UCGUGGGCAUUGUUGCUGGCCUGG	UCGUGGGCAUUGUUGCUGGCCUGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mG*mUmGGGmCmAUmUGmUUGCUmGGCCmUGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355166-31355190
G028822	134	GAUGACCACAACUGCUAGGACAGC	GAUGACCACAACUGCUAGGACAGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCG	mG*mA*mU*mGmACCmAmCAmACmUGCUAmGGACmAGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmU	chr6:31355149-31355173

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UU	GUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028823	135	GUCCUCGUUCAGGGCGAUGUAAUC	GUCCUCGUUCAGGGCGAUGUAAUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mU*mC*mCmUCGmUmUCmAGmGGCGAmUGUAmAUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356326-31356350
G028824	136	CGCAGCCUGAGAGUAGCUCCCUCC	CGCAGCCUGAGAGUAGCUCCCUCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAU	mC*mG*mC*mAmGCCmUmGAmGAmGUAGCmUCCCmUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmA	chr6:31354633-31354657

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			AAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028825	137	GGUCAGUGUGAUCUCCGCAGGGUA	GGUCAGUGUGAUCUCCGCAGGGUAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mG*mU*mCmAGUmGmUGmAUmCUCCGmCAGGmGUAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355491-31355515
G028826	138	GUCAGUGU	GUCAGUGUG	mG*mU*mC*mA	chr6:31355492

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		GAUCUCCG CAGGGUAG	AUCUCCGCA GGGUAGGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mGUGmUmGAm UCmUCCGCmA GGGmUAGmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	-31355516
G028827	139	UACAUCGC CCUGAACG AGGACCUG	UACAUCGCC CUGAACGAG GACCUGGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mU*mA*mC*mA mUCGmCmCCm UGmAACGAmG GACmCUGmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA	chr6:31356317 -31356341

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G028828	140	GGCUCCCA CUCCAUGA GGUAUUUC	GGCUCCCAC UCCAUGAGG UAUUUCGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mG*mG*mC*mU mCCCmAmCUm CCmAUGAGmG UAUmUUCmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31356928 -31356952
G028829	141	UCUUCUCC AGAAGGCA CCACCACA	UCUUCUCCA GAAGGCACC ACCACAGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC	mU*mC*mU*mU mCUCmCmAGm AAmGGCACmC ACCmACAmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU	chr6:31355378 -31355402

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028830	142	AGCAUGAGGGGCUGCCGAAGCCCC	AGCAUGAGGGGCUGCCGAAGCCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mG*mC*mAmUGAmGmGGmGCmUGCCGmAAGCmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355325-31355349
G028831	143	AGACCAGACCAGCAGG	AGACCAGACCAGCAGGAG	mA*mG*mA*mCmCAGmAmCCm	chr6:31355415-31355439

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
		AGAUAGAA	AUAGAAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	AGmCAGGAmGAUAmGAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028832	144	AAGGUUCUAUCUCCUGCUGGUCUG	AAGGUUCUAUCUCCUGCUGGUCUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mA*mG*mGmUUCmUmAUmCUmCCUGCmUGGUmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmG	chr6:31355417-31355441

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028833	145	GUGGAGACCAGACCAGCAGGAGAU	GUGGAGACCAGACCAGCAGGAGAUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mU*mG*mGmAGAmCmCAmGAmCCAGCmAGGAmGAUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355419-31355443
G028834	146	GCAAGGAUUACAUCGCCCUGAACG	GCAAGGAUUACAUCGCCCUGAACGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU	mG*mC*mA*mAmGGAmUmUAmCAmUCGCCmCUGAmACGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCA	chr6:31356325-31356349

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	AU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028835	147	ACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGCU	ACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mC*mAmUGAmGmGCmCAmCCCUGmAGGUmGCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355523-31355547
G028836	148	GACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGC	GACCAUGAGGCCACCCUGAGGUGCGUU	mG*mA*mC*mCmAUGmAmGGmCCmACCCUmG	chr6:31355524-31355548

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	AGGmUGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028837	149	ACCACCCCAUCUCUGACCAUGAGG	ACCACCCCAUCUCUGACCAUGAGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mC*mAmCCCmCmAUmCUmCUGACmCAUGmAGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCm	chr6:31355538-31355562

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				UGGCAUCG*mU*mU	
G028838	150	CACCACCCCAUCUCUGACCAUGAG	CACCACCCCAUCUCUGACCAUGAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mC*mCmACCmCmCAmUCmUCUGAmCCAUmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355539-31355563
G028839	151	AUGCCCGCGGAGGAGGCGCCCGUC	AUGCCCGCGGAGGAGGCGCCCGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACG	mA*mU*mG*mCmCCGmCmGGmAGmGAGGCmGCCCmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCC	chr6:31356374-31356398

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G028840	152	GAGGCGCC CGUCCGGC CCCACGUC	GAGGCGCCC GUCCGGCCC CACGUCGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mG*mA*mG*mG mCGCmCmCGm UCmCGGCCmC CACmGUCmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31356386 -31356410
G028841	153	GCUGCGAC GUGGGGCC GGACGGGC	GCUGCGACG UGGGGCCG GACGGGCGU UGUAGCUCC	mG*mC*mU*mG mCGAmCmGUm GGmGGCCGmG ACGmGGCmGU	chr6:31356385 -31356409

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028842	154	GCGACGUGGGGCCGGACGGGCGCC	GCGACGUGGGGCCGGACGGGCGCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mC*mG*mAmCGUmGmGGmGCmCGGACmGGGCmGCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU	chr6:31356382-31356406

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				*mU	
G028843	155	CGUGAGGUUCGACAGCGACGCCGC	CGUGAGGUUCGACAGCGACGCCGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mG*mU*mGmAGGmUmUCmGAmCAGCGmACGCmCGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356830-31356854
G028931	156	UCCUUUUCCACCUGUGGGAAGAAA	UCCUUUUCCACCUGUGGGAAGAAAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUU	mU*mC*mC*mUmUUUmCmCAmCCmUGUGGmGAAGmAAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAm	chr6:31354654-31354678

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUGGCAUCGUU	AmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028932	157	CAGAGCGAGGCCGGUGAGUGACCC	CAGAGCGAGGCCGGUGAGUGACCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mG*mAmGCGmAmGGmCCmGGUGAmGUGAmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356670-31356694
G032787	158	GGUGUAGAAAUACCUCAUGGAGUG	GGUGUAGAAAUACCUCAUGGAGUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGU	mG*mG*mU*mGmUAGmAmAAmUAmCCUCAmUGGAmGUGmGUUGmUmAmGmC	chr6:31356928-31356952

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032788	159	AGACCCUGGCCCCGGCCCCGCGGU	AGACCCUGGCCCCGGCCCCGCGGUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mG*mA*mCmCCUmGmGCmCCmCGGCCmCCGCmGGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356437-31356461

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
G032789	160	GAGACCCUGGCCCCGGCCCCGCGG	GAGACCCUGGCCCCGGCCCCGCGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mA*mG*mAmCCCmUmGGmCCmCCGGCmCCCGmCGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356436-31356460
G032790	161	CUCACCGGCCUCGCUCUGGUUGUA	CUCACCGGCCUCGCUCUGGUUGUAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCG	mC*mU*mC*mAmCCGmGmCCmUCmGCUCUmGGUUmGUAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmU	chr6:31356682-31356706

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UU	GUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032791	162	CUGCGCGGCUACUACAACCAGAGC	CUGCGCGGCUACUACAACCAGAGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mG*mCmGCGmGmCUmACmUACAAmCCAGmAGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356694-31356718
G032792	163	CAAACUCAGGACACUGAGCUUGUG	CAAACUCAGGACACUGAGCUUGUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAU	mC*mA*mA*mAmCUCmAmGGmACmACUGAmGCUUmGUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmA	chr6:31355446-31355470

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032793	164	UCAGGACACUGAGCUUGUGGAGAC	UCAGGACACUGAGCUUGUGGAGACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mA*mGmGACmAmCUmGAmGCUUGmUGGAmGACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355441-31355465
G032794	165	UCUGGGAA	UCUGGGAAA	mU*mC*mU*mG	chr6:31355222

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		AGGAGGGGAAGAUGAG	GGAGGGGAAGAUGAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGGAmAmAGmGAmGGGGAmAGAUmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	-31355246
G032795	166	CUCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGA	CUCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mC*mUmGGGmAmAAmGGmAGGGGmAAGAmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCA	chr6:31355221-31355245

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G032796	167	ACCCAGUU CGUGAGGU UCGACAGC	ACCCAGUUC GUGAGGUUC GACAGCGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mA*mC*mC*mC mAGUmUmCGm UGmAGGUUmC GACmAGCmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31356844 -31356868
G032797	168	CGCUGCCU GGAGUAGA ACAAAAAC	CGCUGCCUG GAGUAGAAC AAAAACGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC	mC*mG*mC*mU mGCCmUmGGm AGmUAGAAmCA AAmAACmGUU GmUmAmGmCU CCCmUmGmAm AmAmCmCGUU	chr6:31354520 -31354544

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032798	169	CUGGAGGGUGUGAGACCCUGGCCC	CUGGAGGGUGUGAGACCCUGGCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mG*mGmAGGmGmUGmUGmAGACCmCUGGmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356425-31356449
G032799	170	GCCCAGGUCUCGGUCA	GCCCAGGUCUCGGUCAGG	mG*mC*mC*mCmAGGmUmCUm	chr6:31357087-31357111

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
		GGGCCAGG	GCCAGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	CGmGUCAGmGGCCmAGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032800	171	CUGUGUGUUCCGGUCCCAAUACUC	CUGUGUGUUCCGGUCCCAAUACUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mG*mUmGUGmUmUCmCGmGUCCCmAAUAmCUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmG	chr6:31356763-31356787

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032801	172	UCUGUGUGUUCCGGUCCCAAUACU	UCUGUGUGUUCCGGUCCCAAUACUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mU*mGmUGUmGmUUmCCmGGUCCmCAAUmACUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31356762-31356786
G032802	173	UGUGUGUUCCGGUCCCAAUACUCC	UGUGUGUUCCGGUCCCAAUACUCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU	mU*mG*mU*mGmUGUmUmCCmGGmUCCCAmAUACmUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCA	chr6:31356764-31356788

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G032803	174	CGAACCGU CCUCCUGC UGCUCUCG	CGAACCGUC CUCCUGCUG CUCUCGGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mC*mG*mA*mA mCCGmUmCCm UCmCUGCUmG CUCmUCGmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31357116 -31357140
G032804	175	UCUGGAGG GUGUGAGA CCCUGGCC	UCUGGAGGG UGUGAGACC CUGGCCGUU	mU*mC*mU*mG mGAGmGmGUm GUmGAGACmC	chr6:31356424 -31356448

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	CUGmGCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032805	176	CCCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCAC	CCCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mC*mAmGAGmCmCGmUCmUUCCCmAGUCmCACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCm	chr6:31355204-31355228

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				UGGCAUCG*mU*mU	
G032806	177	UCCCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCA	UCCCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mCmAGAmGmCCmGUmCUUCCmCAGUmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31355205-31355229
G032807	178	CCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCACC	CCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCACCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACG	mC*mC*mA*mGmAGCmCmGUmCUmUCCCAmGUCCmACCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCC	chr6:31355203-31355227

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	
G032808	179	GUGUUCCG GUCCCAAU ACUCCGGC	GUGUUCCGG UCCCAAUAC UCCGGCGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mG*mU*mG*mU mUCCmGmGUm CCmCAAUAmCU CCmGGCmGUU GmUmAmGmCU CCCmUmGmAm AmAmCmCGUU mGmCUAmCAA U*AAGmGmCCm GmUmCmGmAm AmAmGmAmUG UGCmCGmCAA mCGCUCUmGm CCmUmUmCmU GGCAUCG*mU* mU	chr6:31356767 -31356791
G032809	180	UGGAGGGU GUGAGACC CUGGCCCC	UGGAGGGUG UGAGACCCU GGCCCCGUU GUAGCUCCC	mU*mG*mG*mA mGGGmUmGUm GAmGACCCmU GGCmCCCmGU	chr6:31356426 -31356450

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032810	181	CCGGCCCCUCCUGCUCUAUCCACG	CCGGCCCCUCCUGCUCUAUCCACGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mG*mGmCCCmCmUCmCUmGCUCUmAUCCmACGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU	chr6:31356786-31356810

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
				*mU	
G032811	182	UCCCACUU GCGCUGGG UGAUCUGA	UCCCACUUG CGCUGGGUG AUCUGAGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU CUGGCAUCG UU	mU*mC*mC*mC mACUmUmGCm GCmUGGGUmG AUCmUGAmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA mAmAmGmAmU GUGCmCGmCA AmCGCUCUmG mCCmUmUmCm UGGCAUCG*mU *mU	chr6:31356270 -31356294
G032812	183	CACAGACU GACCGAGA GAGCCUGC	CACAGACUG ACCGAGAGA GCCUGCGUU GUAGCUCCC UGAAACCGU UGCUACAAU AAGGCCGUC GAAAGAUGU GCCGCAACG CUCUGCCUU	mC*mA*mC*mA mGACmUmGAm CCmGAGAGmA GCCmUGCmGU UGmUmAmGmC UCCCmUmGmA mAmAmCmCGU UmGmCUAmCA AU*AAGmGmCC mGmUmCmGmA	chr6:31356723 -31356747

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1101-1185)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2101-2185)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUGGCAUCGUU	mAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G032813	184	UGCUGGUCAUGGCGCCCCGAACCG	UGCUGGUCAUGGCGCCCCGAACCGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mG*mC*mUmGGUmCmAUmGGmCGCCCmCGAAmCCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:31357133-31357157
G028919	185	CACAUCAGAGCCCUGGGCACUGUC	CACAUCAGAGCCCUGGGCACUGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGU	mC*mA*mC*mAmUCAmGmAGmCCmCUGGGmCACUmGUCmGUUGmUmAmGmC	chr6:31354497-31354521

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1101-1185)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2101-2185)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	

* La secuencia guía divulgada en esta Tabla puede estar no modificada, modificada con el patrón de modificación ilustrativo que se muestra en la Tabla, o modificada con un patrón de modificación diferente divulgado en este documento o disponible en la técnica.

[000589] Tabla **3A. ARN guías de HLA-B de *N. meningitidis* (Nme) ilustrativas adicionales**

ID de guía	**Secuencia guía**	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2186-2191)
G034206	CAAACUCAGGACACUGAGCUUGUG (SEQ ID NO: 163)	mC*mA*mA*mAmCUCmAmGGmACmACUGAmGCUUmGUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2186)
G034207	UCAGGACACUGAGCUUGUGGAGAC (SEQ ID NO:	mU*mC*mA*mGmGACmAmCUmGAmGCUUGmUGGAmGACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*

ID de guía	**Secuencia guía**	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2186-2191)
	164)	mU (SEQ ID NO: 2187)
G034208	UCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGAG (SEQ ID NO: 165)	mU*mC*mU*mGmGGAmAmAGmGAmGGGGAmAGAUmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2188)
G034209	CUCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGA (SEQ ID NO: 166)	mC*mU*mC*mUmGGGmAmAAmGGmAGGGGmAAGAmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2189)
G034210	CUGGAGGGUGUGAGACCCUGGCCC (SEQ ID NO: 169)	mC*mU*mG*mGmAGGmGmUGmUGmAGACCmCUGGmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2190)
G034211	UCCCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCA (SEQ ID NO: 177)	mU*mC*mC*mCmAGAmGmCCmGUmCUUCCmCAGUmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2191)

* La secuencia guía divulgada en esta Tabla puede estar no modificada, modificada con el patrón de modificación ilustrativo que se muestra en la Tabla, o modificada con un patrón de modificación diferente divulgado en este documento o disponible en la técnica.

[000590] En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-91. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 13, 18, 32, 36, 39, 48-56, 58, 64-71, 73-73, 80-82, 86, y 88-91. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 13, 36, 39, 49-56, 64-71, 74, 80-82, 88, y 90-91. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 13, 39, 49, 52, 65, 74, 82, y 91. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 39, y 49- 52.

En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 36, 39, 49, 50, 51, y 52. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 39, 49, y 52. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 49, 52-54, 55, 56, 64, 65, 67-71, 73-74, 80-82, y 90. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 49, 51, 74, 81, y 82. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 13 o 74. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía de SEQ ID NO: 74.

[000591] En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101-185. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101, 103, 106, 107, 114, 117, 118, 125-129, 137, 138, 141, 143, 144, 145, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 179, y 180. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 65 y 74. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 49, 52-54, 56, 64-65, 67-71, 73-74, 80-82, 88, y 90-91. En algunas modalidades, el gARN de HLA-B comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 74, 82, y 91.

[000592] En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 1-91 o 101-185. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101, 103, 106, 107, 117, 125-129, 137, 138, 141, 143, 144, 145, 159, 160, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 179, y 180. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101, 103, 106, 117, 118, 125-128, 133, 137-138, 141, 143-144, 159, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 173, 177, 178, y 180. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101, 106, 114, 117-118, 125-128, 133, 137-138, 141, 143-144, 159, 163, 164, 165, 166, 169, 171, 173, 177, 178, y 180. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101, 117-118, 125-128, 137-138, 144, 159, 163, 164, 165, 166, 169, 177, 178, y 180. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 101, 117, 127, 137-138, 163, 164, 165, 166, 169, y 177. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 163-166, 169, y 177. En algunas modalidades, el gARN

comprende una secuencia seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 2186-2191. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 163. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 164. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 165. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 166. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 169. En algunas modalidades, el gARN comprende una secuencia guía que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 177.

[000593] En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 o 101-185. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 o 101-185. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que es al menos 95% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 o 101-185.

[000594] En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que comprende al menos 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las **Tablas 2-3**. Como se usa en este documento, al menos 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica significa, por ejemplo, al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas en donde las coordenadas genómicas incluyen 10 nucleótidos en la dirección 5' y 10 nucleótidos en la dirección 3' de los rangos enumerados en las **Tablas 2-3**. Por ejemplo, un ARN guía de HLA-B puede comprender 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410, incluidos los nucleótidos límite de estos rangos. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en la **Tabla 2**, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en la **Tabla 3**. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, u 85% idéntica a una secuencia seleccionada de una secuencia que tiene al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en la **Tabla 2**, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10

nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en la **Tabla 3**.

[000595] En algunas modalidades, el ARN guía de las **Tablas 2-3** comprende una secuencia guía que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las **Tablas 2-3**. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia guía que comprende al menos 20 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las **Tablas 2-3**. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 3 En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 4. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 6. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 7. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 8. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: : 9. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 17. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 18. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 19. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 20. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 21. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 22. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 23. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 29. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 30. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 31. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 32. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 33. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID

NO: 35. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 36. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 37. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 38. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 39. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 40. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 41. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 42. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 43. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 44. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 45. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 46. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 47. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 48. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 49. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 50. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 51. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 52. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 53. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 54. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 55. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 56. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 57. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 58. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 59. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 60. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 64. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 65. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 66. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 67. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 68. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 69. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 70. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 71. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 72. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 73. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 74. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 75. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 76. En algunas

modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 77. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 78. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 79. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 82. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 83. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 84. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 85. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 86. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 87. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 88. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 89. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 90. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 91.

[000596] En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 101. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 102. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 103. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 104. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 105. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 106. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 107. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 108. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 109. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 110. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 111. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 112. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 113. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 114. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 115. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 116. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 117. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 118. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 119. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 120. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 121. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 122. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 123. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 124. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 125. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 126. En algunas

modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 127. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 128. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 129. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 130. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 131. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 132. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 133. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 134. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 135. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 137. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 138. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 139. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 140. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 141. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 142. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 143. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 144. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 145. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 146. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 147. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 148. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 149. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 150. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 151. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 152. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 153. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 154. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 155. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 156. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 157. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 158. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 159. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 160. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 161. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 162. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 163. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 164. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 165. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 166. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 167. En algunas modalidades, el ARN

guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 168. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 169. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 170. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 171. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 172. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 173. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 174. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 175. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 176. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 177. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 178. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 179. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 181. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 182. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 183. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 184. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 185. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2186. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2187. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2188. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2189. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2190. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la SEQ ID NO: 2191.

[000597] En este documento se proporcionan modalidades adicionales de ARN guía de HLA-B, que incluyen, por ejemplo, modificaciones ilustrativas del ARN guía.

2. Modificaciones genéticas para HLA-B

[000598] En algunas modalidades, los métodos y composiciones divulgados en este documento modifican genéticamente al menos un nucleótido en el gen HLA-B en una célula. Las modificaciones genéticas abarcan la población de modificaciones que resultan del contacto con un sistema de edición de genes (por ejemplo, la población de ediciones que resultan de Cas9 y un ARN guía de HLA-B, o la población de ediciones que resultan de BC22 y un ARN guía de HLA-B).

[000599] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6: 31355182-31355596 o (b) chr6:31355203-31356461.

[000600] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401;

chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[000601] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-31355165.

[000602] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434.

[000603] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[000604] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31355192-31355212; chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; y chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367. En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la modificación

genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360.

[000605] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000606] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000607] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; ch6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000608] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; ch6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-

31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[000609] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[000610] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; y chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[000611] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410.

[000612] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355347-

31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[000613] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355349-31355369; chr6:31355348-31355368; o chr6:31355145-31355165.

[000614] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355414-31355434.

[000615] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355349-31355369; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355205-31355225; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355182-31355202; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355145-31355165; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355410-31355430; chr6:31355414-31355434; o chr6:31355409-31355429.

[000616] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368, chr6:31355349-31355369, chr6:31355192-31355212, chr6:31355347-31355367, chr6:31355340-31355360, chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355349-31355369 o chr6:31355348-31355368. En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355192-31355212 o chr6:31355347-31355367. En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355347-31355367; chr6:31355340-31355360; o chr6:31355409-31355429. En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas

genómicas elegidas de: chr6:31355348-31355368; chr6:31355145-31355165; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; o chr6:31355340-31355360.

[000617] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6: 31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000618] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355361-31355385; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355356-31355380; chr6:31355366-31355390; chr6:31355417-31355441; chr6:31357078-31357102; chr6:31355460-31355484; chr6:31355415-31355439; chr6:31355166-31355190; chr6:31355378-31355402; chr6:31355401-31355425; y chr6:31356262-31356286; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000619] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; ch6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; o chr6:31356764-31356788.

[000620] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; ch6:31355491-31355515;

chr6:31355361-31355385; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[000621] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465.

[000622] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:31355182-31355202; chr6:31355348-31355368; chr6:31355180-31355200; chr6:31355145-31355165; chr6:31355349-31355369; chr6:31355157-31355177; chr6:31356381-31356401; chr6:31356380-31356400; chr6:31355204-31355224; chr6:31355205-31355225; chr6:31355185-31355205; chr6:31355191-31355211; chr6:31355192-31355212; chr6:31355190-31355210; chr6:31355193-31355213; chr6:31355198-31355218; chr6:31355320-31355340; chr6:31355319-31355339; chr6:31355178-31355198; chr6:31355347-31355367; chr6:31355432-31355452; chr6:31355340-31355360; chr6:31355576-31355596; chr6:31355410-31355430; chr6:31355419-31355439; chr6:31355414-31355434; y chr6:31355409-31355429; o (b) chr6:31356777-31356801; chr6:31355492-31355516; chr6:31355379-31355403; chr6:31355491-31355515; chr6:31355361-31355385; chr6:31355356-31355380; chr6:31355460-31355484; chr6:31357078-31357102; chr6:31355417-31355441; chr6:31355366-31355390; chr6:31355415-31355439; chr6:31355378-31355402; chr6:31355166-31355190; chr6:31355401-31355425; ch6:31355469-31355493; chr6:31356262-31356286; chr6:31355419-31355443; chr6:31355390-31355414; chr6:31355369-31355393; chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; chr6:31355441-31355465; chr6:31355203-31355227; chr6:31356437-31356461; chr6:31356426-31356450; chr6:31356763-31356787; chr6:31356764-31356788; chr6:31356762-31356786; chr6:31355204-31355228; chr6:31356436-31356460; o chr6:31356767-31356791.

[000623] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o (b) chr6:31355390-31355414; chr6:31355417-31355441; o chr6: 31356386-31356410.

[000624] En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende uno cualquiera o más de una inserción, eliminación, sustitución o desaminación de al menos un nucleótido en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende una inserción de 1, 2, 3, 4 o 5 o más nucleótidos en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B

comprende una eliminación de 1, 2, 3, 4 o 5 o más nucleótidos en una secuencia diana. En otras modalidades, la modificación para HLA-B comprende una inserción de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 o más nucleótidos en una secuencia diana. En otras modalidades, la modificación para HLA-B comprende una eliminación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 o más nucleótidos en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende un indel, que generalmente se define en la técnica como una inserción o eliminación de menos de 1000 pares de bases (pb). En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende un indel que resulta en una mutación de desplazamiento del marco de lectura en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende una sustitución de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 o más nucleótidos en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende una o más de una inserción, eliminación o sustitución de nucleótidos que resultan de la incorporación de un ácido nucleico plantilla. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B comprende una inserción de un ácido nucleico de donante en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-B no es transitoria.

3. ARN guías de HLA-A

[000625] Los métodos y composiciones proporcionados en este documento divulgan ARN guías útiles para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A. En algunas modalidades, dichos ARN guías dirigen un agente de unión a ADN guiado por ARN a una secuencia diana genómica de HLA-A y pueden denominarse en este documento "ARN guías de HLA-A". En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a una secuencia diana genómica de HLA-A humano. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de las SEQ ID NO: 301-428, 429-462, 463-511 y 512-590. En el documento PCT/US2021/064930 se proporciona una descripción más detallada de los ARN guía para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y para las modificaciones genéticas de HLA-A, cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

[000626] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARN guía de HLA-A descrito en este documento y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000627] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARN guía simple (sgARN) de HLA-A que comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590. En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende sgARN de HLA-A descrito en este documento y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000628] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un ARN guía dual (dgARN) de HLA-A que comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590. En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende un dgARN de HLA-A descrito en este documento y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000629] En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 301-590. Secuencias guía de HLA-A ilustrativas se muestran a continuación en la **Tabla 4** (SEQ ID NO: 301-428), **Tabla 5A** y **Tabla 5B (**SEQ ID NO: 429-482), y **Tabla 6** (SEQ ID NO: 483-498, 500-511), y Tabla 7 (SEQ ID NO: 512-590). En algunas modalidades, el gARN de HLA-A es un sgARN que comprende una secuencia como se muestra a continuación en la **Tabla 4** (SEQ ID NO: 1301-1428 y 2301-2428), **Tabla 6** (SEQ ID NO: 1483-1498, 1500-1511, 2483-2498, 2500-2511), **Tabla 7** (SEQ ID NO: 1512-1590 y 2512-2590), y **Table 9A** (SEQ ID NO: 3111 y 3112).

[000630] **Tabla 4**. ARN guías de HLA-A Spy ilustrativos

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G018983	301	UGGAGGGCCUGAUGUGUGUU	UGGAGGGCCUGAUGUGUGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU	mU*mG*mG*AGGGCCUGAUGUGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAm	chr6:29945290-29945310 (dispar con hg38=2)

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018984	302	GCCUGAUGUGUGUUGGGUGU	GCCUGAUGUGUGUUGGGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mC*UGAUGUGUGUUGGGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945296-29945316 (dispar con hg38=2)
G018985	303	CCUGAUGUGUGUUGGGUGUU	CCUGAUGUGUGUUGGGUGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAG	mC*mC*mU*GAUGUGUGUUGGGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29945297-29945317 (dispar con hg38=1)

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018986	304	CCCAACACCCAACACACAUC	CCCAACACCCAACACACAUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mC*AACACCCAACACACAUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945300-29945320 (dispar con hg38=1)
G018965	305	UCAGGAAA	UCAGGAAA	mU*mC*mA*GGAA	chr6:29890117-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		CAUGAAGAAAGC	CAUGAAGAAAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	ACAUGAAGAAAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29890137
G019018	306	AGGCGCCUGGGCCUCUCCCG	AGGCGCCUGGGCCUCUCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mA*mG*mG*CGCCUGGGCCUCUCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmA	chr6:29927058-29927078

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018937	307	CGGGCUGGCCUCCCACAAGG	CGGGCUGGCCUCCCACAAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mG*GCUGGCCUCCCACAAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29934330-29934350
G018990	308	ACGGCCAUCCUCGGCGUCUG	ACGGCCAUCCUCGGCGUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mA*mC*mG*GCCAUCCUCGGCGUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29942541-29942561

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018991	309	GACGGCCAUCCUCGGCGUCU	GACGGCCAUCCUCGGCGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mC*GGCCAUCCUCGGCGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942542-29942562
G018992	310	GACGCCGAGGAUGGCCGUCA	GACGCCGAGGAUGGCCGUCAGUUU	mG*mA*mC*GCCGAGGAUGGCCGUCAGUUUUAGAmG	chr6:29942543-29942563

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018993	311	UGACGGCCAUCCUCGGCGUC	UGACGGCCAUCCUCGGCGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mA*CGGCCAUCCUCGGCGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29942543-29942563

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G018994	312	GGCGCCAUGACGGCCAUCCU	GGCGCCAUGACGGCCAUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mC*GCCAUGACGGCCAUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942550-29942570
G018995	313	ACAGCGACGCCGCGAGCCAG	ACAGCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mA*mC*mA*GCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29942864-29942884

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018996	314	CGACGCCGCGAGCCAGAGGA	CGACGCCGCGAGCCAGAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mA*CGCCGCGAGCCAGAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942868-29942888
G018997	315	CGAGCCAGAGGAUGGAGCCG	CGAGCCAGAGGAUGGAGCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	mC*mG*mA*GCCAGAGGAUGGAGCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29942876-29942896

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018998	316	CGGCUCCAUCCUCUGGCUCG	CGGCUCCAUCCUCUGGCUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mG*CUCCAUCCUCUGGCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942876-29942896
G018999	317	GAGCCAGA	GAGCCAGA	mG*mA*mG*CCAG	chr6:29942877-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		GGAUGGAGCCGC	GGAUGGAGCCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AGGAUGGAGCCGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29942897
G019000	318	GCGCCCGCGGCUCCAUCCUC	GCGCCCGCGGCUCCAUCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mG*mC*mG*CCCGCGGCUCCAUCCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29942883-29942903

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019001	319	GCCCGUCCGUGGGGGAUGAG	GCCCGUCCGUGGGGGAUGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mC*CGUCCGUGGGGGAUGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943062-29943082
G019002	320	UCAUCCCCCACGGACGGGCC	UCAUCCCCCACGGACGGGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mU*mC*mA*UCCCCCACGGACGGGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29943063-29943083

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019003	321	AUCUCGGACCCGGAGACUGU	AUCUCGGACCCGGAGACUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mU*mC*UCGGACCCGGAGACUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943092-29943112
G019004	322	GGGGUCCCGCGGCUUCGGGG	GGGGUCCCGCGGCUUCGGGGGU	mG*mG*mG*GUCCGCGGCUUCGGGGGUUUUAGA	chr6:29943115-29943135

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCmAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019005	323	CUCGGGGUCCCGCGGCUUCG	CUCGGGGUCCCGCGGCUUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mC*GGGGUCCCGCGGCUUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*	chr6:29943118-29943138

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				mU*mU	
G019006	324	UCUCGGGGUCCCGCGGCUUC	UCUCGGGGUCCCGCGGCUUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mC*mU*CGGGGUCCCGCGGCUUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943119-29943139
G019007	325	GUCUCGGGGUCCCGCGGCUU	GUCUCGGGGUCCCGCGGCUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU	mG*mU*mC*UCGGGGUCCCGCGGCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAm	chr6:29943120-29943140

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UGAAAAAG UGGCACCG AGUCGGUG CUUUU	AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU	
G019008	326	GCAAGGGU CUCGGGGU CCCG	GCAAGGGU CUCGGGG UCCCGGUU UUAGAGCU AGAAAUAG CAAGUUAA AAUAAGGC UAGUCCGU UAUCAACU UGAAAAAG UGGCACCG AGUCGGUG CUUUU	mG*mC*mA*AGGG UCUCGGGGUCC CGGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU	chr6:29943126-29943146
G019009	327	GGACCCCG AGACCCUU GCCC	GGACCCCG AGACCCUU GCCCGUUU UAGAGCUA GAAAUAGC	mG*mG*mA*CCCC GAGACCCUUGCC CGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC	chr6:29943128-29943148

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019010	328	GACCCCGAGACCCUUGCCCC	GACCCCGAGACCCUUGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mC*CCCGAGACCCUUGCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943129-29943149
G019011	329	CGAGACCC	CGAGACCC	mC*mG*mA*GACC	chr6:29943134-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		UUGCCCCGGGAG	UUGCCCCGGGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CUUGCCCCGGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29943154
G019012	330	CUCCCGGGGCAAGGGUCUCG	CUCCCGGGGCAAGGGUCUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mC*mU*mC*CCGGGGCAAGGGUCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29943134-29943154

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019013	331	UCUCCCGGGGCAAGGGUCUC	UCUCCCGGGGCAAGGGUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mC*mU*CCCGGGGCAAGGGUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943135-29943155
G019014	332	CUCUCCCGGGGCAAGGGUCU	CUCUCCCGGGGCAAGGGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mC*mU*mC*UCCCGGGGCAAGGGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29943136-29943156

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019015	333	CCUUGCCCCGGGAGAGGCCC	CCUUGCCCCGGGAGAGGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mU*UGCCCCGGGAGAGGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943140-29943160
G019016	334	CUGGGCCUCUCCCGGGGCAA	CUGGGCCUCUCCCGGGGCAAGUUU	mC*mU*mG*GGCCUCUCCCGGGGCAAGUUUUAGAm	chr6:29943142-29943162

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G019017	335	CCUGGGCCUCUCCCGGGGCA	CCUGGGCCUCUCCCGGGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mU*GGGCCUCUCCCGGGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*	chr6:29943143-29943163

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				mU*mU	
G019019	336	UUUAGGCCAAAAAUCCCCCC	UUUAGGCCAAAAAUCCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mU*mU*AGGCCAAAAAUCCCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943188-29943208
G021208	337	CGCUGCAGCGCACGGGUACC	CGCUGCAGCGCACGGGUACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mC*mG*mC*UGCAGCGCACGGGUACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29943528-29943548

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021209	338	GCUGCAGCGCACGGGUACCA	GCUGCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mU*GCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943529-29943549
G021210	339	CUGCAGCGCACGGGUACCAG	CUGCAGCGCACGGGUACCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	mC*mU*mG*CAGCGCACGGGUACCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29943530-29943550

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018932	340	CGCACGGGUACCAGGGGCCA	CGCACGGGUACCAGGGGCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mC*ACGGGUACCAGGGGCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943536-29943556
G018933	341	GCACGGGU	GCACGGGU	mG*mC*mA*CGG	chr6:29943537-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		ACCAGGGGCCAC	ACCAGGGGCCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GUACCAGGGGCCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29943557
G018934	342	CACGGGUACCAGGGGCCACG	CACGGGUACCAGGGGCCACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mC*mA*mC*GGGUACCAGGGGCCACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29943538-29943558

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018935	343	GGGAGGCGCCCCGUGGCCCC	GGGAGGCGCCCCGUGGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mG*AGGCGCCCCGUGGCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943549-29943569
G018936	344	GCGAUCAGGGAGGCGCCCCG	GCGAUCAGGGAGGCGCCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGC	mG*mC*mG*AUCAGGGAGGCGCCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	chr6:29943556-29943576

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	UAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021211	345	UCCUUGUGGGAGGCCAGCCC	UCCUUGUGGGAGGCCAGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mC*mC*UUGUGGGAGGCCAGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943589-29943609
G018938	346	CUCCUUGUGGGAGGCCAGCC	CUCCUUGUGGGAGGCCAGCCGUU	mC*mU*mC*CUUGUGGGAGGCCAGCCGUUUUAGAmG	chr6:29943590-29943610

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018939	347	GGCUGGCCUCCCACAAGGAG	GGCUGGCCCUCCCACAAGGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mC*UGGCCUCCCACAAGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29943590-29943610

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G018940	348	UUGUCUCCCCUCCUUGUGGG	UUGUCUCCCCUCCUUGUGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mU*mG*UCUCCCCUCCUUGUGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943599-29943619
G018941	349	CCACAAGGAGGGGAGACAAU	CCACAAGGAGGGGAGACAAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mC*mC*mA*CAAGGAGGGGAGACAAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29943600-29943620

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018942	350	CACAAGGAGGGGAGACAAUU	CACAAGGAGGGGAGACAAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mA*mC*AAGGAGGGGAGACAAUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943601-29943621
G018943	351	CAAUUGUCUCCCCUCCUUGU	CAAUUGUCUCCCCUCCUUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	mC*mA*mA*UUGUCUCCCCUCCUUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29943602-29943622

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018944	352	CCAAUUGUCUCCCCUCCUUG	CCAAUUGUCUCCCCUCCUUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mA*AUUGUCUCCCCUCCUUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943603-29943623
G018945	353	AUCCCUCG	AUCCCUCG	mA*mU*mC*CCUC	chr6:29943774-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		AAUACUGAUGAG	AAUACUGAUGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GAAUACUGAUGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29943794
G018946	354	AACCACUCAUCAGUAUUCGA	AACCACUCAUCAGUAUUCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mA*mA*mC*CACUCAUCAGUAUUCGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29943779-29943799

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018947	355	GAACCACUCAUCAGUAUUCG	GAACCACUCAUCAGUAUUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mA*CCACUCAUCAGUAUUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943780-29943800
G018948	356	GAGGAAAAGUCACGGGCCCA	GAGGAAAAGUCACGGGCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mG*mA*mG*GAAAAGUCACGGGCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29943822-29943842

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018949	357	GGCCCGUGACUUUUCCUCUC	GGCCCGUGACUUUUCCUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mC*CCGUGACUUUUCCUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943824-29943844
G018950	358	UGCUUCACACUCAAUGUGUG	UGCUUCACACUCAAUGUGUGGUUU	mU*mG*mC*UUCACACUCAAUGUGUGGUUUUAGAmG	chr6:29943857-29943877

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018951	359	GCUUCACACUCAAUGUGUGU	GCUUCACACUCAAUGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mU*UCACACUCAAUGUGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29943858-29943878

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G018952	360	CUUCACACUCAAUGUGUGUG	CUUCACACUCAAUGUGUGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mU*CACACUCAAUGUGUGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943859-29943879
G018953	361	UUCACACUCAAUGUGUGUGG	UUCACACUCAAUGUGUGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU	mU*mU*mC*ACACUCAAUGUGUGUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29943860-29943880

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UGAAAAAG UGGCACCG AGUCGGUG CUUUU	mAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmA mGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*m U*mU	
G018954	362	UUGAGAAU GGACAGGA CACC	UUGAGAAU GGACAGGA CACCGUUU UAGAGCUA GAAAUAGC AAGUUAAA AUAAGGCU AGUCCGUU AUCAACUU GAAAAAGU GGCACCGA GUCGGUG CUUUU	mU*mU*mG*AGAA UGGACAGGACAC CGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmA mAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmA mGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*m U*mU	chr6:29944026-29944046
G021205	363	AGGCAUUU UGCAUCUG UCAU	AGGCAUUU UGCAUCUG UCAUGUUU UAGAGCUA GAAAUAGC	mA*mG*mG*CAUU UUGCAUCUGUCA UGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC	chr6:29944077-29944097

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021206	364	CAGGCAUUUUGCAUCUGUCA	CAGGCAUUUUGCAUCUGUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mA*mG*GCAUUUUGCAUCUGUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944078-29944098
G018955	365	AGGGGCCC	AGGGGCCC	mA*mG*mG*GGC	chr6:29944458-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		UGACCCUGCUAA	UGACCCUGCUAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CCUGACCCUGCUAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29944478
G018956	366	UGGGAAAAGAGGGGAAGGUG	UGGGAAAAGAGGGGAAGGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCG	mU*mG*mG*GAAAAGAGGGGAAGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29944478-29944498

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018957	367	UGGAGGAGGAAGAGCUCAGG	UGGAGGAGGAAGAGCUCAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mG*AGGAGGAAGAGCUCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944597-29944617
G018958	368	UGAGAUUUCUUGUCUCACUG	UGAGAUUUCUUGUCUCACUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mU*mG*mA*GAUUUCUUGUCUCACUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29944642-29944662

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018959	369	GAGAUUUCUUGUCUCACUGA	GAGAUUUCUUGUCUCACUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mG*AUUUCUUGUCUCACUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944643-29944663
G018960	370	UAAAGCACCUGUUAAAAUGA	UAAAGCACCUGUUAAAAUGAGUUU	mU*mA*mA*AGCACCUGUUAAAAUGAGUUUUAGAmG	chr6:29944772-29944792

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018961	371	AAUCUGUCCUUCAUUUUAAC	AAUCUGUCCUUCAUUUUAACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mU*CUGUCCUUCAUUUUAACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29944782-29944802

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G018962	372	GUCACAGGGGAAGGUCCCUG	GUCACAGGGGAAGGUCCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mU*mC*ACAGGGGAAGGUCCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944850-29944870
G018964	373	AAACAUGAAGAAAGCAGGUG	AAACAUGAAGAAAGCAGGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACU	mA*mA*mA*CAUGAAGAAAGCAGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29944907-29944927

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UGAAAAAG UGGCACCG AGUCGGUG CUUUU	mAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmA mGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*m U*mU	
G018966	374	UGUCCUGU GAGAUACC AGAA	UGUCCUGU GAGAUACC AGAAGUUU UAGAGCUA GAAAUAGC AAGUUAAA AUAAGGCU AGUCCGUU AUCAACUU GAAAAAGU GGCACCGA GUCGGUG CUUUU	mU*mG*mU*CCUG UGAGAUACCAGA AGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmA mAmGmUmGmGm CmAmCmCmGmA mGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*m U*mU	chr6:29945024-29945044
G018967	375	AUGAAGGA GGCUGAUG CCUG	AUGAAGGA GGCUGAUG CCUGGUUU UAGAGCUA GAAAUAGC	mA*mU*mG*AAGG AGGCUGAUGCCU GGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC	chr6:29945097-29945117

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018968	376	AGGCUGAUGCCUGAGGUCCU	AGGCUGAUGCCUGAGGUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mG*CUGAUGCCUGAGGUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945104-29945124
G018969	377	GGCUGAUG	GGCUGAUG	mG*mG*mC*UGAU	chr6:29945105-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		CCUGAGGUCCUU	CCUGAGGUCCUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GCCUGAGGUCCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29945125
G018970	378	CACAAUAUCCCAAGGACCUC	CACAAUAUCCCAAGGACCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mC*mA*mC*AAUAUCCCAAGGACCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29945116-29945136

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018971	379	GGUCCUUGGGAUAUUGUGUU	GGUCCUUGGGAUAUUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mU*CCUUGGGAUAUUGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945118-29945138
G018972	380	GUCCUUGGGAUAUUGUGUUU	GUCCUUGGGAUAUUGUGUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mG*mU*mC*CUUGGGAUAUUGUGUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29945119-29945139

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018973	381	CUCCCAAACACAAUAUCCCA	CUCCCAAACACAAUAUCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mC*CCAACACAAUAUCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945124-29945144
G018974	382	UCCUCUAGCCACAUCUUCUG	UCCUCUAGCCACAUCUUCUGGUUU	mU*mC*mC*UCUAGCCACAUCUUCUGGUUUUAGAmG	chr6:29945176-29945196

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018975	383	ACAGAAGAUGUGGCUAGAGG	ACAGAAGAUGUGGCUAGAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mA*GAAGAUGUGGCUAGAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29945177-29945197

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G018976	384	CCUCUAGCCACAUCUUCUGU	CCUCUAGCCACAUCUUCUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mU*CUAGCCACAUCUUCUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945177-29945197
G018977	385	CCCACAGAAGAUGUGGCUAG	CCCACAGAAGAUGUGGCUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mC*mC*mC*ACAGAAGAUGUGGCUAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29945180-29945200

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018978	386	GUCAGAUCCCACAGAAGAUG	GUCAGAUCCCACAGAAGAUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mU*mC*AGAUCCCACAGAAGAUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945187-29945207
G018979	387	AUCUUCUGUGGGAUCUGACC	AUCUUCUGUGGGAUCUGACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	mA*mU*mC*UUCUGUGGGAUCUGACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29945188-29945208

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018980	388	CCCAGGCAGUGACAGUGCCC	CCCAGGCAGUGACAGUGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mC*AGGCAGUGACAGUGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945228-29945248
G018981	389	CUGGGCAC	CUGGGCAC	mC*mU*mG*GGCA	chr6:29945230-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		UGUCACUGCCUG	UGUCACUGCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CUGUCACUGCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29945250
G018982	390	CCUGGGCACUGUCACUGCCU	CCUGGGCACUGUCACUGCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mC*mC*mU*GGGCACUGUCACUGCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29945231-29945251

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021207	391	CCCUGGGCACUGUCACUGCC	CCCUGGGCACUGUCACUGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mC*UGGGCACUGUCACUGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945232-29945252
G018987	392	UUGGGUGUUGGGCGGAACAG	UUGGGUGUUGGGCGGAACAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGG	mU*mU*mG*GGUGUUGGGCGGAACAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU	chr6:29945308-29945328

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	UAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018988	393	UGGAUGUAUUGAGCAUGCGA	UGGAUGUAUUGAGCAUGCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mG*AUGUAUUGAGCAUGCGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945361-29945381
G018989	394	GGAUGUAUUGAGCAUGCGAU	GGAUGUAUUGAGCAUGCGAUGUUU	mG*mG*mA*UGUAUUGAGCAUGCGAUGUUUUAGAmG	chr6:29945362-29945382

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Ilustrativa Secuencia completa (SEQ ID NO: 1301-1428)	Secuencia Mod ilustrativa (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	Coordenadas genómicas (hg38)
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G018963	395	AACAUGAAGAAAGCAGGUGU	AACAUGAAGAAAGCAGGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mC*AUGAAGAAAGCAGGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:31382543-31382563

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G021885	396	UAGCCCACGGCGAUGAAGCG	UAGCCCACGGCGAUGAAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	U*mU mU*mA*mG*CCCACGGCGAUGAAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942815-29942835
G021886	397	GUAGCCCACGGCGAUGAAGC	GUAGCCCACGGCGAUGAAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mG*mU*mA*GCCCACGGCGAUGAAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29942816-29942836

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021887	398	CGUAGCCCACGGCGAUGAAG	CGUAGCCCACGGCGAUGAAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mU*AGCCCACGGCGAUGAAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942817-29942837
G021888	399	CUUCAUCGCCGUGGGCUACG	CUUCAUCGCCGUGGGCUACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAG	mC*mU*mU*CAUCGCCGUGGGCUACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm	chr6:29942817-29942837

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021889	400	CGUGUCGUCCACGUAGCCCA	CGUGUCGUCCACGUAGCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mU*GUCGUCCACGUAGCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942828-29942848
G021890	401	UGGACGAC	UGGACGAC	mU*mG*mG*ACGA	chr6:29942837-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		ACGCAGUUCGUG	ACGCAGUUCGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CACGCAGUUCGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29942857
G021891	402	GGAUGGAGCCGCGGGCGCCG	GGAUGGAGCCGCGGGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCG	mG*mG*mA*UGGAGCCGCGGGCGCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGm	chr6:29942885-29942905

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCGGUGCUUUU	AmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021892	403	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGC	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mG*GGCGCCGUGGAUAGAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942895-29942915
G021893	404	UGCUCUAUCCACGGCGCCCG	UGCUCUAUCCACGGCGCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mU*mG*mC*UCUAUCCACGGCGCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29942896-29942916

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021894	405	GGCGCCGUGGAUAGAGCAGG	GGCGCCGUGGAUAGAGCAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mC*GCCGUGGAUAGAGCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942898-29942918
G021895	406	GCGCCGUGGAUAGAGCAGGA	GCGCCGUGGAUAGAGCAGGAGUU	mG*mC*mG*CCGUGGAUAGAGCAGGAGUUUUAGAmG	chr6:29942899-29942919

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021896	407	CGCCGUGGAUAGAGCAGGAG	CGCCGUGGAUAGAGCAGGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mC*CGUGGAUAGAGCAGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29942900-29942920

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G021897	408	GUGGAUAGAGCAGGAGGGGC	GUGGAUAGAGCAGGAGGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mU*mG*GAUAGAGCAGGAGGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942904-29942924
G021898	409	GGCCCCUCCUGCUCUAUCCA	GGCCCCUCCUGCUCUAUCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mG*mG*mC*CCCUCCUGCUCUAUCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29942905-29942925

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021899	410	AGCAGGAGGGGCCGGAGUAU	AGCAGGAGGGGCCGGAGUAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mC*AGGAGGGGCCGGAGUAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29942912-29942932
G021900	411	GCAGGAGGGGCCGGAGUAUU	GCAGGAGGGGCCGGAGUAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAG	mG*mC*mA*GGAGGGGCCGGAGUAUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29942913-29942933

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021901	412	GGAGUGGCUCCGCAGAUACC	GGAGUGGCUCCGCAGAUACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mA*GUGGCUCCGCAGAUACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943490-29943510
G021902	413	CUCCGCAG	CUCCGCAG	mC*mU*mC*CGCA	chr6:29943497-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		AUACCUGGAGAA	AUACCUGGAGAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GAUACCUGGAGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29943517
G021903	414	UCCGCAGAUACCUGGAGAAC	UCCGCAGAUACCUGGAGAACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mU*mC*mC*GCAGAUACCUGGAGAACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29943498-29943518

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021904	415	CAGAUACCUGGAGAACGGGA	CAGAUACCUGGAGAACGGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mA*mG*AUACCUGGAGAACGGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943502-29943522
G021905	416	UCCCGUUCUCCAGGUAUCUG	UCCCGUUCUCCAGGUAUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mU*mC*mC*CGUUCUCCAGGUAUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29943502-29943522

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021906	417	GCGUCUCCUUCCCGUUCUCC	GCGUCUCCUUCCCGUUCUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mG*UCUCCUUCCCGUUCUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943511-29943531
G021907	418	GAAGGAGACGCUGCAGCGCA	GAAGGAGACGCUGCAGCGCAGUUU	mG*mA*mA*GGAGACGCUGCAGCGCAGUUUUAGAmG	chr6:29943520-29943540

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			UAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021908	419	AAGGAGACGCUGCAGCGCAC	AAGGAGACGCUGCAGCGCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mA*mG*GAGACGCUGCAGCGCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*m	chr6:29943521-29943541

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U*mU	
G021909	420	AGAUCUACAGGCGAUCAGGG	AGAUCUACAGGCGAUCAGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mG*mA*UCUACAGGCGAUCAGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943566-29943586
G021910	421	UGAUCGCCUGUAGAUCUCCC	UGAUCGCCUGUAGAUCUCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUU	mU*mG*mA*UCGCCUGUAGAUCUCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmA	chr6:29943569-29943589

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021911	422	GGGAGAUCUACAGGCGAUCA	GGGAGAUCUACAGGCGAUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mG*AGAUCUACAGGCGAUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943569-29943589
G021912	423	CGGGAGAUCUACAGGCGAUC	CGGGAGAUCUACAGGCGAUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	mC*mG*mG*GAGAUCUACAGGCGAUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmC	chr6:29943570-29943590

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021913	424	CGCCUGUAGAUCUCCCGGGC	CGCCUGUAGAUCUCCCGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mC*CUGUAGAUCUCCCGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943573-29943593
G021914	425	GGCCAGCC	GGCCAGCC	mG*mG*mC*CAGC	chr6:29943578-

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
		CGGGAGAUCUAC	CGGGAGAUCUACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CCGGGAGAUCUACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	29943598
G021915	426	UCCCGGGCUGGCCUCCCACA	UCCCGGGCUGGCCUCCCACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGA	mU*mC*mC*CGGGCUGGCCUCCCACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmA	chr6:29943585-29943605

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUCGGUGCUUUU	mGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021916	427	GGGCUGGCCUCCCACAAGGA	GGGCUGGCCUCCCACAAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mG*mG*CUGGCCUCCCACAAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943589-29943609
G021917	428	CUGAUCGCCUGUAGAUCUCC	CUGAUCGCCUGUAGAUCUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCU	mC*mU*mG*AUCGCCUGUAGAUCUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU	chr6:29943568-29943588

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa** (SEQ ID NO: 1301-1428)	**Secuencia Mod ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2301-2428)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	

* La secuencia guía divulgada en esta Tabla puede estar no modificada, modificada con el patrón de modificación ilustrativo que se muestra en la Tabla, o modificada con un patrón de modificación diferente divulgado en este documento o disponible en la técnica.

[000631] Tabla 5A. Secuencias guía de HLA-A ilustrativas adicionales

SEQ ID NO	**Secuencia guía**	**PAM**	**Agente de unión a ADN guiado por ARN**	**Coordenadas genómicas (hg38)**
429	AGGAUGGAGCCGCGGGCGCC	GTGGAT	*S. aureus* Cas9	chr6:29942884-29942904
430	GGAAGGAGACGCUGCAGCGC	ACGGGT	*S. aureus* Cas9	chr6:29943519-29943539
431	GACAGCGACGCCGCGAGCCA	GAGGAT	*S. aureus* Cas9	chr6:29942863-29942883
432	CGGGAAGGAGACGCUGCAGC	TTCT	CasX	chr6:29943517-29943537
433	CCGUGCGCUGCAGCGUC	TTCC	CasX	chr6:29943523-

SEQ ID NO	Secuencia guía	PAM	Agente de unión a ADN guiado por ARN	Coordenadas genómicas (hg38)
	UCC			29943543
434	ACGCAGUUCGUGCGGUUCGACAGC	NNNNCC	NME2	chr6:29942845-29942869
435	UCGUGCGGUUCGACAGCGACGCCG	NNNNCC	NME2	chr6:29942852-29942876
436	CAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGAU	NNNNCC	NME2	chr6:29942865-29942889
437	GCUCUAUCCACGGCGCCCGCGGCU	NNNNCC	NME2	chr6:29942891-29942915
438	UCCUGCUCUAUCCACGGCGCCCGC	NNNNCC	NME2	chr6:29942895-29942919
439	CCGGCCCCUCCUGCUCUAUCCACG	NNNNCC	NME2	chr6:29942903-29942927
440	UCCGGCCCCUCCUGCUCUAUCCAC	NNNNCC	NME2	chr6:29942904-29942928
441	GGGAAGGAGACGCUGCAGCGCACG	NNNNCC	NME2	chr6:29943518-29943542
442	AGACGCUGCAGCGCACGGGUACCA	NNNNCC	NME2	chr6:29943525-29943549
443	GCGCACGGGUACCAGGGGCCACGG	NNNNCC	NME2	chr6:29943535-29943559
444	CACGGGUACCAGGGGCCACGGGGC	NNNNCC	NME2	chr6:29943538-29943562
445	ACGGGUACCAGGGGCCACGGGGCG	NNNNCC	NME2	chr6:29943539-29943563
446	CAGGGGCCACGGGGCGCCUCCCUG	NNNNCC	NME2	chr6:29943547-29943571
447	CAGGGAGGCGCCCCGUGGCCCCUG	NNNNCC	NME2	chr6:29943547-29943571
448	UCAGGGAGGCGCCCCGU	NNNNC	NME2	chr6:29943548-

SEQ ID NO	Secuencia guía	PAM	Agente de unión a ADN guiado por ARN	Coordenadas genómicas (hg38)
	GGCCCCU	C		29943572
449	CAGGCGAUCAGGGAGGCGCCCCGU	NNNNCC	NME2	chr6:29943555-29943579
450	ACAGGCGAUCAGGGAGGCGCCCCG	NNNNCC	NME2	chr6:29943556-29943580
451	UACAGGCGAUCAGGGAGGCGCCCC	NNNNCC	NME2	chr6:29943557-29943581
452	GGGCGCCUCCCUGAUCGCCUGUAG	NNNNCC	NME2	chr6:29943558-29943582
453	GGCGCCUCCCUGAUCGCCUGUAGA	NNNNCC	NME2	chr6:29943559-29943583
454	GAGAUCUACAGGCGAUCAGGGAGG	NNNNCC	NME2	chr6:29943563-29943587
455	GGAGAUCUACAGGCGAUCAGGGAG	NNNNCC	NME2	chr6:29943564-29943588
456	GGGAGAUCUACAGGCGAUCAGGGA	NNNNCC	NME2	chr6:29943565-29943589
457	CUGAUCGCCUGUAGAUCUCCCGGG	NNNNCC	NME2	chr6:29943568-29943592
458	AUCGCCUGUAGAUCUCCCGGGCUG	NNNNCC	NME2	chr6:29943571-29943595
459	UCGCCUGUAGAUCUCCCGGGCUGG	NNNNCC	NME2	chr6:29943572-29943596
460	UUGUCUCCCCUCCUUGUGGGAGGC	NNNNCC	NME2	chr6:29943595-29943619
461	AUUGUCUCCCCUCCUUGUGGGAGG	NNNNCC	NME2	chr6:29943596-29943620
462	CCCAAUUGUCUCCCCUCCUUGUGG	NNNNCC	NME2	chr6:29943600-29943624

Tabla 5B: Secuencias guía de HLA-A Spy ilustrativas

SEQ ID NO	Secuencia guía	PAM	Agente de unión a ADN guiado por ARN	Coordenadas genómicas (hg38)
463	GGAUGGAGCCGCGGGCGCCG	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942885-29942905
464	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942895-29942915
465	UGCUCUAUCCACGGCGCCCG	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942896-29942916
466	GGCGCCGUGGAUAGAGCAGG	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942898-29942918
467	GCGCCGUGGAUAGAGCAGGA	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942899-29942919
468	CGCCGUGGAUAGAGCAGGAG	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942900-29942920
469	GUGGAUAGAGCAGGAGGGGC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29942904-29942924
470	GCGUCUCCUUCCCGUUCUCC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943511-29943531
471	GAAGGAGACGCUGCAGCGCA	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943520-29943540
472	AAGGAGACGCUGCAGCGCAC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943521-29943541
473	GCUGCAGCGCACGGGUACCA	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943529-29943549
474	AGAUCUACAGGCGAUCAGGG	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943566-29943586
475	CUGAUCGCCUGUAGAUCUCC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943568-29943588
476	UGAUCGCCUGUAGAUCUCCC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943569-29943589
477	GGGAGAUCUACAGGCGAUCA	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943569-29943589

SEQ ID NO	**Secuencia guía**	**PAM**	**Agente de unión a ADN guiado por ARN**	**Coordenadas genómicas (hg38)**
478	CGGGAGAUCUACAGGCGAUC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943570-29943590
479	CGCCUGUAGAUCUCCCGGGC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943573-29943593
480	GGCCAGCCCGGGAGAUCUAC	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943578-29943598
481	UCCCGGGCUGGCCUCCCACA	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943585-29943605
482	GGGCUGGCCUCCCACAAGGA	NGG	Spy+Base_Editor	chr6:29943589-29943609

* La secuencia guía divulgada en esta Tabla puede estar no modificada, o modificada con un patrón de modificación divulgado en este documento o disponible en la técnica.

[000632] Tabla 6. Secuencias guía de HLA-A ilustrativas adicionales.

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G021857	483	ACGACACUGAUUGGCUUCUC	ACGACACUGAUUGGCUUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA	mA*mC*mG*ACACUGAUUGGCUUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU	chr6:29942469-29942489

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			ACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021858	484	ACCCCUCAUCCCCCACGGAC	ACCCCUCAUCCCCCACGGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mC*CCUCAUCCCCCACGGACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943058-29943078
G021859	485	GGCCCGUCCGUGGGGGAUGA	GGCCCGUCCGUGGGGGAUGAGUUUUAG	mG*mG*mC*CCGUCCGUGGGGGAUGAGUUUUAGAmGm	chr6:29943063-29943083

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021860	486	GCCAGGUCGCCCACAGUCUC	GCCAGGUCGCCCACAGUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mC*AGGUCGCCCACAGUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*m	chr6:29943080-29943100

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U	
G021861	487	GUUUAGGCCAAAAAUCCCCC	GUUUAGGCCAAAAAUCCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mU*mU*UAGGCCAAAAAUCCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943187-29943207
G021862	488	GGCCAAAAAUCCCCCCGGGU	GGCCAAAAAUCCCCCCGGGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCG	mG*mG*mC*CAAAAAUCCCCCCGGGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA	chr6:29943192-29943212

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCGGUGCUUUU	mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021863	489	GACCAACCCGGGGGGAUUUU	GACCAACCCGGGGGGAUUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mC*CAACCCGGGGGGAUUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29943197-29943217
G021864	490	CACGGGCCCAAGGCUGCUGC	CACGGGCCCAAGGCUGCUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAA	mC*mA*mC*GGGCCCAAGGCUGCUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA	chr6:29943812-29943832

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021865	491	ACCCUCAUGCUGCACAUGGC	ACCCUCAUGCUGCACAUGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mC*CUCAUGCUGCACAUGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944349-29944369
G0218	492	CCUCUAG	CCUCUAGGA	mC*mC*mU*CUAG	chr6:29944996

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
66		GACCUUAAGGCCC	CCUUAAGGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GACCUUAAGGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	-29945016
G021867	493	GCUCCUUUCUGGUAUCUCAC	GCUCCUUUCUGGUAUCUCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mU*CCUUUCUGGUAUCUCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmG	chr6:29945018-29945038

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				mUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021868	494	GCUAUGGGGUUUCUUUGCAU	GCUAUGGGGUUUCUUUGCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mU*AUGGGGUUUCUUUGCAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29945341-29945361
G021869	495	GCCUUUGCAGAAACAAAGUC	GCCUUUGCAGAAACAAAGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA	mG*mC*mC*UUUGCAGAAACAAAGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU	chr6:29945526-29945546

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			ACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021870	496	UGGACCAACCGCCCUCCUGA	UGGACCAACCGCCCUCCUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mG*mG*ACCAACCGCCCUCCUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944880-29944900 (dispar con hg38=2)
G021871	497	AGCCUCUCUGACCUUUAGCA	AGCCUCUCUGACCUUUAGCAGUUUUAGA	mA*mG*mC*CUCUCUGACCUUUAGCAGUUUUAGAmGm	Na

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021872	498	CGCCCUCCUGAAGGUCCUCA	CGCCCUCCUGAAGGUCCUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mG*mC*CCUCCUGAAGGUCCUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*m	Na

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U	
G021873	500	CCGCCCUCCUGAAGGUCCUC	CCGCCCUCCUGAAGGUCCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mC*mG*CCCUCCUGAAGGUCCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	Na
G021874	501	UGGUUCCCUUUGACACACAC	UGGUUCCCUUUGACACACACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCG	mU*mG*mG*UUCCCUUUGACACACACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmA	chr6:29943794-29943814 (dispar con hg38=3)

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGUCGGUGCUUUU	mGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021875	502	GACCCUGCUAAAGGUCAGAG	GACCCUGCUAAAGGUCAGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mC*CCUGCUAAAGGUCAGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	na
G021876	503	AGGACCUUCAGGAGGGCGGU	AGGACCUUCAGGAGGGCGGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAA	mA*mG*mG*ACCUUCAGGAGGGCGGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA	na

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021877	504	GCACACUUCUACCUGGGUCU	GCACACUUCUACCUGGGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mC*mA*CACUUCUACCUGGGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944671-29944691 (dispar con hg38=3)
G0218	505	GAGCCUC	GAGCCUCUC	mG*mA*mG*CCUC	na

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
78		UCUGACCUUUAGC	UGACCUUUAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	UCUGACCUUUAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021879	506	ACACUCCUCCAGCACACAUG	ACACUCCUCCAGCACACAUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mA*mC*mA*CUCCUCCAGCACACAUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmG	chr6:29944054-29944074 (dispar con hg38=2)

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				mUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021880	507	CUCUGACCUUUAGCAGGGUC	CUCUGACCUUUAGCAGGGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mC*mU*mC*UGACCUUUAGCAGGGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	na
G021881	508	CAAGAUAGCCACAUGUGUGC	CAAGAUAGCCACAUGUGUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA	mC*mA*mA*GAUAGCCACAUGUGUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU	chr6:29944043-29944063 (dispar con hg38=2)

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			ACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G021882	509	UCUGACCUUUAGCAGGGUCA	UCUGACCUUUAGCAGGGUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mU*mC*mU*GACCUUUAGCAGGGUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	chr6:29944450-29944470 (dispar con hg38=3)
G021883	510	UGUAAAGGUGAGAGCCUGGA	UGUAAAGGUGAGAGCCUGGAGUUUUAG	mU*mG*mU*AAAGGUGAGAGCCUGGAGUUUUAGAmGm	chr6:29945274-29945294 (dispar con

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			AGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	CmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	hg38=1)
G021884	511	GAAGGUCCCUGAGGACCUUC	GAAGGUCCCUGAGGACCUUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	mG*mA*mA*GGUCCCUGAGGACCUUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*m	chr6:29944859-29944879 (dispar con hg38=3)

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Ilustrativa Secuencia completa de ARN guía con PAM** (SEQ ID NO: 1483-1498 y 1500-1511)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (cuatro residuos U terminales son opcionales y pueden incluir 0, 1, 2, 3, 4 o más U) (SEQ ID NO: 2483-2498 y 2500-2511)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				U	

* La secuencia guía divulgada en esta Tabla puede estar no modificada, modificada con el patrón de modificación ilustrativo que se muestra en la Tabla, o modificada con un patrón de modificación diferente divulgado en este documento o disponible en la técnica.

Tabla 7. Secuencias guía de HLA-A Nme ilustrativas adicionales

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
G028854	512	CCUGGGUCUGGUCCUCCCCAUCCC	CCUGGGUCUGGUCCUCCCCAUCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGU	mC*mC*mU*mGmGGUmCmUGmGUmCCUCCmCCAUmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGm	chr6:29944223-29944247

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			U	UmCmGmAmA mAmGmAmUG UGCmCGmCAA mCGCUCUmG mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	
G028855	513	GUGGAGACCA GGCCUGCAGG GGAU	GUGGAGACCA GGCCUGCAGG GGAUGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mG*mU*mG*mG mAGAmCmCAm GGmCCUGCmA GGGmGAUmG UUGmUmAmG mCUCCCmUm GmAmAmAmC mCGUUmGmC UAmCAAU*AAG mGmCCmGmU mCmGmAmAm AmGmAmUGU GCmCGmCAAm CGCUCUmGmC CmUmUmCmU GGCAUCG*mU* mU	chr6:29944264 -29944288
G028856	514	CCGUGUCCUG GGUCUGGUCC UCCC	CCGUGUCCUG GGUCUGGUCC UCCCGUUGUA	mC*mC*mG*mU mGUCmCmUG mGGmUCUGG	chr6:29944229 -29944253

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mUCCUmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028857	515	UCCGUGUCCUGGGUCUGGUCCUCC	UCCGUGUCCUGGGUCUGGUCCUCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mGmUGUmCmCUmGGmGUCUGmGUCCmUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGm	chr6:29944230-29944254

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				CAAmCGCUCU mGmCCmUmU mCmUGGCAUC G*mU*mU	
G028858	516	CACAUGGCAG GUGUAUCUCU GCUC	CACAUGGCAG GUGUAUCUCU GCUCGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mC*mA*mC*mA mUGGmCmAG mGUmGUAUC mUCUGmCUC mGUUGmUmA mGmCUCCCm UmGmAmAmA mCmCGUUmG mCUAmCAAU* AAGmGmCCm GmUmCmGmA mAmAmGmAm UGUGCmCGm CAAmCGCUCU mGmCCmUmU mCmUGGCAUC G*mU*mU	chr6:29944327 -29944351
G028859	517	UGCUGCACAU GGCAGGUGUA UCUC	UGCUGCACAU GGCAGGUGUA UCUCGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC	mU*mG*mC*mU mGCAmCmAU mGGmCAGGU mGUAUmCUCm GUUGmUmAm GmCUCCCmU	chr6:29944332 -29944356

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028860	518	CCGCACGAACUGCGUGUCGUCCAC	CCGCACGAACUGCGUGUCGUCCACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mG*mCmACGmAmACmUGmCGUGUmCGUCmCACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*	chr6:29942830-29942854

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mU	
G028861	519	CGCACGAACUGCGUGUCGUCCACG	CGCACGAACUGCGUGUCGUCCACGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mG*mC*mAmCGAmAmCUmGCmGUGUCmGUCCmACGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942829-29942853
G028862	520	GUGCGCUGCAGCGUCUCCUUCCCG	GUGCGCUGCAGCGUCUCCUUCCCGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUU	mG*mU*mG*mCmGCUmGmCAmGCmGUCUCmCUUCmCCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*	chr6:29943511-29943535

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUGGCAUCGUU	AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028863	521	CCGAGGAUGGCCGUCAUGGCGCCC	CCGAGGAUGGCCGUCAUGGCGCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mG*mAmGGAmUmGGmCCmGUCAUmGGCGmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942547-29942571
G028864	522	CGAGGAUGGCCGUCAUGGCG	CGAGGAUGGCCGUCAUGGCG	mC*mG*mA*mGmGAUmGmGC	chr6:29942548-29942572

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
		CCCC	CCCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mCGmUCAUGmGCGCmCCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028865	523	AAGGUUCCAUCCCCUGCAGGCCUG	AAGGUUCCAUCCCCUGCAGGCCUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mA*mG*mGmUUCmCmAUmCCmCCUGCmAGGCmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAm	chr6:29944266-29944290

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				UGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028866	524	AGACCAGGCCUGCAGGGGAUGGAA	AGACCAGGCCUGCAGGGGAUGGAAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mG*mA*mCmCAGmGmCCmUGmCAGGGmGAUGmGAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944268-29944292
G028867	525	ACUUCUGGAAGGUUCCAUCCCCUG	ACUUCUGGAAGGUUCCAUCCCCUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUA	mA*mC*mU*mUmCUGmGmAAmGGmUUCCAmUCCCmCUGmGUUGmUmA	chr6:29944274-29944298

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028868	526	CGAUGAAGCGGGGCUCCCCGCGGC	CGAUGAAGCGGGGCUCCCCGCGGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mG*mA*mUmGAAmGmCGmGGmGCUCCmCCGCmGGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmU	chr6:29942795-29942819

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028869	527	UCCGUGUCCCGGCCCGGCCGCGGG	UCCGUGUCCCGGCCCGGCCGCGGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mGmUGUmCmCCmGGmCCCGGmCCGCmGGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942785-29942809
G028870	528	CCGUGUCCCGGCCCGGCCGCGGGG	CCGUGUCCCGGCCCGGCCGCGGGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAAC	mC*mC*mG*mUmGUCmCmCGmGCmCCGGCmCGCGmGGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmG	chr6:29942786-29942810

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028871	529	CAGACGCCGAGGAUGGCCGUCAUG	CAGACGCCGAGGAUGGCCGUCAUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mG*mAmCGCmCmGAmGGmAUGGCmCGUCmAUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942541-29942565
G028872	530	CCAGACGCCG	CCAGACGCCG	mC*mC*mA*mG	chr6:29942540

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
		AGGAUGGCCGUCAU	AGGAUGGCCGUCAUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mACGmCmCGmAGmGAUGGmCCGUmCAUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	-29942564
G028873	531	AGACGCCGAGGAUGGCCGUCAUGG	AGACGCCGAGGAUGGCCGUCAUGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mG*mA*mCmGCCmGmAGmGAmUGGCCmGUCAmUGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmA	chr6:29942542-29942566

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028874	532	CUGUCGAACCGCACGAACUGCGUG	CUGUCGAACCGCACGAACUGCGUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mG*mUmCGAmAmCCmGCmACGAAmCUGCmGUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942838-29942862
G028875	533	UCGUGCGGUUCGACAGCGACGCCG	UCGUGCGGUUCGACAGCGACGCCGGUUGUAGCUCCCUGAA	mU*mC*mG*mUmGCGmGmUUmCGmACAGCmGACGmCCGm	chr6:29942852-29942876

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			ACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028876	534	CCAUCCCCAUCGUGGGCAUCAUUG	CCAUCCCCAUCGUGGGCAUCAUUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mA*mUmCCCmCmAUmCGmUGGGCmAUCAmUUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmG	chr6:29944517-29944541

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	
G028877	535	UCCUCUGGCU CGCGGCGUCG CUGU	UCCUCUGGCU CGCGGCGUCG CUGUGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mU*mC*mC*mU mCUGmGmCU mCGmCGGCG mUCGCmUGU mGUUGmUmA mGmCUCCCm UmGmAmAmA mCmCGUUmG mCUAmCAAU* AAGmGmCCm GmUmCmGmA mAmAmGmAm UGUGCmCGm CAAmCGCUCU mGmCCmUmU mCmUGGCAUC G*mU*mU	chr6:29942858 -29942882
G028878	536	CUCUGGUUGU AGUAGCCGCG CAGG	CUCUGGUUGU AGUAGCCGCG CAGGGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU	mC*mU*mC*mU mGGUmUmGU mAGmUAGCCm GCGCmAGGm GUUGmUmAm GmCUCCCmU mGmAmAmAm	chr6:29942988 -29943012

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	CmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028879	537	ACCUGGGGACCCUGCGCGGCUACU	ACCUGGGGACCCUGCGCGGCUACUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mC*mUmGGGmGmACmCCmUGCGCmGGCUmACUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942984-29943008

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
G028880	538	CGCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGCA	CGCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGCAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mG*mC*mUmCUGmGmUUmGUmAGUAGmCCGCmGCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942990-29943014
G028881	539	GCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGCAG	GCUCUGGUUGUAGUAGCCGCGCAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGU	mG*mC*mU*mCmUGGmUmUGmUAmGUAGCmCGCGmCAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGm	chr6:29942989-29943013

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			U	UmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028882	540	UAUUUUUUUCUAUAGUGUGAGACA	UAUUUUUUUCUAUAGUGUGAGACAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mA*mU*mUmUUUmUmUCmUAmUAGUGmUGAGmACAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29945435-29945459
G028883	541	ACGCCUACGACGGCAAGGAUUACA	ACGCCUACGACGGCAAGGAUUACAGUUGUA	mA*mC*mG*mCmCUAmCmGAmCGmGCAAG	chr6:29943342-29943366

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGAUUmACAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028884	542	UUUGUUCUACCCCAGGCAGUGACA	UUUGUUCUACCCCAGGCAGUGACAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mU*mU*mGmUUCmUmACmCCmCAGGCmAGUGmACAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAA	chr6:29945218-29945242

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				mCGCUCUmG mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	
G028885	543	UUUUGUUCUA CCCCAGGCAG UGAC	UUUUGUUCUA CCCCAGGCAG UGACGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mU*mU*mU*mU mGUUmCmUA mCCmCCAGG mCAGUmGACm GUUGmUmAm GmCUCCCmU mGmAmAmAm CmCGUUmGm CUAmCAAU*AA GmGmCCmGm UmCmGmAmA mAmGmAmUG UGCmCGmCAA mCGCUCUmG mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	chr6:29945217 -29945241
G028886	544	AGCGACCACA GCUCCAGUGA UCAC	AGCGACCACA GCUCCAGUGA UCACGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC	mA*mG*mC*mG mACCmAmCAm GCmUCCAGmU GAUmCACmGU UGmUmAmGm CUCCCmUmG	chr6:29944558 -29944582

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028887	545	GAGCUCCGUGUCCUGGGUCUGGUC	GAGCUCCGUGUCCUGGGUCUGGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mA*mG*mCmUCCmGmUGmUCmCUGGGmUCUGmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUC	chr6:29944234-29944258

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				G*mU*mU	
G028888	546	UCCACGAGCUCCGUGUCCUGGGUC	UCCACGAGCUCCGUGUCCUGGGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mAmCGAmGmCUmCCmGUGUCmCUGGmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944239-29944263
G028889	547	ACGAGCUCCGUGUCCUGGGUCUGG	ACGAGCUCCGUGUCCUGGGUCUGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUU	mA*mC*mG*mAmGCUmCmCGmUGmUCCUGmGGUCmUGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*	chr6:29944236-29944260

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUGGCAUCGUU	AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028890	548	CGAGCUCCGUGUCCUGGGUCUGGU	CGAGCUCCGUGUCCUGGGUCUGGUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mG*mA*mGmCUCmCmGUmGUmCCUGGmGUCUmGGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944235-29944259
G028891	549	GCAGGCCUGGUCUCCACGAG	GCAGGCCUGGUCUCCACGAG	mG*mC*mA*mGmGCCmUmGG	chr6:29944251-29944275

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
		CUCC	CUCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mUCmUCCACmGAGCmUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028892	550	UCCCCUGCAGGCCUGGUCUCCACG	UCCCCUGCAGGCCUGGUCUCCACGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mCmCUGmCmAGmGCmCUGGUmCUCCmACGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUG	chr6:29944257-29944281

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				UGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028893	551	AUCCGUGUCCCGGCCCGGCCGCGG	AUCCGUGUCCCGGCCCGGCCGCGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mU*mC*mCmGUGmUmCCmCGmGCCCGmGCCGmCGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942784-29942808
G028894	552	CCUUCCCGUUCUCCAGGUAUCUGC	CCUUCCCGUUCUCCAGGUAUCUGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUA	mC*mC*mU*mUmCCCmGmUUmCUmCCAGGmUAUCmUGCmGUUGmUmAm	chr6:29943495-29943519

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	GmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028895	553	CCGUUCUCCAGGUAUCUGCGGAGC	CCGUUCUCCAGGUAUCUGCGGAGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mG*mUmUCUmCmCAmGGmUAUCUmGCGGmAGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmU	chr6:29943490-29943514

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028896	554	ACCUGCCAUGUGCAGCAUGAGGGU	ACCUGCCAUGUGCAGCAUGAGGGUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mC*mUmGCCmAmUGmUGmCAGCAmUGAGmGGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944345-29944369
G028897	555	CACCUGCCAUGUGCAGCAUGAGGG	CACCUGCCAUGUGCAGCAUGAGGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAAC	mC*mA*mC*mCmUGCmCmAUmGUmGCAGCmAUGAmGGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmG	chr6:29944344-29944368

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028898	556	ACCUGGCAGCGGGAUGGGGAGGAC	ACCUGGCAGCGGGAUGGGGAGGACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mC*mUmGGCmAmGCmGGmGAUGGmGGAGmGACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944219-29944243
G028899	557	CACUGACCUG	CACUGACCUG	mC*mA*mC*mU	chr6:29944214

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
		GCAGCGGGAUGGGG	GCAGCGGGAUGGGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGACmCmUGmGCmAGCGGmGAUGmGGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	-29944238
G028900	558	CCUGGCAGCGGGAUGGGGAGGACC	CCUGGCAGCGGGAUGGGGAGGACCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mU*mGmGCAmGmCGmGGmAUGGGmGAGGmACCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmA	chr6:29944220-29944244

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028901	559	CCAUCUCAGGGUGAGGGGCUUGGG	CCAUCUCAGGGUGAGGGGCUUGGGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mA*mUmCUCmAmGGmGUmGAGGGmGCUUmGGGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944366-29944390
G028902	560	UGGCCGUCAUGGCGCCCCGAACCC	UGGCCGUCAUGGCGCCCCGAACCCGUUGUAGCUCCCUGAA	mU*mG*mG*mCmCGUmCmAUmGGmCGCCCmCGAAmCCCm	chr6:29942554-29942578

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			ACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028903	561	AUGUCCGCCGCGGUCCAAGAGCGC	AUGUCCGCCGCGGUCCAAGAGCGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mU*mG*mUmCCGmCmCGmCmGmGUCCAmAGAGmCGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCU	chr6:29943379-29943403

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mGmCCmUmU mCmUGGCAUC G*mU*mU	
G028904	562	GGUACCCGUG CGCUGCAGCG UCUC	GGUACCCGUG CGCUGCAGCG UCUCGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mG*mG*mU*mA mCCCmGmUG mCGmCUGCA mGCGUmCUC mGUUGmUmA mGmCUCCCm UmGmAmAmA mCmCGUUmG mCUAmCAAU* AAGmGmCCm GmUmCmGmA mAmAmGmAm UGUGCmCGm CAAmCGCUCU mGmCCmUmU mCmUGGCAUC G*mU*mU	chr6:29943518 -29943542
G028905	563	GGGAAGGAGA CGCUGCAGCG CACG	GGGAAGGAGA CGCUGCAGCG CACGGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU	mG*mG*mG*mA mAGGmAmGA mCGmCUGCA mGCGCmACG mGUUGmUmA mGmCUCCCm UmGmAmAmA	chr6:29943518 -29943542

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028906	564	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGGA	GCGGGCGCCGUGGAUAGAGCAGGAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mG*mC*mG*mGmGCGmCmCGmUGmGAUAGmAGCAmGGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942895-29942919

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
G028907	565	UCCUGCUCUAUCCACGGCGCCCGC	UCCUGCUCUAUCCACGGCGCCCGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mUmGCUmCmUAmUCmCACGGmCGCCmCGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942889-29942913
G028908	566	CCCCUGGUACCCGUGCGCUGCAGC	CCCCUGGUACCCGUGCGCUGCAGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGU	mC*mC*mC*mCmUGGmUmACmCCmGUGCGmCUGCmAGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCm	chr6:29943523-29943547

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			U	GmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028909	567	UGGUACCCGUGCGCUGCAGCGUCU	UGGUACCCGUGCGCUGCAGCGUCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mG*mG*mUmACCmCmGUmGCmGCUGCmAGCGmUCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29943519-29943543
G028910	568	CAUCUCAGGGUGAGGGGCUUGGGC	CAUCUCAGGGUGAGGGGCUUGGGCGUUGUA	mC*mA*mU*mCmUCAmGmGGmUGmAGGGG	chr6:29944365-29944389

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mCUUGmGGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028911	569	ACGCAGUUCGUGCGGUUCGACAGC	ACGCAGUUCGUGCGGUUCGACAGCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mG*mCmAGUmUmCGmUGmCGGUUmCGACmAGCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAA	chr6:29942845-29942869

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
				mCGCUCUmG mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	
G028912	570	CGCCCAGGUC UGGGUCAGGG CCAG	CGCCCAGGUC UGGGUCAGGG CCAGGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mC*mG*mC*mC mCAGmGmUC mUGmGGUCA mGGGCmCAG mGUUGmUmA mGmCUCCCm UmGmAmAmA mCmCGUUmG mCUAmCAAU* AAGmGmCCm GmUmCmGmA mAmAmGmAm UGUGCmCGm CAAmCGCUCU mGmCCmUmU mCmUGGCAUC G*mU*mU	chr6:29942595 -29942619
G028913	571	CACUCACCCG CCCAGGUCUG GGUC	CACUCACCCG CCCAGGUCUG GGUCGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC	mC*mA*mC*mU mCACmCmCG mCCmCAGGU mCUGGmGUC mGUUGmUmA mGmCUCCCm	chr6:29942609 -29942633

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	UmGmAmAmAmCmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028914	572	CCGCCCAGGUCUGGGUCAGGGCCA	CCGCCCAGGUCUGGGUCAGGGCCAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mG*mCmCCAmGmGUmCUmGGGUCmAGGGmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCmGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUC	chr6:29942596-29942620

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				G*mU*mU	
G028915	573	CCCGCCCAGGUCUGGGUCAGGGCC	CCCGCCCAGGUCUGGGUCAGGGCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mC*mGmCCCmAmGGmUCmUGGGUmCAGGmGCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942597-29942621
G028916	574	CAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGAU	CAGCGACGCCGCGAGCCAGAGGAUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUU	mC*mA*mG*mCmGACmGmCCmGCmGAGCCmAGAGmGAUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AA	chr6:29942865-29942889

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			CUGGCAUCGUU	GmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028917	575	CGCGAGCCAGAGGAUGGAGCCGCG	CGCGAGCCAGAGGAUGGAGCCGCGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mG*mC*mGmAGCmCmAGmAGmGAUGGmAGCCmGCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29942874-29942898
G028918	576	GCUCUAUCCACGGCGCCCGC	GCUCUAUCCACGGCGCCCGC	mG*mC*mU*mCmUAUmCmCAm	chr6:29942891-29942915

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
		GGCU	GGCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	CGmGCGCCmCGCGmGCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028919	577	CACAUCAGAGCCCUGGGCACUGUC	CACAUCAGAGCCCUGGGCACUGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mA*mC*mAmUCAmGmAGmCCmCUGGGmCACUmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUG	chr6:29945232-29945256

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				UGCmCGmCAA mCGCUCUmG mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	
G028920	578	CAGACCCAGG ACACGGAGCU CGUG	CAGACCCAGG ACACGGAGCU CGUGGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA CAAUAAGGCC GUCGAAAGAU GUGCCGCAAC GCUCUGCCUU CUGGCAUCGU U	mC*mA*mG*mA mCCCmAmGG mACmACGGAm GCUCmGUGm GUUGmUmAm GmCUCCCmU mGmAmAmAm CmCGUUmGm CUAmCAAU*AA GmGmCCmGm UmCmGmAmA mAmGmAmUG UGCmCGmCAA mCGCUCUmG mCCmUmUmC mUGGCAUCG* mU*mU	chr6:29944243 -29944267
G028921	579	CCAGGACACG GAGCUCGUGG AGAC	CCAGGACACG GAGCUCGUGG AGACGUUGUA GCUCCCUGAA ACCGUUGCUA	mC*mC*mA*mG mGACmAmCG mGAmGCUCG mUGGAmGAC mGUUGmUmA	chr6:29944248 -29944272

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			CAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028922	580	CUCUGGGAAAAGAGGGGAAGGUGA	CUCUGGGAAAAGAGGGGAAGGUGAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mC*mUmGGGmAmAAmAGmAGGGGmAAGGmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmC	chr6:29944471-29944495

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mUGGCAUCG*mU*mU	
G028923	581	UCUGGGAAAAGAGGGGAAGGUGAG	UCUGGGAAAAGAGGGGAAGGUGAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mU*mGmGGAmAmAAmGAmGGGGAmAGGUmGAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944470-29944494
G028924	582	AGACGCUGCAGCGCACGGGUACCA	AGACGCUGCAGCGCACGGGUACCAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAAC	mA*mG*mA*mCmGCUmGmCAmGCmGCACGmGGUAmCCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGm	chr6:29943525-29943549

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
			GCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	CUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028925	583	UCCUUUUCUAUCUGUGGGAAGAAA	UCCUUUUCUAUCUGUGGGAAGAAAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mU*mC*mC*mUmUUUmCmUAmUCmUGUGGmGAAGmAAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	No disponible. Alineamiento imperfecto con el genoma humano.
G028926	584	CACUGCCUGG	CACUGCCUGG	mC*mA*mC*mU	chr6:29945209

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
		GGUAGAACAAAAAC	GGUAGAACAAAAACGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mGCCmUmGGmGGmUAGAAmCAAAmAACmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	-29945233
G028927	585	ACAACCAGAGCGAGGCCGGUGAGU	ACAACCAGAGCGAGGCCGGUGAGUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mA*mC*mA*mAmCCAmGmAGmCGmAGGCCmGGUGmAGUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmA	chr6:29943008-29943032

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028928	586	CUACAACCAGAGCGAGGCCGGUGA	CUACAACCAGAGCGAGGCCGGUGAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mU*mA*mCmAACmCmAGmAGmCGAGGmCCGGmUGAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29943006-29943030
G028929	587	UACAACCAGAGCGAGGCCGGUGAG	UACAACCAGAGCGAGGCCGGUGAGGUUGUAGCUCCCUGAA	mU*mA*mC*mAmACCmAmGAmGCmGAGGCmCGGUmGAGm	chr6:29943007-29943031

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			ACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028930	588	CCAGAGCGAGGCCGGUGAGUGACC	CCAGAGCGAGGCCGGUGAGUGACCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mA*mGmAGCmGmAGmGCmCGGUGmAGUGmACCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmG	chr6:29943012-29943036

ID de guía	SEQ ID NO a la secuencia guía	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 1512-1590)	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa (SEQ ID NO: 2512-2590)	Coordenadas genómicas (hg38)
				mCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	
G028933	589	CCAUCCCGCUGCCAGGUCAGUGUG	CCAUCCCGCUGCCAGGUCAGUGUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mC*mC*mA*mUmCCCmGmCUmGCmCAGGUmCAGUmGUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	chr6:29944206-29944230
G028934	590	GUAUCUGCGGAGCCACUCCACGCA	GUAUCUGCGGAGCCACUCCACGCAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAU	mG*mU*mA*mUmCUGmCmGGmAGmCCACUmCCACmGCAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmC	chr6:29943479-29943503

ID de guía	**SEQ ID NO a la secuencia guía**	**Secuencia guía**	**Secuencia completa de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 1512-1590)	**Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa** (SEQ ID NO: 2512-2590)	**Coordenadas genómicas (hg38)**
			GUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU	mCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU	

[000633] En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 301-590. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-590. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que es al menos 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, o 70% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-590. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que es al menos 95% idéntica a una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 301-590.

[000634] En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 301-395. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 307, 313-318, 322, 326, 331, 333, 337-341, 343, 345, 347, 357, 359, 362, 366, 387. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 313-318, 326, 337-339, 341, 343, 345, 362. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 313-318. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A

comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 313-317. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 337-339, 341, 343 y 345. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 337-339. En algunas modalidades, el gARN de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 523, 565, 571, 576, 580, 581.

[000635] En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que comprende al menos 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 4-7. Como se usa en este documento, al menos 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica significa, por ejemplo, al menos 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas en donde las coordenadas genómicas incluyen 10 nucleótidos en la dirección 5' y 10 nucleótidos en la dirección 3' de los rangos enumerados en las Tablas 4-7. Por ejemplo, un ARN guía de HLA-A puede comprender 10 nucleótidos contiguos dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942864 a chr6: 29942903 o chr6:29943528 a chr6:29943609, incluidos los nucleótidos límite de estos rangos. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que tiene al menos 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 4, 5B y 6, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 5A y 7. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que es al menos 95 %, 90 % u 85 % idéntica a una secuencia seleccionada de una secuencia que es 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 4, 5B y 6, o una secuencia guía que es complementaria a al menos 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o 24 nucleótidos contiguos de una secuencia que comprende 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 5A y 7.

[000636] En algunas modalidades, el ARN guía comprende una secuencia guía que comprende al menos 15 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 4-7. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía que comprende al menos 20 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las Tablas 4-7.

[000637] En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 301. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 302. En algunas modalidades,

el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 303. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 304. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 305. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 306. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 307. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 308. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 309. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 310. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 311. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 312. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 313. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 314. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 315. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 316. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 317. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 318. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 319. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 320. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 321. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 322. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 323. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 324. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 325. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 326. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 327. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 328. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 329. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 330. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 331. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 332. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 333. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 334. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 335. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 336. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 337. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 338. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 339. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 340. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 341. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 342. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 343. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A

comprende la SEQ ID NO: 344. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 345. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 346. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 347. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 348. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 349. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 350. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 351. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 352. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 353. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 354. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 355. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 356. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 357. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 358. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 359. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 360. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 361. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 362. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 363. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 364. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 365. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 366. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 367. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 368. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 369. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 370. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 371. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 372. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 373. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 374. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 375. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 376. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 377. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 378. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 379. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 380. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 381. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 382. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 383. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 384. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID

NO: 385. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 386. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 387. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 388. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 389. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 390. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 391. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 392. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 393. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 394. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 395. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 396. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 397. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 398. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 399. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 400. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 401. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 402. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 403. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 404. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 405. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 406. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 407. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 408. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 409. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 410. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 411. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 412. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 413. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 414. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 415. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 416. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 417. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 418. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 419. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 420. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 421. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 422. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 423. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 424. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 425. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 426. En algunas

modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 427. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 428. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 429. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 430. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 431. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 432. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 433. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 434. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 435. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 436. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 437. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 438. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 439. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 440. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 441. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 442. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 443. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 444. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 445. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 446. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 447. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 448. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 449. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 450. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 451. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 452. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 453. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 454. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 455. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 456. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 457. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 458. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 459. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 460. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 461. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 462. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 463. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 464. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 465. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 466. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 467. En algunas modalidades, el ARN

guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 468. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 469. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 470. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 471. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 472. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 473. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 474. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 475. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 476. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 477. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 478. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 479. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 480. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 481. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 482. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 483. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 484. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 485. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 486. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 487. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 488. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 489. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 490. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 491. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 492. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 493. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 494. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 495. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 496. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 497. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 498. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 499. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 500. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 501. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 502. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 503. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 504. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 505. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 506. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 507. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 508. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A

comprende la SEQ ID NO: 509. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 510. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 511. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 512. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 513. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 514. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 515. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 516. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 517. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 518. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 519. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 520. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 521. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 522. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 523. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 524. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 525. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 526. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 527. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 528. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 529. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 530. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 531. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 532. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 533. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 534. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 535. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 536. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 537. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 538. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 540. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 541. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 542. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 543. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 544. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 545. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 546. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 547. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 548. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 549. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 550. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID

NO: 551. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 552. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 553. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 554. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 555. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 556. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 557. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 558. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 559. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 560. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 561. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 562. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 563. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 564. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 565. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 566. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 567. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 568. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 569. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 570. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 571. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 572. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 573. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 574. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 575. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 576. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 577. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 580. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 581. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 582. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 583. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 584. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 585. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 586. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 587. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 588. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 589. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la SEQ ID NO: 590.

[000638] En este documento se proporcionan modalidades adicionales de ARN guía de HLA-A, que incluyen, por ejemplo, modificaciones ilustrativas del ARN guía.

4. Modificaciones genéticas para HLA-A

[000639] En algunas modalidades, los métodos y composiciones divulgados en este documento modifican genéticamente al menos un nucleótido en el gen HLA-A en una célula. Las modificaciones genéticas abarcan la población de modificaciones que resultan del contacto con un sistema de edición de genes (por ejemplo, la población de ediciones que resultan de Cas9 y un ARN guía de HLA-A, o la población de ediciones que resultan de BC22 y un ARN guía de HLA-A). Los métodos y composiciones para la modificación genética del gen HLA-A se proporcionan en el documento PCT/US2021/064930, cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

[000640] Las siguientes modalidades están dirigidas a la modificación genética en el gen HLA-A:

[000641] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942854-chr6:29942913 y chr6:29943518-chr6: 29943619.

[000642] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942864-chr6: 29942903.

[000643] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29943528-chr6:29943609.

[000644] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; y chr6:29942883-29942903.

[000645] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942864-29942884; chr6:29942864-29942884; chr6:29944266-29944290; chr6:29942889-29942913; chr6:29942609-29942633; chr6:29942891-29942915; chr6:29944471-29944495; y chr6:29944470-29944494.

[000646] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942609-29942633; y chr6:29942891-29942915.

[000647] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; y chr6:29943589-29943609.

[000648] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942876-29942897.

[000649] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29943528-chr629943550.

[000650] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884, chr6:29942868-29942888, chr6:29942876-29942896, y chr6:29942877-29942897.

[000651] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29943528-29943548, chr6:29943529-29943549, y chr6:29943530-29943550.

[000652] En algunas modalidades, la modificación genética comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943126-29943146; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; chr6:29943589-29943609; y chr6:29944026-29944046.

[000653] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943126-29943146; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; chr6:29943589-29943609; y chr6:29944026-29944046.

[000654] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943126-29943146; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; chr6:29943589-29943609; y chr6:29944026-29944046, chr6:29934330-29934350, chr6:29943115-29943135, chr6:29943135-29943155, chr6:29943140-29943160, chr6:29943590-29943610, chr6:29943824-29943844, chr6:29943858-29943878, chr6:29944478-29944498, y chr6:29944850-29944870.

[000655] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943126-29943146; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; chr6:29943589-29943609; y chr6:29944026-29944046.

[000656] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; chr6:29942883-29942903; chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; y chr6:29943589-29943609.

[000657] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884; chr6:29942868-29942888; chr6:29942876-29942896; chr6:29942877-29942897; y chr6:29942883-29942903.

[000658] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29943528-29943548; chr6:29943529-29943549; chr6:29943530-29943550; chr6:29943537-29943557; chr6:29943549-29943569; y chr6:29943589-29943609.

[000659] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29890117-29890137, chr6:29927058-29927078, chr6:29934330-29934350, chr6:29942541-29942561, chr6:29942542-29942562, chr6:29942543-29942563, chr6:29942543-29942563, chr6:29942550-29942570, chr6:29942864-29942884, chr6:29942868-29942888, chr6:29942876-29942896, chr6:29942876-29942896, chr6:29942877-29942897, chr6:29942883-29942903, chr6:29943062-29943082, chr6:29943063-29943083, chr6:29943092-29943112, chr6:29943115-29943135, chr6:29943118-29943138, chr6:29943119-29943139, chr6:29943120-29943140, chr6:29943126-29943146, chr6:29943128-29943148, chr6:29943129-29943149, chr6:29943134-29943154, chr6:29943134-29943154, chr6:29943135-29943155, chr6:29943136-29943156, chr6:29943140-29943160, chr6:29943142-29943162, chr6:29943143-29943163, chr6:29943188-29943208, chr6:29943528-29943548, chr6:29943529-29943549, chr6:29943530-29943550, chr6:29943536-29943556, chr6:29943537-29943557, chr6:29943538-29943558, chr6:29943549-29943569, chr6:29943556-29943576, chr6:29943589-29943609, chr6:29943590-29943610, chr6:29943590-29943610, chr6:29943599-29943619, chr6:29943600-29943620, chr6:29943601-29943621, chr6:29943602-29943622, chr6:29943603-29943623, chr6:29943774-29943794, chr6:29943779-29943799, chr6:29943780-29943800, chr6:29943822-29943842, chr6:29943824-29943844, chr6:29943857-29943877, chr6:29943858-29943878, chr6:29943859-29943879, chr6:29943860-29943880, chr6:29944026-29944046, chr6:29944077-29944097, chr6:29944078-29944098, chr6:29944458-29944478, chr6:29944478-29944498, chr6:29944597-29944617, chr6:29944642-

29944662, chr6:29944643-29944663, chr6:29944772-29944792, chr6:29944782-29944802, chr6:29944850-29944870, chr6:29944907-29944927, chr6:29945024-29945044, chr6:29945097-29945117, chr6:29945104-29945124, chr6:29945105-29945125, chr6:29945116-29945136, chr6:29945118-29945138, chr6:29945119-29945139, chr6:29945124-29945144, chr6:29945176-29945196, chr6:29945177-29945197, chr6:29945177-29945197, chr6:29945180-29945200, chr6:29945187-29945207, chr6:29945188-29945208, chr6:29945228-29945248, chr6:29945230-29945250, chr6:29945231-29945251, chr6:29945232-29945252, chr6:29945308-29945328, chr6:29945361-29945381, chr6:29945362-29945382, y chr6:31382543-31382563.

[000660] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942815-29942835, chr6:29942816-29942836, chr6:29942817-29942837, chr6:29942817-29942837, chr6:29942828-29942848, chr6:29942837-29942857, chr6:29942885-29942905, chr6:29942895-29942915, chr6:29942896-29942916, chr6:29942898-29942918, chr6:29942899-29942919, chr6:29942900-29942920, chr6:29942904-29942924, chr6:29942905-29942925, chr6:29942912-29942932, chr6:29942913-29942933, chr6:29943490-29943510, chr6:29943497-29943517, chr6:29943498-29943518, chr6:29943502-29943522, chr6:29943502-29943522, chr6:29943511-29943531, chr6:29943520-29943540, chr6:29943521-29943541, chr6:29943566-29943586, chr6:29943569-29943589, chr6:29943569-29943589, chr6:29943570-29943590, chr6:29943573-29943593, chr6:29943578-29943598, chr6:29943585-29943605, chr6:29943589-29943609, chr6:29943568-29943588, y chr6:29942815-29942835.

[000661] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942884-29942904, chr6:29943519-29943539, chr6:29942863-29942883.

[000662] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29943517-29943537, y chr6:29943523-29943543.

[000663] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942845-29942869, chr6:29942852-29942876, chr6:29942865-29942889, chr6:29942891-29942915, chr6:29942895-29942919, chr6:29942903-29942927, chr6:29942904-29942928, chr6:29943518-29943542, chr6:29943525-29943549, chr6:29943535-29943559, chr6:29943538-29943562, chr6:29943539-29943563, chr6:29943547-29943571, chr6:29943547-29943571, chr6:29943548-29943572, chr6:29943555-29943579, chr6:29943556-29943580, chr6:29943557-29943581,

chr6:29943558-29943582, chr6:29943559-29943583, chr6:29943563-29943587, chr6:29943564-29943588, chr6:29943565-29943589, chr6:29943568-29943592, chr6:29943571-29943595, chr6:29943572-29943596, chr6:29943595-29943619, chr6:29943596-29943620, chr6:29943600-29943624.

[000664] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942885-29942905, chr6:29942895-29942915, chr6:29942896-29942916, chr6:29942898-29942918, chr6:29942899-29942919, chr6:29942900-29942920, chr6:29942904-29942924, chr6:29943511-29943531, chr6:29943520-29943540, chr6:29943521-29943541, chr6:29943529-29943549, chr6:29943566-29943586, chr6:29943568-29943588, chr6:29943569-29943589, chr6:29943569-29943589, chr6:29943570-29943590, chr6:29943573-29943593, chr6:29943578-29943598, chr6:29943585-29943605, y chr6:29943589-29943609.

[000665] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942469-29942489, chr6:29943058-29943078, chr6:29943063-29943083, chr6:29943080-29943100, chr6:29943187-29943207, chr6:29943192-29943212, chr6:29943197-29943217, chr6:29943812-29943832, chr6:29944349-29944369, chr6:29944996-29945016, chr6:29945018-29945038, chr6:29945341-29945361, chr6:29945526-29945546.

[000666] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas: chr6:29942876-29942897.

[000667] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942864-29942884, chr6:29942868-29942888, chr6:29942876-29942896, y chr6:29942877-29942897.

[000668] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas: chr6:29943528-chr629943550.

[000669] En algunas modalidades, la modificación genética comprende un indel, una sustitución C a T, o una sustitución A a G dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29943528-29943548, chr6:29943529-29943549, y chr6:29943530-29943550.

[000670] En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende uno cualquiera o más de una inserción, eliminación, sustitución o desaminación de al menos un nucleótido en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende una inserción de 1, 2, 3, 4 o 5 o más nucleótidos en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende una eliminación de 1, 2, 3, 4 o 5 o más nucleótidos en una secuencia diana. En otras

modalidades, la modificación para HLA-A comprende una inserción de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 o más nucleótidos en una secuencia diana. En otras modalidades, la modificación para HLA-A comprende una eliminación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 o más nucleótidos en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende un indel, que generalmente se define en la técnica como una inserción o eliminación de menos de 1000 pares de bases (pb). En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende un indel que resulta en una mutación de desplazamiento del marco de lectura en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende una sustitución de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 o 25 o más nucleótidos en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende una o más de una inserción, eliminación o sustitución de nucleótidos que resultan de la incorporación de un ácido nucleico plantilla. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A comprende una inserción de un ácido nucleico de donante en una secuencia diana. En algunas modalidades, la modificación para HLA-A no es transitoria.

5. Eficacia de los ARN guías de HLA-A y HLA-B

[000671] La eficacia de un ARN guía de HLA-B puede determinarse mediante técnicas disponibles en la técnica que evalúan la eficacia de edición de un ARN guía y la expresión superficial de la proteína HLA-A o HLA-B. En algunas modalidades, la reducción o eliminación de la expresión superficial de la proteína HLA-A o HLA-B se puede determinar mediante comparación con una célula no modificada (o "con respecto a una célula no modificada"). Una célula o población de células modificadas genéticamente también se puede comparar con una población de células no modificadas.

[000672] Una "célula no modificada" (o "células no modificadas") se refiere a una célula (o células) de control del mismo tipo de célula en un experimento o prueba, en donde la célula de control "no modificada" no se ha puesto en contacto con una guía de HLA-A o HLA-B. Por lo tanto, una célula (o células) no modificada puede ser una célula que no se ha puesto en contacto con un ARN guía, o una célula que se ha puesto en contacto con un ARN guía que no se dirige a HLA-A o HLA-B.

[000673] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía de HLA-A o HLA-B se determina midiendo los niveles de expresión superficial de la proteína HLA-A o HLA-B. En algunas modalidades, los niveles de proteína HLA-A o HLA-B se miden mediante citometría de flujo (por ejemplo, con un anticuerpo contra HLA-B7/HLA-B8). La expresión superficial de la proteína HLA-A o HLA-B se puede medir mediante citometría de flujo como se conoce comúnmente en la técnica. Un experto en la técnica estará familiarizado con técnicas para medir la expresión superficial de proteínas, tales como proteínas HLA-A o HLA-B, mediante citometría de flujo. En los Ejemplos 2-3 y 5-8 se analiza una medición

ilustrativa de los niveles de expresión superficial de la proteína HLA-A o HLA-B mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, la población de células está enriquecida (por ejemplo, mediante FACS o MACS) y es al menos 65 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 % o 94 % negativa para HLA-A o HLA-B mediante citometría de flujo con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células no está enriquecida (por ejemplo, mediante FACS o MACS) y es al menos 65 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 % o 94 % negativa para HLA-A o HLA-B mediante citometría de flujo con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 65 % negativa para HLA-A o HLA-B, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 70 % negativa para HLA-A o HLA-B, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 80 % negativa para HLA-A o HLA-B, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 90 % negativa para HLA-A o HLA-B, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 95 % negativa para MHC I, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 100 % negativa para HLA-A o HLA-B, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas.

[000674] En algunas modalidades, se puede determinar un ARN guía de HLA-A o HLA-B eficaz midiendo la respuesta de células inmunitarias in *vitro* o *in vivo* (por ejemplo, células T CD8+) con respecto a la célula diana modificada genéticamente. Por ejemplo, una respuesta reducida de las células T CD8+ es indicativa de un ARN guía de HLA-A o HLA-B eficaz. Una respuesta de células T CD8+ puede evaluarse mediante un ensayo que mide las respuestas de activación de células T CD8+, por ejemplo, proliferación de células T CD8+, expresión de marcadores de activación, o producción de citoquinas (IL-2, IFN-γ, TNF-α) (por ejemplo, citometría de flujo, ELISA). La respuesta de las células T CD8+ puede evaluarse *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, la respuesta de las células T CD8+ se puede evaluar cocultivando la célula genéticamente modificada con células T CD8+ *in vitro*. En algunas modalidades, la actividad de las células T CD8+ puede evaluarse en un modelo *in vivo*, por ejemplo, un modelo de roedor. En un modelo *in vivo*, por ejemplo, se pueden administrar células genéticamente modificadas con células T CD8+; la supervivencia de las células genéticamente modificadas es indicativa de la capacidad de evitar la lisis de las células T CD8+. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula que sobrevive *in vivo* en presencia de células T CD8+ durante más de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas o más. En algunas modalidades, los métodos producen una

composición que comprende una célula que sobrevive *in vivo* en presencia de células T CD8+ durante al menos una semana a seis semanas. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula que sobrevive *in vivo* en presencia de células T CD8+ durante al menos dos a cuatro semanas. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula que sobrevive *in vivo* en presencia de células T CD8+ durante al menos cuatro a seis semanas. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula que sobrevive *in vivo* en presencia de células T CD8+ durante más de seis semanas.

[000675] La eficacia de un ARN guía de HLA-A o HLA-B también puede evaluarse mediante la supervivencia de la posedición celular. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos una semana a seis semanas. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos dos semanas. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos tres semanas. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos cuatro semanas. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos cinco semanas. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos seis semanas. En algunas modalidades, la célula sobrevive a la posedición durante al menos una semana a doce semanas. La viabilidad de una célula modificada genéticamente se puede medir usando técnicas estándar, que incluyen, por ejemplo, medidas de muerte celular, tinción de vivos/muertos por citometría de flujo o proliferación celular.

[000676] En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente se evalúa mediante la persistencia de la célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B y es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente se evalúa mediante la persistencia de la célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión de HLA-A y HLA-B y es homocigota para HLA-C. Como se usa en este documento, "persistencia" se refiere a la capacidad de la célula modificada genéticamente para existir en un entorno *in vitro* o *in vivo* con presencia de células T o células NK reactivas o que responden, por *ejemplo*, la capacidad de existir *in vivo* después de la transferencia a un receptor. En algunas modalidades, las células T humanas modificadas genéticamente protegen contra el rechazo mediado por NK. En algunas modalidades, la proporción de células modificadas genéticamente viables in vivo en presencia de células NK con respecto a células modificadas genéticamente viables in vivo en ausencia de células NK es al menos 0.3:1 o mayor, al menos 20 días, al menos 30 días, al menos 40 días, al menos 50 días, al menos 60 días, al menos 70 días, al menos 80 días o al menos 90 días después de la transferencia a un receptor, como se demuestra en este documento. En algunas modalidades, al menos 90 días después de la transferencia a un receptor, la

proporción de células modificadas genéticamente viables in vivo en presencia de células NK con respecto a células modificadas genéticamente viables in vivo en ausencia de células NK es al menos 0.4:1 o mayor, 0.5:1 o mayor, 0.6:1 o mayor, 0.7:1 o mayor, 0.8:1 o mayor, o 0.9:1 o mayor, como se demuestra en este documento. En algunas modalidades, las células T humanas modificadas genéticamente protegen contra el rechazo mediado por células T CD8+.

[000677] En algunas modalidades, las células modificadas genéticamente pueden evaluarse usando una reacción de linfocitos mixtos (MLR). (Véase, por ejemplo, DeWolf et al., Transplantation 100:1639-1649 (2017). En algunas modalidades, las células humanas modificadas genéticamente se mezclan con células T que responden marcadas sin editar (sin modificación genética), y el ensayo MLR mide la proliferación de células T que responden activadas por alorreconocimiento (es decir, a través de moléculas HLA dispares en la superficie de la célula humana modificada genéticamente).

D. Métodos y composiciones para reducir o eliminar MHC de clase II, modificaciones adicionales y células editadas

[000678] En algunas modalidades, la edición múltiple de genes se puede realizar en una célula. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B que comprende modificar genéticamente el gen HLA-B que comprende poner en contacto la célula con una composición que comprende un ARN guía de HLA-B divulgado en este documento; y opcionalmente un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, donde el método comprende además ponerla en contacto con una o más composiciones seleccionadas de: (a) un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN al gen CIITA; (b) un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a un locus en el genoma de la célula distinto de HLA-B o CIITA; y (c) un ácido nucleico donante para su inserción en el genoma de la célula.

[000679] En algunas modalidades, la edición múltiple de genes se puede realizar en una célula. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B que comprenden la modificación genética de los genes HLA-A y HLA-B, que comprenden poner en contacto la célula con una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-A divulgado en este documento; y opcionalmente un primer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-B divulgado en este documento; y opcionalmente un segundo agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; donde el método comprende además ponerla en contacto con una o más composiciones seleccionadas de: (a) un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN

al gen CIITA; (b) un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a un locus en el genoma de la célula que no sea HLA-A y HLA-B o CIITA; y (c) un ácido nucleico de donante para la inserción en el genoma de la célula.

[000680] En algunas modalidades, la edición múltiple de genes se puede realizar en una célula. En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B y reducir o eliminar la expresión de la proteína CIITA, que comprenden la modificación genética de los genes HLA-A, HLA-B y CIITA, que comprenden poner en contacto la célula con una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-A divulgado en este documento; y opcionalmente un primer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-B divulgado en este documento; y opcionalmente un segundo agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; y una tercera composición que comprende un ARN guía de CIITA divulgado en este documento; y opcionalmente un tercer agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN; donde el método comprende además ponerla en contacto con una o más composiciones seleccionadas de: (a) un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a un locus en el genoma de la célula que no sea HLA-A, HLA-B, y CIITA, tal como TRAC, TRBC1, y/o TRBC2; y (b) un ácido nucleico de donante para la inserción en el genoma de la célula.

[000681] En algunas modalidades, se proporcionan una o más composiciones para la edición múltiple de genes en una célula. En algunas modalidades, la una o más composiciones comprenden un ARN guía de HLA-A divulgado en este documento, un ARN guía de HLA-B divulgado en este documento y un ARN guía de CIITA divulgado en este documento; y opcionalmente (a) un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a un locus en el genoma de la célula que no sea HLA-A, HLA-B y CIITA, tal como TRAC, TRBC1 y/o TRBC2; y (b) un ácido nucleico de donante para la inserción en el genoma de la célula.

[000682] En algunas modalidades, en cualquiera de los métodos y composiciones divulgados en este documento, el ARN guía de HLA-A es un ARN guía de HLA-A que comprende una secuencia guía divulgada en este documento, tal como una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 301-590. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 571, 576, 1571, 1576, 2571, 2576, 3111, y 3112. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 571. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 576. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1571. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A

comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1576. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2571. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2576. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3111. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-A comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3112. En algunas modalidades, en cualquiera de los métodos y composiciones divulgados en este documento, el ARN guía de HLA-B es un ARN guía de HLA-B que comprende una secuencia guía divulgada en este documento, tal como una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 1-91 y 101-185. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 13, 74, 163-166, 169, 177, 1013, 1074, 1163-1166, 1169, 1177, 2013, 2074, 2163-2166, 2169, 2177, y 2186-2191. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 74. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 163. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 164. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 165. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 166. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 169. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 177. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1013. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1074. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1163. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1164. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1165. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1166. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1169. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1177. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2013. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2074. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2163. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2164. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2165. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2166. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2169. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B

comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2177. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2186. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2187. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2188. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2189. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2190. En algunas modalidades, el ARN guía de HLA-B comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2191. En algunas modalidades, en cualquiera de los métodos y composiciones divulgados en este documento, el ARN guía de CIITA es un ARN guía de CIITA que comprende una secuencia guía divulgada en este documento, tal como SEQ ID NO: 608 o 609. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 608, 609, 1608, 1609, 2608, 2609, 3116, y 3117. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 608. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 609. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1608. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1609. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2608. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2609. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3116. En algunas modalidades, el ARN guía de CIITA comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3117. En algunas modalidades, en cualquiera de los métodos y composiciones divulgados en este documento, el ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a un locus en el genoma de la célula que no sea HLA-A, HLA-B y CIITA comprende un ARN guía de TRAC y/o un ARN guía de TRBC. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 605, 606, 613, 1605, 1606, 1613, 2605, 2606, 2613, 3113, y 3114. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 605. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 606. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 613. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1605. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1606. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1613. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2605. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2606. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2613. En algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3113. En

algunas modalidades, el ARN guía de TRAC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3114. En algunas modalidades, el ARN guía de TRBC comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 607, 1607, 2607, y 3115. En algunas modalidades, el ARN guía de TRBC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 607. En algunas modalidades, el ARN guía de TRBC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 1607. En algunas modalidades, el ARN guía de TRBC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 2607. En algunas modalidades, el ARN guía de TRBC comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 3115.

[000683] En algunas modalidades, se proporcionan células editadas obtenidas mediante composiciones o métodos de edición múltiple de genes. En algunas modalidades, las células editadas comprenden una modificación genética en el gen HLA-A, una modificación genética en el gen HLA-B y una modificación genética en el gen CIITA; y opcionalmente una modificación genética en un gen que no sea HLA-A, HLA-B y CIITA, tal como TRAC, TRBC1 y/o TRBC2. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr6:29942891-29942915 o chr6:29942609-29942633. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942891-29942915. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-A comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:29942609-29942633. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: (a) chr6:31355348-31355368; o chr6:31355347-31355367; o (b) chr6:31355221-31355245; chr6:31355222-31355246; chr6:31355205-31355229; chr6:31355446-31355470; chr6:31356425-31356449; o chr6:31355441-31355465. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355348-31355368. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355347-31355367. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355221-31355245. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355222-31355246. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355205-31355229. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355446-31355470. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31356425-31356449.

En algunas modalidades, la modificación genética en el gen HLA-B comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr6:31355441-31355465. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen CIITA comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr16:10907504-10907528 o chr16:10906643-10906667. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen CIITA comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr16:10907504-10907528. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen CIITA comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr16:10906643-10906667. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen TRAC comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas elegidas de: chr14:22550574-22550598 o chr14:22550544-22550568. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen TRAC comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr14:22550574-22550598. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen TRAC comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr14:22550544-22550568. En algunas modalidades, la modificación genética en el gen TRBC comprende al menos un nucleótido dentro de las coordenadas genómicas chr7:142792690-142792714.

1. Inactivación genética de MHC de clase II

[000684] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para reducir o eliminar la expresión superficial de HLA-B modificando genéticamente HLA-B como se divulga en este documento, en donde los métodos y composiciones proporcionan además reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína MHC de clase II con respecto a una célula no modificada. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al poner en contacto la célula con un ARN guía de CIITA. En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000685] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B modificando genéticamente los genes HLA-A y HLA-B como se divulga en este documento, en donde los métodos y composiciones proporcionan además reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína MHC de clase II con respecto a una célula no modificada. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al poner en contacto la célula con un ARN guía de CIITA. En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C.

[000686] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para reducir la expresión superficial de la proteína MHC de clase II en la célula humana modificada genéticamente. La expresión del MHC de clase II se ve afectada por una variedad de proteínas. (Véase, por ejemplo, Crivello *et al*., Journal

Immunology 202:1895-1903 (2019)). Por ejemplo, la proteína CIITA funciona como un activador transcripcional (activando el promotor de MHC de clase II) y es esencial para la expresión de MHC de clase II. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina modificando genéticamente un gen seleccionado de: CIITA, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, RFX5, RFXB/ANK, RFXAP, CREB, NF-YA, NF-YB y NF-YC. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen CIITA. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen HLA-DR. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen HLA-DQ. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen HLA-DP. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen RFX5. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen RFXB/ANK. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen RFXAP. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen CREB. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen NK-YA. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen NK-YB. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina al modificar genéticamente el gen NK-YC.

[000687] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para producir una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión de la proteína HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, que comprende además reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína MHC de clase II en la célula con respecto a una célula no modificada. En algunas modalidades, los métodos comprenden poner en contacto la célula con un ARN guía de CIITA.

[000688] En algunas modalidades, se proporcionan métodos para producir una célula humana modificada genéticamente que ha reducido o eliminado la expresión de la proteína HLA-A y HLA-B con respecto a una célula no modificada, en donde la célula es homocigota para HLA-C, que comprende además reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína MHC de clase II en la célula con respecto a una célula no modificada. En algunas modalidades, los métodos comprenden poner en contacto la célula con un ARN guía de CIITA.

[000689] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía de CIITA se determina midiendo los niveles de proteína CIITA en una célula. Los niveles de proteína CIITA pueden detectarse, por ejemplo,

mediante lisado celular e inmunoelectrotransferencia con un anticuerpo anti-CIITA. En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía de CIITA se determina midiendo los niveles de proteína CIITA en el núcleo de una célula. En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía de CIITA se determina midiendo los niveles de mARN de CIITA en una célula. Los niveles de mARN de CIITA pueden detectarse, por ejemplo, mediante RT-PCR. En algunas modalidades, una disminución en los niveles de proteína CIITA o mARN de CIITA en la célula diana en comparación con una célula no modificada es indicativa de un ARN guía de CIITA eficaz.

[000690] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía de CIITA se determina midiendo la reducción o eliminación de la expresión de la proteína MHC de clase II por parte de las células diana. La proteína CIITA funciona como un transactivador, activando el promotor de MHC de clase II y es esencial para la expresión de la proteína MHC de clase II. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se puede detectar en la superficie de las células diana. En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se mide mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, se puede usar un anticuerpo contra la proteína MHC de clase II (por ejemplo, anti-HLA-DR, -DQ, -DP) para detectar la expresión de la proteína MHC de clase II, por ejemplo, mediante citometría de flujo. En algunas modalidades, una reducción o eliminación de la proteína MHC de clase II en la superficie de una célula (o población de células) en comparación con una célula no modificada (o población de células no modificadas) es indicativa de un ARN guía de CIITA eficaz. En algunas modalidades, una célula (o población de células) que se ha puesto en contacto con un ARN guía de CIITA particular y un agente de unión a ADN guiado por ARN que es negativo para la proteína MHC de clase II mediante citometría de flujo es indicativo de un ARN guía de CIITA eficaz.

[000691] En algunas modalidades, la expresión de la proteína MHC de clase II se reduce o elimina en una población de células usando los métodos y composiciones divulgados en este documento. En algunas modalidades, la población de células está enriquecida (por ejemplo, mediante FACS o MACS) y es al menos 65 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 % o 94 % negativa para MHC de clase II mediante citometría de flujo con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células no está enriquecida (por ejemplo, mediante FACS o MACS) y es al menos 65 %, 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 % o 94 % negativa para MHC de clase II mediante citometría de flujo con respecto a una población de células no modificadas.

[000692] En algunas modalidades, la población de células es al menos 65 % negativa para MHC II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 70 % negativa para MHC de clase II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas

modalidades, la población de células es al menos 80 % negativa para MHC II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 90 % negativa para MHC de clase II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 91 % negativa para MHC de clase II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 92 % negativa para MHC II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 93 % negativa para MHC de clase II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas. En algunas modalidades, la población de células es al menos 94 % negativa para MHC de clase II, medido mediante citometría de flujo, con respecto a una población de células no modificadas.

[000693] En algunas modalidades, la población de células provoca una respuesta reducida de las células inmunitarias *in vitro* o *in vivo* (por ejemplo, células T CD4+). Una respuesta de células T CD4+ puede evaluarse mediante un ensayo que mide la respuesta de activación de células T CD4+, por ejemplo, proliferación de células T CD4+, expresión de marcadores de activación, o producción de citoquinas (IL-2, IL-12, IFN-γ) (por ejemplo, citometría de flujo, ELISA). La respuesta de las células T CD4+ se puede evaluar en ensayos de cultivo celular in vitro en los que la célula modificada genéticamente se cocultiva con células que comprenden células T CD4+. Por ejemplo, la célula modificada genéticamente puede cocultivarse, por ejemplo, con PBMC, células T CD3+ purificadas que comprenden células T CD4+, células T CD4+ purificadas o una línea de células T CD4+. La respuesta de las células T CD4+ provocada a partir de la célula modificada genéticamente puede compararse con la respuesta provocada a partir de una célula no modificada.

[000694] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de la proteína HLA-B y MHC de clase II, en donde la célula comprende una modificación genética en el gen HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-A y HLA-C, y en donde la célula comprende una modificación en el gen CIITA. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente provoca una respuesta reducida de las células T CD4+ y provoca una respuesta reducida de las células T CD8+.

[000695] En algunas modalidades, se proporciona una célula humana modificada genéticamente en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de HLA-A, HLA-B y proteína MHC de clase II, en donde la célula comprende una modificación genética en los genes HLA-A y HLA-B, en donde la célula es homocigota para HLA-C, y en donde la célula comprende una modificación en el gen CIITA.

En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente provoca una respuesta reducida de las células T CD4+ y provoca una respuesta reducida de las células T CD8+.

2. Inserción génica de ácidos nucleicos exógenos

[000696] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos y composiciones para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B modificando genéticamente HLA-B como se divulga en este documento, en donde los métodos y composiciones proporcionan además la expresión de una proteína codificada por un ácido nucleico exógeno (por ejemplo, un anticuerpo, receptor de antígeno quimérico (CAR), receptor de células T (TCR), citocina o receptor de citocinas, quimiocina o receptor de quimiocinas, enzima, proteína de fusión u otro tipo de polipéptido soluble o unido a la superficie celular). En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica una proteína que se expresa en la superficie celular. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de direccionamiento expresado en la superficie celular (descrito más detalladamente en este documento). En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente puede funcionar como una "fábrica de células" para la expresión de un polipéptido secretado codificado por un ácido nucleico exógeno, que incluye, por ejemplo, como una fuente para la producción continua de un polipéptido *in vivo* (como se describe más detalladamente en este documento). En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

[000697] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos y composiciones para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B modificando genéticamente HLA-A y HLA-B como se divulga en este documento, en donde los métodos y composiciones proporcionan además la expresión de una proteína codificada por un ácido nucleico exógeno (por ejemplo, un anticuerpo, receptor de antígeno quimérico (CAR), receptor de células T (TCR), citocina o receptor de citocinas, quimiocina o receptor de quimiocinas, enzima, proteína de fusión u otro tipo de polipéptido soluble o unido a la superficie celular). En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica una proteína que se expresa en la superficie celular. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de direccionamiento expresado en la superficie celular (descrito más detalladamente en este documento). En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un CAR. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un CAR universal. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es CAR anti-CD30. En algunas modalidades, el CAR anti-CD30 es cualquiera de los CAR anti-CD30 divulgados en la solicitud internacional núm. PCT/US2023/018946, cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente puede funcionar como una

"fábrica de células" para la expresión de un polipéptido secretado codificado por un ácido nucleico exógeno, que incluye, por ejemplo, como una fuente para la producción continua de un polipéptido *in vivo* (como se describe más detalladamente en este documento). En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C.

[000698] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir la expresión superficial de la proteína HLA-B que comprende modificar genéticamente el gen HLA-B que comprende poner en contacto la célula con una composición que comprende un ARN guía de HLA-B divulgado en este documento, donde el método comprende además poner en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno.

[000699] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B que comprende modificar genéticamente los genes HLA-A y HLA-B que comprende poner en contacto la célula con una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-A divulgado en este documento y una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-B divulgado en este documento, donde el método comprende además poner en contacto la célula con un ácido nucleico exógeno.

[000700] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B, que comprende modificar genéticamente la célula con una o más composiciones que comprenden un ARN guía de HLA-B como se divulga en este documento, un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento), y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000701] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B, que comprende modificar genéticamente la célula con una o más composiciones que comprenden una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-A como se divulga en este documento, una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-B como se divulga en este documento, un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento), y uno o más agentes de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000702] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B y la proteína MHC de clase II, que comprende modificar genéticamente la célula con una o más composiciones que comprenden un ARN guía de HLA-B como se divulga en este documento, un ARN guía de CIITA, un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento), y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido

nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000703] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B y la proteína MHC de clase II, que comprende modificar genéticamente la célula con una o más composiciones que comprenden una primera composición que comprende un ARN guía de HLA-A como se divulga en este documento, una segunda composición que comprende un ARN guía de HLA-B como se divulga en este documento, un ARN guía de CIITA, un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento), y uno o más agentes de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN.

[000704] En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un polipéptido que se expresa en la superficie de la célula. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un polipéptido soluble. Como se usa en este documento, el polipéptido "soluble" se refiere a un polipéptido que es secretado por la célula. En algunas modalidades, el polipéptido soluble es un polipéptido terapéutico. En algunas modalidades, el polipéptido soluble es un anticuerpo. En algunas modalidades, el polipéptido soluble es una enzima. En algunas modalidades, el polipéptido soluble es una citocina. En algunas modalidades, el polipéptido soluble es una quimiocina. En algunas modalidades, el polipéptido soluble es una proteína de fusión.

[000705] En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un anticuerpo. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, Fab, Fab2). En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un anticuerpo de longitud completa. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un anticuerpo de cadena simple (por ejemplo, scFv). En algunas modalidades, el anticuerpo es una IgG, IgM, IgD, IgA o IgE. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo IgG. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo IgG1. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo IgG4. En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada contiene mutaciones que se sabe que reducen las funciones efectoras. En algunas modalidades, la región constante de cadena pesada contiene mutaciones que se sabe que mejoran las funciones efectoras. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo de dominio único (por ejemplo, anticuerpo de dominio único VH).

[000706] En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un anticuerpo neutralizante. Un anticuerpo neutralizante neutraliza la actividad de su antígeno diana. En algunas modalidades, el anticuerpo es un anticuerpo neutralizante contra un antígeno de virus. En algunas modalidades, el anticuerpo neutraliza un antígeno viral diana, bloqueando la capacidad del virus para infectar una célula.

En algunas modalidades, se puede usar un ensayo de neutralización basado en células para medir la actividad neutralizante de un anticuerpo. Las células particulares y la lectura dependerán del antígeno diana del anticuerpo neutralizante. La concentración eficaz media máxima (EC_{50}) del anticuerpo se puede medir en un ensayo de neutralización basado en células, en donde una EC_{50} más baja es indicativa de un anticuerpo neutralizante más potente.

[000707] En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un anticuerpo que se une a un antígeno asociado con una enfermedad o trastorno (véase, por ejemplo, enfermedades y trastornos descritos en la Sección IV).

[000708] En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un polipéptido que se expresa en la superficie de la célula (es decir, una proteína unida a la superficie celular). En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de direccionamiento. Un “receptor de direccionamiento” es un receptor presente en la superficie de una célula, por ejemplo, una célula T, para permitir la unión de la célula a un sitio diana, por ejemplo, una célula o tejido específico en un organismo. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un CAR. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un CAR universal (UniCAR). En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un ligando que induce la proliferación (APRIL). En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un TCR. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un TRuC. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un receptor de células B (BCR) (por ejemplo, expresado en una célula B). En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un receptor de quimiocinas. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento es un receptor de citocina.

[000709] En algunas modalidades, los receptores de direccionamiento incluyen un receptor de antígeno quimérico (CAR), un receptor de células T (TCR) y un receptor para una molécula de superficie celular unida operativamente a través de al menos un dominio transmembrana en un dominio de señalización interno capaz de activar una célula T tras la unión de la porción del receptor extracelular. En algunas modalidades, un CAR se refiere a un dominio de reconocimiento de antígeno extracelular, por ejemplo, un scFv, VHH, nanocuerpo; unido operativamente a un dominio de señalización intracelular, que activa la célula T cuando se une un antígeno. Los CAR se componen de cuatro regiones: un dominio de reconocimiento de antígeno, una región bisagra extracelular, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular de células T. Dichos receptores son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, WO2020092057, WO2019191114, WO2019147805, WO2018208837). Un CAR universal (UniCAR) para reconocer varios antígenos (véase, por ejemplo, EP 2 990 416 A1) y un CAR universal invertido (RevCAR) que promueve la unión de una célula inmunitaria a una célula diana a través de una

molécula adaptadora (véase, por ejemplo, WO2019238722) también están contemplados. Los CAR pueden dirigirse a cualquier antígeno contra el cual se pueda desarrollar un anticuerpo y, por lo general, se dirigen a moléculas que se muestran en la superficie de una célula o tejido al que se dirigirá. En algunas modalidades, el receptor de direccionamiento comprende un dominio de reconocimiento de antígeno (por ejemplo, un dominio de reconocimiento de antígeno de cáncer y una subunidad de un TCR (por ejemplo, un TRuC). (Véase, Baeuerle et al. Nature Communications 2087 (2019)).

[000710] En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un TCR. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un TCR modificado genéticamente. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un TCR genéticamente modificado con especificidad por un polipéptido expresado por células cancerosas. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un receptor de direccionamiento específico para el antígeno del gen del tumor de Wilms (WT1). En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno codifica un TCR específico de WT1 (véase, por ejemplo, WO2020/081613A1).

[000711] En algunas modalidades, se inserta un ácido nucleico exógeno en el genoma de la célula diana. En algunas modalidades, se integra el ácido nucleico exógeno en el genoma de la célula diana. En algunas modalidades, se integra el ácido nucleico exógeno en el genoma de la célula diana mediante recombinación homóloga (HR). En algunas modalidades, se integra el ácido nucleico exógeno en el genoma de la célula diana mediante inserción de extremos romos. En algunas modalidades, se integra el ácido nucleico exógeno en el genoma de la célula diana mediante unión no homóloga de extremos. En algunas modalidades, se integra el ácido nucleico exógeno en un locus seguro en el genoma de la célula diana. En algunas modalidades, el ácido nucleico exógeno se integra en uno de los locus TRAC, locus B2M, locus AAVS1 o locus CIITA. En algunas modalidades, la composición del ensamblaje de ácido nucleico lipídico es una nanopartícula lipídica (LNP).

[000712] En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-B y que comprende un ácido nucleico exógeno. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-B y que secreta o expresa un polipéptido codificado por un ácido nucleico exógeno integrado en el genoma de la célula. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-B, o reducida o eliminada de los niveles de HLA-B en el núcleo de la célula, y que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la expresión de la proteína MHC de clase II, y que secreta o expresa un polipéptido codificado por un ácido nucleico

exógeno integrado en el genoma de la célula. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente provoca una respuesta reducida de las células T CD4+ o células T CD8+.

[000713] En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-A y HLA-B y que comprende un ácido nucleico exógeno. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-A y HLA-B y que secreta o expresa un polipéptido codificado por un ácido nucleico exógeno integrado en el genoma de la célula. En algunas modalidades, los métodos producen una composición que comprende una célula modificada genéticamente que tiene expresión superficial reducida o eliminada de la proteína HLA-A y HLA-B, o reducida o eliminada de los niveles de HLA-A y HLA-B en el núcleo de la célula, y que tiene expresión superficial reducida de la proteína MHC de clase II, y que secreta o expresa un polipéptido codificado por un ácido nucleico exógeno integrado en el genoma de la célula. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente provoca una respuesta reducida de las células T CD4+ o células T CD8+.

[000714] En algunas modalidades, se proporciona una célula alogénica en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de MHC de clase II y proteína HLA-B, en donde la célula comprende una modificación en el gen HLA-B como se divulga en este documento, en donde la célula comprende una modificación en el gen CIITA, y en donde la célula comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento).

[000715] En algunas modalidades, se proporciona una célula alogénica en donde la célula ha reducido o eliminado la expresión superficial de MHC de clase II, proteína HLA-A y HLA-B, en donde la célula comprende una modificación en los genes HLA-A y HLA-B como se divulga en este documento, en donde la célula comprende una modificación en el gen CIITA, y en donde la célula comprende además un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento).

[000716] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B modificando genéticamente HLA-B como se divulga en este documento, en donde los métodos proporcionan además reducir la expresión de uno o más genes diana adicionales (por ejemplo, TRAC, TRBC). En algunas modalidades, las modificaciones genéticas adicionales proporcionan ventajas adicionales para el uso de células genéticamente modificadas para aplicaciones de transferencia celular adoptiva. En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C.

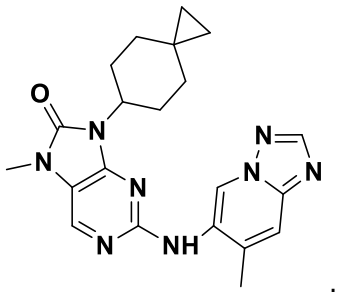
[000717] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para reducir o

eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B modificando genéticamente HLA-A y HLA-B como se divulga en este documento, en donde los métodos proporcionan además reducir la expresión de uno o más genes diana adicionales (por ejemplo, TRAC, TRBC). En algunas modalidades, las modificaciones genéticas adicionales proporcionan ventajas adicionales para el uso de células genéticamente modificadas para aplicaciones de transferencia celular adoptiva. En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-C.

[000718] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-B, que comprende modificar genéticamente la célula con uno o más composiciones que comprenden un ARN guía de HLA-B como se divulga en este documento, un ARN guía de CIITA, un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento), un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a una secuencia diana ubicada en otro gen, reduciendo o eliminando así la expresión del otro gen, y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el gen diana adicional es TRAC. En algunas modalidades, el gen diana adicional es TRBC.

[000719] En algunas modalidades, los métodos comprenden reducir o eliminar la expresión superficial de la proteína HLA-A y HLA-B, que comprende modificar genéticamente la célula con uno o más composiciones que comprenden un ARN guía de HLA-B como se divulga en este documento, un ARN guía de CIITA, un ácido nucleico exógeno que codifica un polipéptido (por ejemplo, un receptor de direccionamiento), un ARN guía que dirige un agente de unión a ADN guiado por ARN a una secuencia diana ubicada en otro gen, reduciendo o eliminando así la expresión del otro gen, y un agente de unión a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el gen diana adicional es TRAC. En algunas modalidades, el gen diana adicional es TRBC.

[000720] En algunas modalidades, el método divulgado en este documento comprende además poner en contacto la célula con un inhibidor de la proteína cinasa dependiente de ADN (DNAPKi), opcionalmente en donde el DNAPKi es el Compuesto 1 o “Compuesto 1 de DNAPKI”: 9-(4,4-difluorociclohexil)-7-metil-2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, también representado como:



.

[000721]

E. Tipos de células ilustrativas

[000722] En algunas modalidades, los métodos y composiciones divulgados en este documento modifican genéticamente una célula humana. En algunas modalidades, la célula es una célula alogénica. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente se denomina célula diseñada por ingeniería. Una célula modificada genéticamente se refiere a una célula (o progenie de una célula) que comprende una modificación genética diseñada por ingeniería, por ejemplo, que ha sido puesta en contacto con un sistema de edición de genes y modificada genéticamente por el sistema de edición de genes. Los términos “célula diseñada por ingeniería” y “célula genéticamente modificada” se utilizan indistintamente en todo el documento. La célula humana modificada genéticamente puede ser cualquiera de los tipos de células ilustrativos divulgados en este documento. Además, debido a que las moléculas MHC de clase I se expresan en todas las células nucleadas, la célula humana modificada genéticamente puede ser cualquier célula nucleada.

[000723] En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-A, el alelo HLA-A se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-A: HLA-A*02:01; HLA-A*01:01; HLA-A*03:01; HLA-A*11:01; HLA-A*26:01; HLA-A*68:01; HLA-A*29:02; HLA-A*31:01; HLA-A*32:01; HLA-A*30:02; HLA-A*25:01; HLA-A*33:01; HLA-A*02:02; HLA-A*74:01; HLA-A*02:02; HLA-A*29:01; HLA-A*02:03; HLA-A*02:05; HLA-A*24:07; HLA-A*11:02; HLA-A*36:01; HLA-A*02:22; HLA-A*34:02; HLA-A*01:03; HLA-A*24:02; HLA-A*02:07; HLA-A*23:01; HLA-A*30:01; HLA-A*33:03; HLA-A*02:06; HLA-A*34:02; y LA-A*68:02.

[000724] En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-C: HLA-C*07:02; HLA-C*07:01; HLA-C*05:01; HLA-C*04:01 HLA-C*03:04; HLA-C*06:02; HLA-C*08:02; HLA-C*08:01; HLA-C*03:02; HLA-C*16:01; HLA-C*15:02; HLA-C*03:04; HLA-C*12:03; HLA-C*02:10; HLA-C*05:01; HLA-C*12:02; HLA-C*14:02; HLA-C*04:01; HLA-C*03:03; HLA-C*07:04; HLA-C*17:01; HLA-C*01:02; y HLA-C*02:02.

[000725] En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*03:04. En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es

HLA-C*06:02. En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*01:02. En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*08:01. En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-C, el alelo HLA-C es HLA-C*03:02.

[000726] En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, y el alelo HLA-A se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-A: HLA-A*02:01; HLA-A*01:01; HLA-A*03:01; HLA-A*11:01; HLA-A*26:01; HLA-A*68:01; HLA-A*29:02; HLA-A*31:01; HLA-A*32:01; HLA-A*30:02; HLA-A*25:01; HLA-A*33:01; HLA-A*02:02; HLA-A*74:01; HLA-A*02:02; HLA-A*29:01; HLA-A*02:03; HLA-A*02:05; HLA-A*24:07; HLA-A*11:02; HLA-A*36:01; HLA-A*02:22; HLA-A*34:02; HLA-A*01:03; HLA-A*24:02; HLA-A*02:07; HLA-A*23:01; HLA-A*30:01; HLA-A*33:03; HLA-A*02:06; HLA-A*34:02; y HLA-A*68:02; y el alelo HLA-C se selecciona de cualquiera de los siguientes alelos HLA-C: HLA-C*07:02; HLA-C*07:01; HLA-C*05:01; HLA-C*04:01 HLA-C*03:04; HLA-C*06:02; HLA-C*08:02; HLA-C*08:01; HLA-C*03:02; HLA-C*16:01; HLA-C*15:02; HLA-C*03:04; HLA-C*12:03; HLA-C*02:10; HLA-C*05:01; HLA-C*12:02; HLA-C*14:02; HLA-C*04:01; HLA-C*03:03; HLA-C*07:04; HLA-C*17:01; HLA-C*01:02; y HLA-C*02:02.

[000727] En algunas modalidades, cuando la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C, y los alelos HLA-A y HLA-C se seleccionan de cualquiera de los siguientes alelos HLA-A y HLA-C: HLA-A*01:01 y HLA- C*07:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*07:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*05:01; HLA-A*03:01 y HLA-C*07:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*03:04; HLA-A*01:01 y HLA-C*06:02; HLA-A*03:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*07:01; HLA-A*24:02 y HLA-C*04:01; HLA-A*29:02 y HLA-C*16:01; HLA-A*02:01 y HLA-C*06:02; HLA-A*24:02 y HLA-C*07:02; HLA-A*26:01 y HLA-C*12:03; HLA-A*11:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*25:01 y HLA-C*12:03; HLA-A*02:01 y HLA-C*02:02; HLA-A*24:02 y HLA-C*03:03; HLA-A*30:01 y HLA-C*06:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*01:02; HLA-A*11:01 y HLA-C*07:02; HLA-A*03:01 y HLA-C*07:01; HLA-A*23:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*24:02 y HLA-C*07:01; HLA-A*31:01 y HLA-C*03:04; HLA-A*33:01 y HLA-C*08:02; HLA-A*02:01 y HLA-C*03:03; HLA-A*11:01 y HLA-C*01:02; HLA-A*01:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*03:01 y HLA-C*06:02.

[000728] En algunas modalidades, la célula es homocigota para HLA-A y homocigota para HLA-C. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*01:01 y HLA-C*07:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*07:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*05:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*03:01 y HLA-C*07:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*04:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*03:04. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*01:01 y HLA-C*06:02. En

algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*03:01 y HLA-C*04:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*07:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*24:02 y HLA-C*04:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*29:02 y HLA-C*16:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*06:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*24:02 y HLA-C*07:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*26:01 y HLA-C*12:03. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*11:01 y HLA-C*04:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*25:01 y HLA-C*12:03. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*02:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*24:02 y HLA-C*03:03. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*30:01 y HLA-C*06:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*01:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*11:01 y HLA-C*07:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*03:01 y HLA-C*07:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*23:01 y HLA-C*04:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*24:02 y HLA-C*07:01. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*31:01 y HLA-C*03:04. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*33:01 y HLA-C*08:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*02:01 y HLA-C*03:03. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*11:01 y HLA-C*01:02. En algunas modalidades, los alelos HLA-A y HLA-C son HLA-A*01:01 y HLA-C*04:01; HLA-A*03:01 y HLA-C*06:02.

[000729] En algunas modalidades, la célula es una célula inmunitaria. Como se usa en este documento, "célula inmunitaria" se refiere a una célula del sistema inmunitario, que incluye, por ejemplo, un linfocito (por ejemplo, célula T, célula B, linfocito citolítico natural ("célula NK" y célula NKT o célula iNKT)), monocito, macrófago, mastocito, célula dendrítica o granulocito (por ejemplo, neutrófilo, eosinófilo y basófilo). En algunas modalidades, la célula es una célula inmunitaria primaria. En algunas modalidades, la célula del sistema inmunitario puede seleccionarse de células T $CD3^+$, $CD4^+$ y $CD8^+$, células T reguladoras (Treg), células B, células NK y células dendríticas (DC). En algunas modalidades, la célula inmunitaria es alogénica.

[000730] En algunas modalidades, la célula es un linfocito. En algunas modalidades, la célula es una célula inmunitaria adaptativa. En algunas modalidades, la célula es una célula T. En algunas modalidades, la célula es una célula B. En algunas modalidades, la célula es una célula NK. En algunas modalidades, la célula es un macrófago. En algunas modalidades, el linfocito es alogénico.

[000731] Como se usa en este documento, una célula T puede definirse como una célula que

expresa un receptor de células T (“TCR” o “αβ TCR” o “γδ TCR”), sin embargo, en algunas modalidades, el TCR de una célula T puede ser genéticamente modificada para reducir su expresión (por ejemplo, mediante modificación genética de los genes TRAC o TRBC), por lo tanto, la expresión de la proteína CD3 puede usarse como marcador para identificar una célula T mediante métodos de citometría de flujo estándar. CD3 es un complejo de señalización de múltiples subunidades que se asocia con el TCR. Por tanto, una célula T puede denominarse CD3+. En algunas modalidades, una célula T es una célula que expresa un marcador CD3+ y tanto un marcador CD4+ como CD8+. En algunas modalidades, la célula T es alogénica.

[000732] En algunas modalidades, la célula T expresa la glicoproteína CD8 y, por lo tanto, es CD8+, por métodos de citometría de flujo estándar y puede denominarse célula T "citotóxica". En algunas modalidades, la célula T expresa la glicoproteína CD4 y, por lo tanto, es CD4+, por métodos de citometría de flujo estándar y puede denominarse célula T "auxiliar". Las células T CD4 + se pueden diferenciar en subconjuntos y se pueden denominar células Th1, células Th2, células Th9, células Th17, células Th22, células T reguladoras ("Treg") o células T auxiliares foliculares ("Tfh"). Cada subconjunto de CD4+ libera citocinas específicas que pueden tener funciones proinflamatorias o antiinflamatorias, de supervivencia o protectoras. Una célula T puede aislarse de un sujeto mediante métodos de selección de CD4+ o CD8+.

[000733] En algunas modalidades, la célula T es una célula T de memoria. En el cuerpo, una célula T de memoria ha encontrado un antígeno. Una célula T de memoria puede ubicarse en los órganos linfoides secundarios (células T de memoria centrales) o en tejido recientemente infectado (células T de memoria efectoras). Una célula T de memoria puede ser una célula T CD8+. Una célula T de memoria puede ser una célula T CD4+.

[000734] Como se usa en este documento, una "célula T de memoria central" se puede definir como una célula T que ha experimentado con antígenos, y por ejemplo, puede expresar CD62L y CD45RO. Una célula T de memoria central puede detectarse como CD62L+ y CD45RO+ mediante células T de memoria central que también expresan CCR7, por lo tanto, puede detectarse como CCR7+ mediante métodos de citometría de flujo estándar.

[000735] Como se usa en este documento, una "célula T de memoria de células madre tempranas" (o "Tscm") se puede definir como una célula T que expresa CD27 y CD45RA, y por lo tanto es CD27+ y CD45RA+, mediante métodos de citometría de flujo estándar. Un Tscm no expresa la isoforma CD45RO de CD45, por lo tanto, un Tscm será además CD45RO- si se tiñe para esta isoforma mediante métodos de citometría de flujo estándar. Por lo tanto, una célula CD45RO- CD27+ es también una célula T de memoria de células madre tempranas. Las células Tscm expresan además CD62L y CCR7, por lo que

pueden detectarse como CD62L+ y CCR7+ mediante métodos de citometría de flujo estándar. Se ha demostrado que las células T de memoria de células madre tempranas se correlacionan con una mayor persistencia y eficacia terapéutica de los productos de terapia celular.

[000736] En algunas modalidades, la célula es una célula B. Como se usa en este documento, una "célula B" se puede definir como una célula que expresa CD19 o CD20, o antígeno maduro de células B ("BCMA"), y por lo tanto una célula B es CD19+, o CD20+, o BCMA+ por métodos de citometría de flujo estándar. Una célula B además es negativa para CD3 y CD56 mediante métodos de citometría de flujo estándar. La célula B puede ser una célula plasmática. La célula B puede ser una célula B de memoria. La célula B puede ser una célula B sin tratamiento previo. La célula B puede ser IgM+ o puede tener un receptor de células B de clase conmutada (por ejemplo, IgG+ o IgA+). En algunas modalidades, la célula B es alogénica.

[000737] En algunas modalidades, la célula es una célula mononuclear, tal como de médula ósea o sangre periférica. En algunas modalidades, la célula es una célula mononuclear de sangre periférica (“PBMC”). En algunas modalidades, la célula es una PBMC, por ejemplo, un linfocito o monocito. En algunas modalidades, la célula es un linfocito de sangre periférica (“PBL”). En algunas modalidades, la célula mononuclear es alogénica.

[000738] Se incluyen las células utilizadas en ACT o terapia regenerativa de tejidos, como células madre, células progenitoras y células primarias. Las células madre, por ejemplo, incluyen células madre pluripotentes (PSC); células madre pluripotentes inducidas (iPSC); células madre embrionarias (ESC); células madre mesenquimatosas (MSC, por ejemplo, aisladas de médula ósea (BM), sangre periférica (PB), placenta, cordón umbilical (UC) o tejido adiposo); células madre hematopoyéticas (HSC; por ejemplo, aisladas de BM o UC); células madre neurales (NSC); células madre progenitoras específicas de tejido (TSPSC); y células madre límbicas (LSC). Las células progenitoras y primarias incluyen células mononucleares (MNC, por ejemplo, aisladas de BM o PB); células progenitoras endoteliales (EPC, por ejemplo, aisladas de BM, PB y UC); células progenitoras neurales (NPC); y células primarias específicas de tejido o células derivadas de estas (TSC), incluidos condrocitos, miocitos y queratinocitos. También se incluyen células para trasplantes de órganos o tejidos, tales como células de islotes, cardiomiocitos, células tiroideas, timocitos, células neuronales, células de la piel y células de la retina.

[000739] En algunas modalidades, la célula humana se aísla de un sujeto humano. En algunas modalidades, la célula se aísla de PBMC o paquetes leucocitarios de donantes humanos. En algunas modalidades, la célula es de un sujeto con una afección, trastorno o enfermedad. En algunas modalidades, la célula es de un donante humano con el virus de Epstein Barr (“EBV”).

[000740] En algunas modalidades, los métodos se llevan a cabo *ex vivo*. Como se usa en este

documento, "*ex vivo*" se refiere a un método *in vitro* en donde la célula es capaz de transferirse a un sujeto, por ejemplo, como una terapia ACT. En algunas modalidades, un método *ex vivo* es un método *in vitro* que involucra una célula o población celular de terapia ACT.

[000741] En algunas modalidades, la célula es de una línea celular. En algunas modalidades, la línea celular deriva de un sujeto humano. En algunas modalidades, la línea celular es una línea celular linfoblastoide (“LCL”). La célula puede crioconservarse y descongelarse. Es posible que la célula no haya sido crioconservada previamente.

[000742] En algunas modalidades, la célula es de un banco de células. En algunas modalidades, la célula se modifica genéticamente y luego se transfiere a un banco de células. En algunas modalidades, la célula se remueve de un sujeto, modificada genéticamente *ex vivo*, y se transfiere a un banco de células. En algunas modalidades, una población de células modificadas genéticamente se transfiere a un banco de células. En algunas modalidades, una población de células inmunitarias modificadas genéticamente se transfiere a un banco de células. En algunas modalidades, una población de células inmunitarias modificadas genéticamente que comprende una primera y una segunda subpoblaciones, en donde la primera y segunda subpoblaciones tienen al menos una modificación genética común y al menos una modificación genética diferente, se transfiere a un banco de células.

F. Sistemas de edición de genes ilustrativos

[000743] Se pueden usar varios sistemas de edición de genes adecuados para producir las células modificadas genéticamente divulgadas en este documento, incluido, entre otros, el sistema CRISPR/Cas; sistema de nucleasa de dedos de zinc (ZFN); y el sistema de nucleasa efectora similar al activador de la transcripción (TALEN).Generalmente, los sistemas de edición de genes implican el uso de sistemas de escisión modificados genéticamente para inducir una interrupción bicatenaria (DSB) o una mella (por ejemplo, una interrupción monocatenaria, o SSB) en una secuencia de ADN diana. La escisión o mella puede ocurrir mediante el uso de nucleasas específicas como ZFN o TALEN modificadas genéticamente, o usando el sistema CRISPR/Cas con un ARN guía modificado genéticamente para guiar la escisión o mella específica de una secuencia de ADN diana. Además, se están desarrollando nucleasas dirigidas basadas en el sistema Argonaute (por ejemplo, de T. thermophilus, conocido como 'TtAgo', véase Swarts et al (2014) Nature 507(7491): 258-261), que también pueden tener el potencial para usos en edición de genes y terapia génica.

[000744] En algunas modalidades, el sistema de edición de genes es un sistema TALEN. Las nucleasas efectoras similares a activadores de la transcripción (TALEN) son enzimas de restricción que pueden modificarse genéticamente para cortar secuencias específicas de ADN. Se obtienen fusionando un dominio de unión a ADN efector de TAL con un dominio de escisión de ADN (una nucleasa que corta

las cadenas de ADN). Los efectores similares a activadores de la transcripción (TALE) se pueden modificar genéticamente para unirse a una secuencia de ADN deseada, para promover la escisión de ADN en ubicaciones específicas (véase, por ejemplo, Boch, 2011, Nature Biotech). Las enzimas de restricción se pueden introducir en las células para usar en la edición de genes o para la edición de genes in situ, una técnica conocida como edición de genes con nucleasas modificadas genéticamente. Dichos métodos y composiciones para usar son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, WO2019147805, WO2014040370, WO2018073393, cuyos contenidos se incorporan a este documento en su totalidad.

[000745] En algunas modalidades, el sistema de edición de genes es un sistema de dedos de zinc. Las nucleasas con dedos de zinc (ZFN) son enzimas de restricción artificiales generadas mediante la fusión de un dominio de unión a ADN con dedos de zinc con un dominio de escisión de ADN. Los dominios con dedos de zinc se pueden modificar genéticamente dirigirse a secuencias de ADN específicas deseadas para permitir que las nucleasas con dedos de zinc se dirijan a secuencias únicas dentro de genomas complejos. El dominio de escisión no específico de la endonucleasa de restricción FokI de tipo II se utiliza normalmente como dominio de escisión en las ZFN. La escisión se repara mediante maquinaria endógena de reparación de ADN, lo que permite a la ZFN alterar con precisión los genomas de organismos superiores. Dichos métodos y composiciones para usar en esto son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, WO2011091324, cuyo contenido se incorpora a este documento en su totalidad.

[000746] En algunas modalidades, el sistema de edición de genes es un sistema CRISPR/Cas, que incluye, por ejemplo, un ARN guía de CRISPR que comprende una secuencia guía y un agente de unión a ADN guiado por ARN, y se describe más detalladamente en este documento.

[000747] Como se usa en este documento, un “agente de unión a ADN guiado por ARN” significa un polipéptido o complejo de polipéptidos que tienen actividad de unión a ARN y ADN, o una subunidad de unión a ADN de dicho complejo, en donde la actividad de unión a ADN es específica de secuencia y depende de la secuencia de la presencia de un PAM y la secuencia del ARN guía. Los agentes de unión a ADN guiados por ARN ilustrativos incluyen cleavasas/nickasas Cas y formas inactivadas de estas (“agentes de unión a ADN dCas”). "Nucleasa Cas", tal como se utiliza en este documento, abarca cleavasas Cas, nickasas Cas y agentes de unión a ADN dCas. El agente de unión a ADN dCas puede ser una nucleasa muerta que comprende dominios de nucleasa no funcionales (dominio RuvC o HNH). En algunas modalidades, la cleavasa Cas o nickasa Cas abarca un agente de unión a ADN dCas modificado para permitir la escisión del ADN, por ejemplo, mediante fusión con un dominio FokI. Las cleavasas/nickasas Cas y agentes de unión a ADN dCas incluyen un complejo de Csm o Cmr de un

sistema CRISPR de tipo III, la subunidad Cas10, Csm1 o Cmr2 de este, un complejo de cascada de un sistema CRISPR de tipo I, la subunidad Cas3 de este y nucleasas Cas de clase 2.

[000748] Como se utiliza en este documento, una “nucleasa Cas de clase 2” es un polipéptido monocatenario con actividad de unión a ADN guiada por ARN. Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen cleavasas/nickasas Cas de clase 2 (por ejemplo, variantes H840A o D10A de Spy Cas9 y D16A y H588A de Nme Cas9, por ejemplo, Nme2 Cas9), que además tienen actividad de nickasa o cleavasa de ADN guiadas por ARN, y agentes de unión a ADN dCas de clase 2, en los que la actividad nickasa/cleavasa se inactiva. Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen, por ejemplo, Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2, C2c3, HF Cas9 (por ejemplo, variantes N497A, R661A, Q695A, Q926A), HypaCas9 (por ejemplo, variantes N692A, M694A, Q695A, H698A), eSPCas9(1.0) (por ejemplo, variantes K810A, K1003A, R1060A) y proteínas eSPCas9(1.1) (por ejemplo, variantes K848A, K1003A, R1060A) y modificaciones de estas. La proteína Cpf1, Zetsche et al., Cell, 163: 1-13 (2015), es homóloga a Cas9 y contiene un dominio de nucleasa similar a RuvC. Las secuencias de Cpf1 de Zetsche se incorporan a modo de referencia en su totalidad. Véase, por ejemplo, Zetsche, Tablas S1 y S3. Véase, por ejemplo, Makarova et al., Nat Rev Microbiol, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov et al., Molecular Cell, 60:385-397 (2015).

[000749] En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un editor de bases que comprende una desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende un editor de bases que comprende una citidina desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el sistema de edición de genes comprende una polimerasa de ADN. En la técnica se conocen más descripciones de los métodos del sistema de edición de genes y las composiciones para usar en estos. Véase, por ejemplo, WO2019/067910, WO2021/188840A1, WO2019/051097 y PCT/US2021/062922 presentados el 10 de diciembre de 2021, y la solicitud provisional estadounidense núm. 63/275,425, presentada el 3 de noviembre de 2021, cuyo contenido se incorpora en este documento en su totalidad.

[000750] A continuación en la Tabla 9 se proporcionan secuencias de nucleótidos y polipéptidos ilustrativas para el sistema de edición de genes divulgado en este documento. Se conocen en la técnica métodos para identificar secuencias de nucleótidos alternativas que codifican secuencias de polipéptidos proporcionadas en este documento, incluidas variantes alternativas de origen natural. También se contemplan las secuencias proporcionadas en este documento con al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con cualquiera de las secuencias de ácidos nucleicos o secuencias de ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos.

G. ARN guía de CRISPR

[000751] En este documento se proporcionan secuencias guía útiles para modificar una secuencia

diana, por ejemplo, usando un ARN guía que comprende una secuencia guía divulgada con un agente de unión a ADN guiado por ARN (por ejemplo, un sistema CRISPR/Cas). Las secuencias guía se muestran en las Tablas 2, 3, 3A, 4, 5A, 5B, 6, 7 y 9A (por ejemplo, SEQ ID NO: 1-91, 101-185, 301-498 y 500-590), al igual que las coordenadas genómicas a las que se dirigen estos ARN guía.

[000752] En algunas modalidades, un gARN proporcionado en este documento comprende una región guía (secuencia guía) y una región conservada que comprende una región de repetición/antirrepetición, una región de horquilla 1 y una región de horquilla 2, en donde una o más de la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 y la región de horquilla 2 se acortan. En algunas modalidades, el gARN es de *S. pyogenes* Cas9 (SpyCas9). En algunas modalidades, el gARN es de *N. meningitidis* Cas9 (NmeCas9).

[000753] En la Tabla 8A (SEQ ID NO: 600) se muestra una región conservada ilustrativa de un ARN guía de SpyCas9. Se muestra una región conservada ilustrativa de un ARN guía de NmeCas9 en la Tabla 8B (SEQ ID NO: 3126). La primera fila muestra la numeración de los nucleótidos, la segunda fila muestra la secuencia ilustrativa; y la tercera (y cuarta) fila muestra las regiones. "Acortado" con respecto a un sgARN significa que su región conservada carece de al menos un nucleótido que se muestra en las Tablas 8A-8B, como se analiza en detalle a continuación.

[000754] Cada uno de los ARN guía de SpyCas9 divulgado en este documento puede comprender nucleótidos adicionales para formar un crARN, por ejemplo, con la siguiente secuencia de nucleótidos ilustrativa siguiendo la secuencia guía en su extremo 3': GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG (SEQ ID NO: 601) en orientación 5’ a 3’. En el caso de un sgARN, las secuencias guía anteriores pueden comprender además nucleótidos adicionales (secuencia de armazón) para formar un sgARN, por ejemplo, con la siguiente secuencia de nucleótidos ilustrativa siguiendo el extremo 3' de la secuencia guía:
GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 602) o GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 603, que es la SEQ ID NO: 602 sin los cuatro U terminales) en orientación 5’ a 3’. En algunas modalidades, los cuatro U terminales de la SEQ ID NO: 602 no están presentes. En algunas modalidades, solo 1, 2 o 3 de los cuatro U terminales de la SEQ ID NO: 602 no están presentes.

[000755] En algunas modalidades, el sgARN de SpyCas9 comprende cualquiera de las secuencias guía de SpyCas9 (por ejemplo, secuencias guía de HLA-B de SEQ ID NO: 1-91 o cualquiera de las secuencias guía de HLA-A de SEQ ID NO: 301-428 y 463-511) y nucleótidos adicionales para formar un

crARN, por ejemplo, con la siguiente secuencia de nucleótidos de armazón ilustrativa siguiendo la secuencia guía en su extremo 3': GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 604) en orientación 5' a 3'. SEQ ID NO: 604 carece de 8 nucleótidos con referencia a una secuencia conservada de ARN guía de tipo salvaje: GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 600). Otras secuencias de nucleótidos de armazón ilustrativas se proporcionan en la Tabla 9. En algunas modalidades, el sgARN comprende cualquiera de las secuencias guía de SEQ ID NO: 1-91, 301-428 o 463-511 y secuencias de armazón guía adicionales, en orientación 5' a 3', en la Tabla 9, incluidas versiones modificadas de las secuencias de armazón, como se muestra.

[000756] En algunas modalidades, un gARN proporcionado en este documento comprende una región guía y una región conservada que comprende una región de repetición/antirrepetición, una región de horquilla 1 y una región de horquilla 2, en donde una o más de la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 y la región de horquilla 2 se acortan. En algunas modalidades, el gARN es de *N. meningitidis* Cas9 (NmeCas9).

[000757] En algunas modalidades, el ARN guía comprende un sgARN modificado. En algunas modalidades, el sgARN comprende cualquiera de los patrones de modificación de las secuencias de sgARN modificadas proporcionadas en las Tablas 2, 3, 3A, 4, 5A, 5B, 6, 7, 8A, 8B, 9 y 9A. En algunas modalidades, la región conservada comprende cualquiera de los motivos de ARN guía de Nme de la región conservada modificada de las Tablas 8B, 9 y 9A, y en donde la región conservada está en 3' de la región guía (secuencia guía). En algunas modalidades, la región conservada comprende una secuencia modificada que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 715-723, y en donde la región conservada está en 3' de la región guía (secuencia guía). En algunas modalidades, el ARN guía comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 708 y 712-714, donde las N representan colectivamente cualquier secuencia guía divulgada en este documento, incluidas las secuencias guía proporcionadas en las Tablas 3, 3A, 5A, 7 y 9A. En ciertas modalidades, las N representan colectivamente una secuencia guía que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica o complementaria a cualquiera de las secuencias guía proporcionadas en las Tablas 3, 3A, 5A. 7 y 9A. En determinadas modalidades, las N representan colectivamente cualquiera de las secuencias guía proporcionadas en las Tablas 3, 3A, 5A, 7 y 9A. En ciertas modalidades, cuando las N representan colectivamente una secuencia guía, dentro de $(N)_{20-25}$, cada N de $(N)_{20-25}$ puede modificarse independientemente, por ejemplo, modificarse con una modificación 2'-OMe, opcionalmente además con una modificación de PS, particularmente en 1, 2 o 3 nucleótidos terminales. En determinadas

modalidades, el $(N)_{20-25}$ tiene la siguiente secuencia y patrón de modificación: mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNN.

[000758] Se muestra una región conservada ilustrativa de un ARN guía simple de NmeCas9 (Nme sgARN) en la Tabla 8B (SEQ ID NO: 3126). La primera fila muestra la numeración de los nucleótidos, la segunda fila muestra la secuencia ilustrativa; y la tercera (y cuarta) fila muestra las regiones. "Acortado" con respecto a un sgARN significa que su región conservada carece de al menos un nucleótido que se muestra en la Tabla 8B, como se analiza en detalle a continuación.

[000759] En algunas modalidades, el sgARN de NmeCas9 comprende cualquiera de las secuencias guía de Nme Cas9 divulgadas en este documento (por ejemplo, SEQ ID NO: 101-185) y nucleótidos adicionales para formar un crARN, por ejemplo, con la siguiente secuencia de nucleótidos de armazón ilustrativa siguiendo la secuencia guía en su extremo 3': GUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCUG AAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA (SEQ ID NO: 699).

[000760] En algunas modalidades, el NmeCas9sgARN comprende cualquiera de las secuencias guía de SEQ ID NO: 101-185 y nucleótidos adicionales para formar un crARN con la siguiente secuencia de nucleótidos de armazón ilustrativa siguiendo la secuencia guía en su extremo 3': GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 701);
GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGU GCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 702);
GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGA UGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 703).

[000761] En algunas modalidades, el ARN guía es un ARN guía químicamente modificado. En algunas modalidades, el ARN guía es un ARN guía simple químicamente modificado. Los ARN guía modificados químicamente pueden comprender una o más de las modificaciones que se muestran en las **Tablas 2-7**. Los ARN guía modificados químicamente pueden comprender uno o más de los nucleótidos modificado de cualquiera de las SEQ ID NO: 705-714.

[000762] En algunas modalidades, el ARN guía es un sgARN que comprende el patrón de modificación mostrado en SEQ ID NO: 705-714.

[000763] En algunas modalidades, el ARN guía es un sgARN que comprende el patrón de modificación mostrado en SEQ ID NO: 705, 708, 711, 712, 713, o 714. En algunas modalidades, el ARN guía comprende un sgARN que comprende los nucleótidos modificados de SEQ ID NO: 705, 708, 711,

712, 713 o 714, incluida una secuencia guía divulgada en este documento (por ejemplo, SEQ ID NO: 1-91). En algunas modalidades, el ARN guía es un sgARN que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 705, 708, 711, 712, 713 o 714 o una secuencia que es al menos 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % o 90 % idéntica a SEQ ID NO: 705, 708, 711, 712, 713 o 714.

[000764] El ARN guía puede comprender además un trARN. En cada composición y modalidad del método que se describe en este documento, el crARN y el trARN pueden asociarse como un ARN simple (sgARN) o pueden estar en ARN separados (dgARN). En el contexto de los sgARN, los componentes crARN y trARN pueden estar unidos covalentemente, por ejemplo, mediante un enlace fosfodiéster u otro enlace covalente. En algunas modalidades, una secuencia de crARN o trARN puede denominarse "armazón" o "porción conservada" de un ARN guía.

[000765] En cada una de las composiciones, usos y modalidades de métodos que se describen en este documento, el ARN guía puede comprender dos moléculas de ARN como un “ARN guía dual” o “dgARN”. El dgARN comprende una primera molécula de ARN que comprende un crARN que comprende, por ejemplo, una secuencia guía que se muestra en las **Tablas 2-3**, y una segunda molécula de ARN que comprende trARN. Es posible que la primera y la segunda molécula de ARN no estén unidas covalentemente, pero pueden formar un dúplex de ARN mediante el emparejamiento de bases entre las porciones del crARN y trARN.

[000766] En cada una de las composiciones, usos y modalidades de métodos que se describen en este documento, el ARN guía puede comprender una molécula de ARN simple como un “ARN guía simple” o “sgARN”. El sgARN puede comprender un crARN (o una parte de este) que comprende una secuencia guía que se muestra en las **Tablas 2-3**, unida covalentemente a un trARN. El sgARN puede comprender 17, 18, 19 o 20 nucleótidos contiguos de una secuencia guía mostrada en las **Tablas 2-3**. En algunas modalidades, el crARN y el trARN están unidos covalentemente mediante un enlazador. En algunas modalidades, el sgARN forma una estructura de tallo-bucle mediante el emparejamiento de bases entre las partes del crARN y el trARN. En algunas modalidades, el crARN y el trARN están unidos covalentemente mediante uno o más enlaces que no son un enlace fosfodiéster.

[000767] En algunas modalidades, el trARN puede comprender todo o una parte de una secuencia de trARN derivada de un sistema CRISPR/Cas de origen natural. En algunas modalidades, el trARN comprende un trARN de tipo salvaje truncado o modificado. La longitud del trARN depende del sistema CRISPR/Cas utilizado. En algunas modalidades, el trARN comprende o consiste en 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más de 100 nucleótidos. En algunas modalidades, el trARN puede comprender ciertas estructuras secundarias, tales como, por ejemplo, una o más estructuras de horquilla o de tallo-lazo, o una o más estructuras abultadas.

[000768] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende uno o más ARN guía que comprende una secuencia guía de cualquiera de las **Tablas 2-3** (para las guías HLA-B SpyCas9 y NmeCas9) y las **Tablas 4, 5B y 6** (para las guías HLA-A SpyCas9) y las Tablas 5A y 7 (para las guías HLA-A NmeCas9). En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende uno o más ARN guía que comprenden una secuencia guía de cualquiera de las **Tablas 2-3** , en donde los nucleótidos de SEQ ID NO: 601-604 siguen la secuencia guía en su extremo 3'. En algunas modalidades, el uno o más ARN guía que comprenden una secuencia guía de cualquiera de las **Tablas 2-3** (para las guías HLA-B SpyCas9 y NmeCas9) y las **Tablas 4, 5B y 6** (para las guías HLA-A SpyCas9), en donde los nucleótidos de SEQ ID NO: 601-604 siguen la secuencia guía en su extremo 3', se modifica según el patrón de modificación de cualquiera de las SEQ ID NO: 3003, 3007-3009 y 3011-3014.

[000769] En algunas modalidades, se proporciona una composición que comprende uno o más ARN guía que comprende una secuencia guía de cualquiera de las **Tablas 2-3** (para las guías HLA-B SpyCas9 y NmeCas9) y las **Tablas 4, 5B** y **6** (para las guías HLA-A SpyCas9**)**. En un aspecto, se proporciona una composición que comprende uno o más gARN, que comprende una secuencia guía que es al menos 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % o 90% idéntico a cualquiera de los ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 1-91, 301-428 y 463-511.

[000770] En otras modalidades, se proporciona una composición que comprende al menos uno, por ejemplo, al menos dos gARN que comprenden secuencias guía seleccionadas de dos o más cualesquiera de las secuencias guía mostradas en las **Tablas 2-3** (para las guías HLA-B SpyCas9 y NmeCas9) y **Tablas 4, 5B y 6** (para guías HLA-A SpyCas9). En algunas modalidades, la composición comprende al menos dos gARN, cada uno de los cuales comprende una secuencia guía al menos 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % o 90 % idéntica a cualquiera de las secuencias guía que se muestran en las **Tablas 2-3** (para las guías HLA-B SpyCas9 y NmeCas9) y las **Tablas 4, 5B** y **6** (para las guías HLA-A SpyCas9 y NmeCas9).

[000771] En algunas modalidades, las composiciones de ARN guía de la presente invención están diseñadas para reconocer (por ejemplo, hibridar con) una secuencia diana en HLA-B. Por ejemplo, la secuencia diana de HLA-B puede reconocerse y escindirse mediante una cleavasa Cas proporcionada que comprende un ARN guía. En algunas modalidades, un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una cleavasa Cas, puede ser dirigida por un ARN guía a una secuencia diana en HLA-B, donde la secuencia guía del ARN guía se hibrida con la secuencia diana y el agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una cleavasa Cas, escinde la secuencia diana.

[000772] En algunas modalidades, las composiciones de ARN guía de la presente invención están diseñadas para reconocer (o hibridar con) una secuencia diana en HLA-A y HLA-B. Por ejemplo, la

secuencia diana de HLA-A y HLA-B puede reconocerse y escindirse mediante una cleavasa Cas proporcionada que comprende un ARN guía. En algunas modalidades, un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una cleavasa Cas, puede ser dirigida por un ARN guía a una secuencia diana en HLA-A y HLA-B, donde la secuencia guía del ARN guía se hibrida con la secuencia diana y el agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una cleavasa Cas, escinde la secuencia diana.

[000773] En algunas modalidades, la selección del uno o más ARN guía de HLA-B se determina en función de secuencias diana dentro de HLA-B. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden una o más secuencias guía comprenden una secuencia guía que es complementaria a la región genómica correspondiente mostrada en las **Tablas 2-3**, según las coordenadas del genoma humano de referencia hg38. Las secuencias guía de modalidades adicionales pueden ser complementarias a secuencias cercanas a la coordenada genómica enumerada en cualquiera de las **Tablas 2-3** dentro de HLA-B. Por ejemplo, las secuencias guía de modalidades adicionales pueden ser complementarias a secuencias que comprenden 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las **Tablas 2-3**.

[000774] En algunas modalidades, la selección del uno o más ARN guía de HLA-A se determina en función de secuencias diana dentro de HLA-A. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden una o más secuencias guía comprenden una secuencia guía que es complementaria a la región genómica correspondiente mostrada en las **Tablas 4-7**, según las coordenadas del genoma humano de referencia hg38. Las secuencias guía de modalidades adicionales pueden ser complementarias a secuencias cercanas a la coordenada genómica enumerada en cualquiera de las **Tablas 4-7** dentro de HLA-A. Por ejemplo, las secuencias guía de modalidades adicionales pueden ser complementarias a secuencias que comprenden 10 nucleótidos contiguos ± 10 nucleótidos de una coordenada genómica enumerada en las **Tablas 4-7**. Sin estar sujeto a ninguna teoría particular, las modificaciones (por ejemplo, mutaciones de cambio de marco resultantes de indeles que se producen como resultado de una DSB mediada por nucleasa) en ciertas regiones del gen diana pueden ser menos tolerables que las mutaciones en otras regiones, por lo que la ubicación de una DSB es un factor importante en la cantidad o tipo de atenuación génica de proteínas que puede resultar. En algunas modalidades, se usa un gARN complementario o que tiene complementariedad con una secuencia diana dentro del gen de interés para dirigir un agente de unión a ADN guiado por ARN a una ubicación particular en el gen diana.

[000775] En algunas modalidades, la secuencia guía es al menos 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 %, 90 %, 85 % u 80 % idéntica a una secuencia diana presente en el gen diana. En algunas modalidades, la secuencia guía es al menos 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92

%, 91 %, 90 %, 85 % u 80 % idéntica a una secuencia diana presente en el gen HLA-A o HLA-B humano.

[000776] En algunas modalidades, la secuencia diana puede ser complementaria a la secuencia guía del ARN guía. En algunas modalidades, el grado de complementariedad o identidad entre una secuencia guía de un ARN guía y su correspondiente secuencia diana puede ser al menos 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100%. En algunas modalidades, la secuencia diana y la secuencia guía del gARN pueden ser 100 % complementarias o idénticas. En otras modalidades, la secuencia diana y la secuencia guía del gARN pueden contener al menos una disparidad. Por ejemplo, la secuencia diana y la secuencia guía del gARN pueden contener 1, 2, 3 o 4 disparidades, donde la longitud total de la secuencia diana es 20. En algunas modalidades, la secuencia diana y la secuencia guía del gARN pueden contener 1-4 disparidades donde la secuencia guía tiene 20 nucleótidos.

[000777] En algunas modalidades, una composición o formulación divulgada en este documento comprende un mARN que comprende un marco de lectura abierto (ORF) que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una nucleasa Cas como se describe en este documento. En algunas modalidades, se proporciona, usa o administra un mARN que comprende un ORF que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una nucleasa Cas.

H. gARN y mARN modificados

[000778] En algunas modalidades, el gARN (por ejemplo, sgARN, sgARN corto, dgARN o crARN) está modificado. El término "modificado" o "modificación" en el contexto de un gARN descrito en este documento incluye las modificaciones descritas anteriormente, que incluyen, por ejemplo, (a) modificaciones de extremo, por ejemplo, modificaciones de extremo 5' o modificaciones de extremo 3', incluidas las modificaciones protectoras de extremo 5’ o 3', (b) modificaciones de nucleobases (o “bases”), incluido el reemplazo o eliminación de bases, (c) modificaciones de azúcar, incluidas modificaciones en las posiciones 2′, 3′ o 4′, (d) modificaciones de enlaces internucleósidos, y (e) modificaciones de cadena principal, que pueden incluir modificación o sustitución de los enlaces fosfodiéster o del azúcar ribosa. Una modificación de un nucleótido en una posición determinada incluye una modificación o sustitución del enlace fosfodiéster inmediatamente en 3' del azúcar del nucleótido. Por lo tanto, por ejemplo, se considera que un ácido nucleico que comprende un fosforotioato entre el primer y segundo azúcares del extremo 5' comprende una modificación en la posición 1. El término "gARN modificado" generalmente se refiere a un gARN que tiene una modificación en la estructura química de una o más de las porciones de base, azúcar y enlace fosfodiéster o cadena principal, incluidos los fosfatos de nucleótidos, todo como se detalla y ejemplifica en este documento.

[000779] Se proporcionan descripciones adicionales y patrones ilustrativos de modificaciones en la Tabla 1 de WO2019/237069 publicado el 12 de diciembre de 2019, cuyo contenido completo se

incorpora en este documento como referencia.

[000780] En algunas modalidades, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, o más sitios YA. En algunas modalidades, la pirimidina del sitio YA comprende una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleosídico inmediatamente 3' del azúcar de la pirimidina). En algunas modalidades, la adenina del sitio YA comprende una modificación (lo que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido inmediatamente 3' con respecto al azúcar de la adenina). En algunas modalidades, la pirimidina y la adenina del sitio YA comprenden modificaciones, tales como modificaciones de azúcar, base o enlace internucleosídico. Las modificaciones de YA pueden ser cualquiera de los tipos de modificaciones establecidos en este documento. En algunas modalidades, las modificaciones de YA comprenden uno o más de fosforotioato, 2'-OMe o 2'-fluoro. En algunas modalidades, las modificaciones de YA comprenden modificaciones de pirimidina que comprenden uno o más de fosforotioato, 2'-OMe, 2'-H, inosina o 2'-fluoro. En algunas modalidades, la modificación de YA comprende un análogo de ribosa bicíclico (por ejemplo, un LNA, BNA o ENA) dentro de una región dúplex de ARN que contiene uno o más sitios YA. En algunas modalidades, la modificación de YA comprende un análogo de ribosa bicíclico (por ejemplo, un LNA, BNA o ENA) dentro de una región dúplex de ARN que contiene un sitio YA, en donde la modificación de YA es distal al sitio YA.

[000781] En algunas modalidades, la secuencia guía (o región guía) de un gARN comprende 1, 2, 3, 4, 5 o más sitios YA (“sitios YA de la región guía”) que pueden comprender modificaciones de YA. En algunas modalidades, uno o más sitios YA ubicados en la posición 5, posición 6, posición 7, posición 8, posición 9 o posición 10 desde el extremo 5' del extremo 5' (donde "posición 5", etc., se refiere a la posición 5 con respecto al extremo 3' de la región guía, es decir, el nucleótido más 3' en la región guía) comprenden modificaciones YA. Un sitio YA de región guía modificada comprende una modificación de YA.

[000782] En algunas modalidades, un sitio YA de la región guía modificada está dentro de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos del nucleótido terminal en 3' de la región guía. Por ejemplo, si un sitio YA de la región guía modificada está dentro de los 10 nucleótidos del nucleótido terminal en 3' de la región guía y la región guía tiene 20 nucleótidos de longitud, entonces el nucleótido modificado del sitio YA de la región guía modificada está ubicado en cualquiera de las posiciones 11-20. En algunas modalidades, un sitio YA de la región guía modificada está en o después de los nucleótidos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o 11 del extremo 5’ del terminal 5’

[000783] En algunas modalidades, un sitio YA de la región guía modificada es distinto de una modificación del extremo 5'. Por ejemplo, un sgARN puede comprender una modificación del extremo 5'

como se describe en este documento y además comprender un sitio YA de la región guía modificada. Alternativamente, un sgARN puede comprender un extremo 5' no modificado y un sitio YA de región guía modificada. Alternativamente, un sgARN corto puede comprender un extremo 5' modificado y un sitio YA de región guía no modificada.

[000784] En algunas modalidades, un sitio YA de la región guía modificada comprende una modificación que al menos un nucleótido ubicado en 5' del sitio YA de la región guía no comprende. Por ejemplo, si los nucleótidos 1-3 comprenden fosforotioatos, el nucleótido 4 comprende solo una modificación 2'-OMe, y el nucleótido 5 es la pirimidina de un sitio YA y comprende un fosforotioato, entonces el sitio YA de la región guía modificada comprende una modificación (fosforotioato) que al menos un nucleótido situado en 5' del sitio YA de la región guía (nucleótido 4) no comprende. En otro ejemplo, si los nucleótidos 1-3 comprenden fosforotioatos, y el nucleótido 4 es la pirimidina de un sitio YA y comprende un 2’-OMe, entonces el sitio YA de la región guía modificada comprende una modificación (2’-OMe) que al menos un nucleótido situado en 5' del sitio YA de la región guía (cualquiera de los nucleótidos 1-3) no comprende. Esta condición también se cumple siempre si un nucleótido no modificado está situado en 5' del sitio YA de la región guía modificada.

[000785] En algunas modalidades, los sitios YA de la región guía modificada comprenden modificaciones como se describe anteriormente para los sitios YA. La región guía de un gARN puede modificarse según cualquier modalidad que comprenda una región guía modificada establecida en este documento. Cualquier modalidad establecida en otra parte de esta divulgación se puede combinar en la medida de lo posible con cualquiera de las modalidades anteriores.

[000786] En algunas modalidades, se modifican las regiones de extremo 5' o 3' de un gARN.

[000787] En algunas modalidades, los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, los últimos) en la región de extremo 3' están modificados. A lo largo de la presente, se puede hacer referencia a esta modificación como una «modificación de extremo 3'». En algunas modalidades, los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, los últimos) en la región de extremo 3' comprenden más de una modificación. En algunas modalidades, la modificación de extremo 3' comprende o comprende además uno cualquiera o más de los siguientes: un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2’-O-(2-metoxietilo) (2’-O-moe), un nucleótido modificado con 2’-fluoro (2’-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido o combinaciones de estos. En algunas modalidades, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además modificaciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos en el extremo 3' del gARN. En algunas modalidades, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un enlace PS, en donde el enlace está entre el último y el penúltimo nucleótido. En algunas

modalidades, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además dos enlaces PS entre los últimos tres nucleótidos. En algunas modalidades, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además cuatro enlaces PS entre los últimos nucleótidos. En algunas modalidades, la modificación de extremo 3' comprende o comprende además enlaces PS entre uno cualquiera o más de los últimos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos. En algunas modalidades, el gARN que comprende una modificación del extremo 3' comprende o comprende además una cola 3', en donde la cola 3' comprende una modificación de uno cualquiera o más de los nucleótidos presentes en la cola 3'. En algunas modalidades, la cola 3' está completamente modificada. En algunas modalidades, la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, o 1-10 nucleótidos, opcionalmente donde uno cualquiera o más de estos nucleótidos están modificados. En algunas modalidades, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo protector 3'. En algunas modalidades, la cola 3' comprende entre 1 y aproximadamente 20 nucleótidos, entre 1 y aproximadamente 15 nucleótidos, entre 1 y aproximadamente 10 nucleótidos, entre 1 y aproximadamente 5 nucleótidos, entre 1 y aproximadamente 4 nucleótidos, entre 1 y aproximadamente 3 nucleótidos, y entre 1 y aproximadamente 2 nucleótidos. En algunas modalidades, el gARN no comprende una cola 3’.

[000788] En algunas modalidades, la región de extremo 5' está modificada, por ejemplo, se modifican los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos del gARN. A lo largo de la presente, se puede hacer referencia a esta modificación como una «modificación de extremo 5'». En algunas modalidades, los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos de la región del extremo 5' comprenden más de una modificación. En algunas modalidades, al menos uno de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, los últimos) en el extremo 5' están modificados. En algunas modalidades, se modifican ambas regiones de extremo 5' y 3’ (por ejemplo, extremos) del gARN. En algunas modalidades, solo se modifica la región terminal 5' del gARN. En algunas modalidades, solo se modifica la región terminal 3' (más o menos una cola 3') de la porción conservada de un gARN. En algunas modalidades, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de los primeros 7 nucleótidos en una región terminal 5' del gARN. En algunas modalidades, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de los 7 nucleótidos terminales en una región de extremo 3'. En algunas modalidades, se modifican 2, 3 o 4 de los primeros 4 nucleótidos en la región del extremo 5', o 2, 3 o 4 de los 4 nucleótidos terminales en la región del extremo 3'. En algunas modalidades, 2, 3 o 4 de los primeros 4 nucleótidos en la región del extremo 5' están unidos con enlaces fosforotioato (PS). En algunas modalidades, la modificación del extremo 5' o del extremo 3' comprende una modificación con 2'-O-metilo (2'-O-Me) o 2'-O-(2-metoxietil) (2'-O-moe). En algunas modalidades, la modificación comprende una modificación con 2'-fluoro (2'-F) de un nucleótido. En algunas modalidades, la modificación comprende un enlace fosforotioato (PS) entre

nucleótidos. En algunas modalidades, la modificación comprende un nucleótido abásico invertido. En algunas modalidades, la modificación comprende una modificación de extremo protectora. En algunas modalidades, la modificación comprende más de una modificación seleccionada entre modificación del extremo protector, 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-fluoro (2'-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos y un nucleótido abásico invertido. En algunas modalidades, se contempla una modificación equivalente.

[000789] En algunas modalidades, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5’ y una modificación del extremo 3’. En algunas modalidades, el gARN comprende nucleótidos modificados que no están en los extremos 5' o 3'.

[000790] En algunas modalidades, se proporciona un sgARN que comprende una modificación de tallo superior, en donde la modificación de tallo superior comprende una modificación de uno cualquiera o más de US1-US12 en la región de tallo superior. En algunas modalidades, se proporciona un sgARN que comprende una modificación de tallo superior, en donde la modificación de tallo superior comprende una modificación de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o los 12 nucleótidos en la región de tallo superior. En algunas modalidades, se proporciona un sgARN que comprende una modificación de tallo superior, en donde la modificación de tallo superior comprende 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones de YA en un sitio YA. En algunas modalidades, la modificación de tallo superior comprende un nucleótido modificado con 2'-OMe, un nucleótido modificado con 2’-O-moe, un nucleótido modificado con 2'-F, o combinaciones de estos. Otras modificaciones descritas en este documento, tales como una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3', pueden combinarse con una modificación de tallo superior.

[000791] En algunas modalidades, el sgARN comprende una modificación en la región de horquilla. En algunas modalidades, la modificación de región de horquilla comprende al menos un nucleótido modificado de nucleótido modificado con 2’-O-metilo (2’-OMe), un nucleótido modificado con 2’-fluoro (2'-F), o combinaciones de estos. En algunas modalidades, la modificación de región de horquilla está en la región de horquilla 1. En algunas modalidades, la modificación de horquilla está en la región de horquilla 2. En algunas modalidades, la modificación de horquilla comprende 1, 2 o 3 modificaciones de YA en un sitio YA. En algunas modalidades, la modificación de horquilla comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 modificaciones de YA. Otras modificaciones descritas en este documento, tales como una modificación de tallo superior, una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3', pueden combinarse con una modificación en la región de horquilla.

[000792] En algunas modalidades, un gARN comprende una región de horquilla 1 acortada opcionalmente, en donde al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de emparejamiento Watson-Crick: H1-1

y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, o H1-4 y H1-9. “Nucleótidos de emparejamiento Watson-Crick” incluyen cualquier par capaz de formar un par de bases de Watson-Crick, incluidos los pares A-T, A-U, T-A, U-A, C-G y G-C, y pares que incluyen versiones modificadas de cualquiera de los nucleótidos anteriores que tienen la misma preferencia de emparejamiento de bases. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 carece de uno o dos cualquiera de H1-5 a H1-8. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 carece de uno, dos o tres de los siguientes pares de nucleótidos: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 o H1-4 y H1-9. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 carece de 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1. En cualquiera de las modalidades anteriores, los nucleótidos que faltan pueden ser tales que uno o más pares de nucleótidos sustituidos con nucleótidos de emparejamiento Watson-Crick (H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, o H1-4 y H1-9) forman un par de bases en el gARN.

[000793] En algunas modalidades, el gARN comprende además una región de tallo superior que carece de al menos 1 nucleótido, por ejemplo, cualquiera de las regiones de tallo superior acortadas indicadas en la Tabla 7 de WO/2021/119275, cuyo contenido se incorpora a este documento como referencia en su totalidad, o descrito en otra parte de este documento, que puede combinarse con cualquiera de las regiones de horquilla 1 acortadas o sustituidas descritas en este documento.

[000794] En algunas modalidades, un sgARN proporcionado en este documento es un ARN guía único corto (sgARN-corto), por ejemplo, que comprende una porción conservada de un sgARN que comprende una región de horquilla, en donde la región de horquilla carece de al menos 5-10 nucleótidos o 6-10 nucleótidos. En algunas modalidades, los 5-10 nucleótidos o los 6-10 nucleótidos son consecutivos.

[000795] En algunas modalidades, un sgARN-corto carece de al menos los nucleótidos 54-58 (AAAAA) de la porción conservada de un spyCas9 sgARN. En algunas modalidades, un sgARN-corto es un sgARN que no es spyCas9 que carece de nucleótidos correspondientes a los nucleótidos 54-58 (AAAAA) de la porción conservada de un spyCas9 como se determina, por ejemplo, mediante alineación estructural o por pares.

[000796] En algunas modalidades, el sgARN-corto descrito en este documento comprende una porción conservada que comprende una región de horquilla, en donde la región de horquilla carece de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos. En algunas modalidades, los nucleótidos que faltan son 5-10 nucleótidos que faltan o 6-10 nucleótidos que faltan. En algunas modalidades, los nucleótidos que faltan son consecutivos. En algunas modalidades, los nucleótidos que faltan abarcan al menos una porción de horquilla 1 y una porción de horquilla 2. En algunas modalidades, los 5-10 nucleótidos que faltan comprenden o consisten en los nucleótidos 54-58, 54-61 o 53-60 de SEQ ID NO: 600.

[000797] En algunas modalidades, el sgARN-corto descrito en este documento comprende además una región de nexo, en donde la región de nexo carece de al menos un nucleótido (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos en la región de nexo). En algunas modalidades, el sgARN-corto carece de cada nucleótido de la región de nexo.

[000798] En algunas modalidades, el SpyCas9 sgARN-corto descrito en este documento comprende una secuencia de NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU (SEQ ID NO: 3002).

[000799] En algunas modalidades, el sgARN-corto descrito en este documento comprende un patrón de modificación como se muestra en SEQ ID NO: 3003: mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU (SEQ ID NO: 3003), donde A, C, G, U y N son adenina, citosina, guanina, uracilo y cualquier ribonucleótido, respectivamente, a menos que se indique lo contrario. Una m es indicativa de una modificación 2'O-metilo y un * es indicativo de un enlace fosforotioato entre los nucleótidos.

[000800] En determinadas modalidades, utilizando la SEQ ID NO: 600 (“SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo”) como ejemplo, el SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo incluye además uno o más de:

A. una región de horquilla 1 acortada, o una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde

1. al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 con nucleótidos de emparejamiento Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1 -3 y H1-10, o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 opcionalmente carece de

   a. uno o dos cualquiera de H1-5 a H1-8,

   b. uno, dos o tres de los siguientes pares de nucleótidos: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, y H1-4 y H1-9, o

   c. 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1; o

2. la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos, preferentemente 6 nucleótidos; y

a. una o más de las posiciones H1-1, H1-2, o H1-3 se elimina o sustituye en relación con SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ ID NO: 600) o

b. una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 está sustituida en relación con SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ ID NO: 600); o

3. la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos, preferentemente 5-6 nucleótidos, y una o más posiciones N18, H1-12, o n está sustituida en relación con SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ

ID NO: 600); o

B. una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos y en donde los 6, 7, 8, 9, 10, o 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada incluye menos o las mismas 4 sustituciones en relación con SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ ID NO: 600); o

C. una sustitución en relación con SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ ID NO: 600) en uno cualquiera o más de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14, en donde el nucleótido sustituyente no es una pirimidina a la que le sigue una adenina, ni una adenina a la que le precede una pirimidina; o

D. Un SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ ID NO: 600) con una región de tallo superior, en donde la modificación de tallo superior comprende una modificación en uno cualquiera o más de US1-US12 en la región de tallo superior, en donde

1. el nucleótido modificado se selecciona opcionalmente de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2’-O-(2-metoxietilo) (2’-O-moe), un nucleótido modificado con 2’-fluoro (2’-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido o combinaciones de estos; o

2. el nucleótido modificado incluye opcionalmente un nucleótido modificado en 2'-OMe.

[000801] En ciertas modalidades, el SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo, o un sgARN, tal como un sgARN que comprende el SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo, incluye además una cola 3', por ejemplo, una cola 3' de 1, 2, 3, 4 o más nucleótidos. En determinadas modalidades, la cola incluye uno o más nucleótidos modificados. En determinadas modalidades, el nucleótido modificado se selecciona de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2’-O-(2-metoxietilo) (2’-O-moe), un nucleótido modificado con 2’-fluoro (2’-F), un enlace fosforotioato (PS) entre nucleótidos, y un nucleótido modificado abásico invertido o combinaciones de estos. En determinadas modalidades, el nucleótido modificado incluye un nucleótido modificado con 2'-OMe. En determinadas modalidades, el nucleótido modificado incluye un enlace PS entre nucleótidos. En determinadas modalidades, el nucleótido modificado incluye un nucleótido modificado con 2'-OMe y un enlace PS entre nucleótidos.

[000802] En algunas modalidades, el NmeCas9 gARN descrito en este documento comprende además una región de nexo, en donde la región de nexo carece de al menos un nucleótido.

[000803] En algunas modalidades, el HLA-B NmeCas9 sgARN elegido de SEQ ID NO: 101-185 comprende una región conservada que comprende una región de repetición/antirrepetición, una región de horquilla 1 y una región de horquilla 2, en donde una o más de la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 y la región de horquilla 2 se acortan.

[000804] En algunas modalidades, el ARN guía es un Nme sgARN que comprende una porción conservada que comprende una región de repetición/antirrepetición, una región de horquilla 1 y una región de horquilla 2, en donde una o más de la región de repetición/antirrepetición, la región de horquilla 1 y la región de horquilla 2 se acortan. En algunas modalidades, el sgARN descrito en este documento comprende además una región guía y una región conservada, en donde la región conservada 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) uno o más de los nucleótidos 37-48 y 53-64 se eliminan y opcionalmente uno o más de los nucleótidos 37-64 están sustituidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126; 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 de 2-8 nucleótidos, en donde uno o más de los nucleótidos 82-86 y 91-95 se eliminan y opcionalmente una o más de las posiciones 82-96 está sustituida con respecto a SEQ ID NO: 3126; y 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) uno o más de los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan y opcionalmente uno o más de los nucleótidos 113-134 están sustituidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y (ii) el nucleótido 112 está unido al nucleótido 135 mediante al menos 4 nucleótidos; en donde uno o ambos nucleótidos 144-145 están opcionalmente eliminados con respecto a SEQ ID NO: 3126; y en donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[000805] En algunas modalidades, el gARN divulgado en este documento es un sgARN.

[000806] En algunas modalidades, en la secuencia guía, los nucleótidos 1-4 son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, en la secuencia guía, los nucleótidos 5, 8, 9, 11, 13,18, y 22, son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, en la secuencia guía, los nucleótidos 1-5, 8, 9, 11, 13, 18, y 22 son nucleótidos modificados. En determinadas modalidades, los nucleótidos modificados son nucleótidos modificados con 2'-O-metilo (2'-O-Me). En algunas modalidades, en la secuencia guía, el nucleótido 1 está unido al nucleótido 2 mediante un enlace fosforotioato (PS), el nucleótido 2 está unido al nucleótido 3 mediante un enlace PS y/o el nucleótido 3 está unido al nucleótido 4 mediante un enlace PS.

[000807] En algunas modalidades, se elimina uno o ambos nucleótidos 144-145 con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[000808] En algunas modalidades, al menos 10 nucleótidos de la región conservada son nucleótidos modificados.

[000809] En algunas modalidades, una región de repetición/antirrepetición de un gARN es una

región de repetición/antirrepetición acortada que carece de 2-24 nucleótidos, por ejemplo, cualquiera de las regiones de repetición/antirrepetición indicadas en las modalidades numeradas anteriores o en las Tablas 3, 3A, 5A, 7, y 9A o descrita en otra parte de este documento, que puede combinarse con cualquiera de las regiones de horquilla 1 o región de horquilla 2 acortadas descritas en este documento, incluidas, entre otras, combinaciones indicadas en las modalidades numeradas anteriores y representadas en las secuencias de las Tablas 3, 3A, 5A, 7, y 9A o descritas en otra parte de este documento. En algunas modalidades, se sustituye una o más de las posiciones 49-52, 87-90, o 122-125 con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, se sustituyen todas las posiciones 49-52, 87-90, o 122-125 con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, se elimina la cola 3' proporcionada en las Tablas 3, 3A, 5A, 7 y 9A o descrita en este documento.

[000810] En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN carece de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN carece de 22 nucleótidos.

[000811] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 6 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 7 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 8 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 9 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos.

[000812] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, los nucleótidos 38, 41-48, 53-60, y 63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[000813] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 6 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, y el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante los nucleótidos 37, 49-52, y 64.

[000814] En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada del gARN, los nucleótidos 38, 41-48, 53-60, y 63 se eliminan

con respecto a la SEQ ID NO: 3126, y el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante los nucleótidos 37, 39, 40, 49-52, 61, 62, y 64.

[000815] En algunas modalidades, todos los nucleótidos 38-48 y los nucleótidos 53-63 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[000816] En algunas modalidades, todos los nucleótidos 39-48 y los nucleótidos 53-62 del tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, y los nucleótidos 38 y 63 se sustituyen.

[000817] En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 14 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 15 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 16 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 17 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 18 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 19 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene 20 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, en la región de repetición/antirrepetición acortada, los nucleótidos 25, 29, 30, 31, 32, 37, 49-52, 64, 65, 69, 70, y 73 son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, los nucleótidos modificados son nucleótidos modificados con 2'-O-Me.

[000818] En algunas modalidades, entre la región de repetición/antirrepetición acortada y la región de horquilla 1 acortada, el nucleótido 76 está enlazado al nucleótido 77 mediante un enlace PS.

[000819] En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 21 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, y los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, y los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, el nucleótido 81 está enlazado al nucleótido 96 mediante 12 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, el nucleótido 81 está enlazado al nucleótido 96 mediante 12 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, y el nucleótido 81 está enlazado al nucleótido 96 mediante los nucleótidos 82-85, 87-90, y 92-95. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1 acortada, los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, y el nucleótido 81 está enlazado al nucleótido 96 mediante los nucleótidos 82-84, 86-

91 y 93-95.

[000820] En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada tiene una porción dúplex de 7 nucleótidos de longitud con emparejamiento de bases. En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada tiene una porción dúplex de 8 nucleótidos de longitud con emparejamiento de bases.

[000821] El tallo de la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de siete nucleótidos con emparejamiento de bases. En algunas modalidades, se eliminan los nucleótidos 85-86 y los nucleótidos 91-92 de la región de horquilla 1 acortada.

[000822] En algunas modalidades, la región de horquilla 1 acortada tiene 13 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, en la región de horquilla 1, los nucleótidos 80, 81, 83, 84, 85, 87-90, 92-94 y 99 son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, los nucleótidos modificados son nucleótidos modificados con 2'-O-Me.

[000823] En algunas modalidades, entre la región de horquilla 1 acortada y la región de horquilla 2 acortada, el nucleótido 101 es un nucleótido modificado. En algunas modalidades, el nucleótido modificado es un nucleótido modificado con 2'-O-Me.

[000824] En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos. En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada tiene 24 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, y los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, el nucleótido 112 está enlazado al nucleótido 135 mediante 4 nucleótidos. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, y el nucleótido 112 está enlazado al nucleótido 135 mediante los nucleótidos 122-125. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, los nucleótidos 112-120 y 127-135 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En algunas modalidades, la región de horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, y los nucleótidos 112-120 y 127-135 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[000825] En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 28 nucleótidos. En algunas modalidades, la región de repetición/antirrepetición acortada tiene una longitud de 32 nucleótidos.

[000826] En algunas modalidades, el tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada comprende no más de un par de bases. En algunas modalidades, el tallo superior de la región de repetición/antirrepetición acortada comprende no más de tres pares de bases.

[000827] En algunas modalidades, la región de horquilla 2 acortada tiene 8 nucleótidos

modificados. En algunas modalidades, la región de horquilla 2 acortada tiene 9 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, la región de horquilla 2 acortada tiene 13 nucleótidos modificados. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, los nucleótidos 104, 110, 111, 122-125, 142, y 143 son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, en la región de horquilla 2, los nucleótidos 104, 106-111, 122-125, 142, y 143 son nucleótidos modificados. En algunas modalidades, los nucleótidos modificados son nucleótidos modificados con 2'-O-Me.

[000828] En algunas modalidades, en la región de horquilla 2 acortada, el nucleótido 141 está enlazado al nucleótido 142 mediante un enlace PS, y/o el nucleótido 142 está unido al nucleótido 143 mediante un enlace PS.

[000829] En algunas modalidades, un ARN guía (gARN) comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126, en donde

(i) se eliminan los nucleótidos 38-48 y 53-63; y

(ii) el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos;

(b) una región de horquilla 1 acortada, en donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan o los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y

(c) una región de horquilla 2 acortada, en donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, en donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y en donde los nucleótidos 144-145 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y en donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[000830] En algunas modalidades, un ARN guía (gARN) comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126, en donde

(i) se eliminan los nucleótidos 38, 41-48, 53-60, y 63; y

(ii) el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos;

(b) una región de horquilla 1 acortada, en donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan o los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126;

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

en donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y

en donde se eliminan los nucleótidos 144-145 con respecto a la SEQ ID NO: 3126;

en donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[000831] En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía (gARN), donde el gARN comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende uno o más de:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126, en donde

(i) se eliminan los nucleótidos 37-48 y 53-64; y

(ii) el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos; o

(b) una región de horquilla 1 acortada, en donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan o los nucleótidos 85 y 92 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; o

(c) una región de horquilla 2 acortada, en donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, en donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y

en donde se eliminan los nucleótidos 144-145 con respecto a la SEQ ID NO: 3126;

en donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[000832] En modalidades adicionales, la región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 22 nucleótidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UGAAAC. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UUCGAAAGAC (SEQ ID NO: 3122).

[000833] En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía (gARN), donde el gARN comprende:

una secuencia guía que comprende:

nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los primeros cuatro 1-4 nucleótidos;

enlaces PS entre los nucleótidos 1-2, 2-3 y 3-4; y

nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 5, 8, 9, 11, 13, 18 y 22 de la secuencia guía;

una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:

nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 25, 29, 30, 31, 32, 37, 49-52, 64, 65, 69, 70, y

73;
un enlace PS entre los nucleótidos 76-77 entre la región de repetición/antirrepetición acortada y la región de horquilla 1 acortada;
una región de horquilla 1 acortada, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 80, 81, 83, 84, 85, 87-90, 92-94, y 99;
nucleótido modificado con 2'-O-Me en el nucleótido 101 entre la región de horquilla 1 acortada y la región de horquilla 2 acortada;
una región de horquilla 2 acortada, en donde los nucleótidos 112-120 y 127-135 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 104, 110, 111, 122-125, 142, y 143,
enlaces PS entre los nucleótidos 141-142 y 142-143,
en donde uno o ambos nucleótidos 144-145 se eliminan opcionalmente con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[0001] En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía (gARN), donde el gARN comprende:
una secuencia guía que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los primeros cuatro 1-4 nucleótidos;
enlaces PS entre los nucleótidos 1-2, 2-3 y 3-4; y
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 5, 8, 9, 11, 13, 18, y 22 de la secuencia guía;
una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 25, 29, 30, 31, 32, 37, 49-52, 64, 65, 69, 70, y 73;
una región de horquilla 1 acortada, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 80, 81, 83, 84, 85, 87-90, 92-94, y 99;
nucleótido modificado con 2'-O-Me en el nucleótido 101 entre la región de horquilla 1 acortada y la región de horquilla 2 acortada;
una región de horquilla 2 acortada, en donde los nucleótidos 112-120 y 127-135 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 104, 110, 111, 122-125, 142, y 143,
enlaces PS entre los nucleótidos 141-142 y 142-143,
en donde uno o ambos nucleótidos 144-145 se eliminan opcionalmente con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[0002] En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía (gARN), donde el gARN comprende:
una secuencia guía que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los primeros cuatro 1-4 nucleótidos;
enlaces PS entre los nucleótidos 1-2, 2-3 y 3-4; y
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 5, 8, 9, 11, 13, 18, y 22 de la secuencia guía;
una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 25, 29, 30, 31, 32, 37, 49-52, 64, 65, 69, 70, y 73;
un enlace PS entre los nucleótidos 76-77 entre la región de repetición/antirrepetición acortada y la región de horquilla 1 acortada;
una región de horquilla 1 acortada, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 80, 81, 83, 84, 85, 87-90, 92-94, y 99;
nucleótido modificado con 2'-O-Me en el nucleótido 101 entre la región de horquilla 1 acortada y la región de horquilla 2 acortada;
una región de horquilla 2 acortada, en donde los nucleótidos 112-120 y 127-135 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 104, 106-111, 122-125, 142, y 143,
enlaces PS entre los nucleótidos 141-142 y 142-143,
en donde uno o ambos nucleótidos 144-145 se eliminan opcionalmente con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[0003] En algunas modalidades, se proporciona un ARN guía (gARN), donde el gARN comprende:
una secuencia guía que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los primeros cuatro 1-4 nucleótidos;
enlaces PS entre los nucleótidos 1-2, 2-3 y 3-4; y
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 5, 8, 9, 11, 13, 18, y 22 de la secuencia guía;
una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde los nucleótidos 38-48 y 53-63 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 25, 29, 30, 31, 32, 37, 49-52, 64, 65, 69, 70, y 73;
una región de horquilla 1 acortada, en donde los nucleótidos 86 y 91 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:
nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 80, 81, 83, 84, 85, 87-90, 92-94, y 99;

nucleótido modificado con 2'-O-Me en el nucleótido 101 entre la región de horquilla 1 acortada y la región de horquilla 2 acortada;

una región de horquilla 2 acortada, en donde los nucleótidos 112-120 y 127-135 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126, que comprende:

nucleótidos modificados con 2'-O-Me en los nucleótidos 104, 106-111, 122-125, 142, y 143,

enlaces PS entre los nucleótidos 141-142 y 142-143,

en donde uno o ambos nucleótidos 144-145 se eliminan opcionalmente con respecto a la SEQ ID NO: 3126.

[000834] En algunas modalidades, el ARN guía (gARN) de la modalidad anterior que comprende una región guía y una región conservada, donde la región conservada comprende:

(a) una región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 18-22 nucleótidos, en donde

(i) se eliminan los nucleótidos 37-48 y 53-64 con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y

(ii) el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 6-10 nucleótidos;

(b) una región de horquilla 1 acortada, en donde la horquilla 1 acortada carece de 2 nucleótidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126, en donde se eliminan los nucleótidos 86 y 91 o los nucleótidos 85 y 92;

(c) una región de horquilla 2 acortada, en donde la horquilla 2 acortada carece de 18 nucleótidos, en donde los nucleótidos 113-121 y 126-134 se eliminan con respecto a la SEQ ID NO: 3126; y

(d) en donde se eliminan los nucleótidos 144-145 con respecto a la SEQ ID NO: 3126;

en donde al menos 10 nucleótidos son nucleótidos modificados.

[000835] En modalidades adicionales, la región de repetición/antirrepetición acortada, en donde la región de repetición/antirrepetición acortada carece de 22 nucleótidos con respecto a la SEQ ID NO: 3126. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UGAAAC. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante 10 nucleótidos. En modalidades adicionales, el nucleótido 36 está enlazado al nucleótido 65 mediante una secuencia que comprende la secuencia de nucleótidos UUCGAAAGAC (SEQ ID NO: 3122).

[000836] En algunas modalidades, el sgARN comprende una de las siguientes secuencias en orientación 5' a 3': $(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGC CUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 3119); $(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGC

CUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 3120); $(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCU GCCUUCUGGCAUCGUUUAUU (SEQ ID NO: 3121), donde A, C, G, U y N son adenina, citosina, guanina, uracilo y cualquier ribonucleótido, respectivamente, a menos que se indique lo contrario. En algunas modalidades, N es igual a 24. En algunas modalidades, N es igual a 25.

[000837] En algunas modalidades, al menos 10 nucleótidos de la porción conservada del sgARN son nucleótidos modificados.

[000838] En algunas modalidades, el sgARN comprende una región conservada que comprende una de las siguientes secuencias en orientación de 5' a 3': GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCm GmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*m U*mU (SEQ ID NO: 707); o GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCm GmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 710); o cualquier otro motivo de región conservada modificada divulgado en la Tabla 9, que incluye cualquiera de las SEQ ID NO: 715-723, donde A, C, G, U y N son adenina, citosina, guanina, uracilo y cualquier ribonucleótido, respectivamente, a menos que se indique lo contrario. Una m es indicativa de una modificación 2'O-metilo y un * es indicativo de un enlace fosforotioato entre los nucleótidos.

[000839] En determinadas modalidades, la secuencia guía de HLA-B tiene una longitud de 20-25 nucleótidos ($(N)_{20-25}$), en donde cada nucleótido puede modificarse independientemente. En determinadas modalidades, cada uno de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' de la guía se modifica independientemente. En determinadas modalidades, cada uno de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' de la guía se modifica independientemente con una modificación 2’-OMe. En determinadas modalidades, cada uno de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' de la guía se modifica independientemente con un enlace fosforotioato al residuo de nucleótidos adyacente. En determinadas modalidades, cada uno de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' de la guía se modifica independientemente con una modificación 2’-OMe y un enlace fosforotioato al residuo de nucleótidos adyacente.

[000840] En algunas modalidades, el gARN se modifica químicamente. Un gARN que comprende uno o más nucleósidos o nucleótidos modificados se denomina gARN “modificado” o gARN “modificado químicamente”, para describir la presencia de uno o más componentes o configuraciones no naturales y/o naturales que se usan en lugar de los residuos canónicos A, G, C y U o además de estos. Los nucleósidos y nucleótidos modificados pueden incluir uno o más de: (i) alteración, por ejemplo,

reemplazo, de uno o ambos de los oxígenos de fosfato no enlazantes o de uno o más de los oxígenos de fosfato enlazantes en el enlace de la cadena principal del fosfodiéster (una modificación ilustrativa de la cadena principal); (ii) alteración, por ejemplo, reemplazo, de un constituyente del azúcar de ribosa, por ejemplo, del 2' hidroxilo en el azúcar de ribosa (una modificación de azúcar ilustrativa); (iii) reemplazo general del resto de fosfato con enlazadores "desfosfo" (una modificación ilustrativa de cadena principal); (iv) modificación o reemplazo de una nucleobase natural, que incluye una nucleobase no canónica (una modificación de bases ilustrativa); (v) reemplazo o modificación de cadena principal ribosa-fosfato (una modificación de cadena principal ilustrativa); (vi) modificación del extremo 3' o extremo 5' del oligonucleótido, por ejemplo, eliminación, modificación o reemplazo de un grupo de fosfato terminal o conjugación de un resto, caperuza o enlazador (tales modificaciones de la caperuza 3' o 5' pueden comprender una modificación de azúcar o cadena principal); y (vii) modificación o reemplazo del azúcar (una modificación de azúcar ilustrativa).

[000841] Las modificaciones químicas como las enumeradas anteriormente se pueden combinar para proporcionar gARN modificados que comprenden nucleósidos y nucleótidos (colectivamente "residuos") que pueden tener dos, tres, cuatro o más modificaciones. Por ejemplo, un residuo modificado puede tener un azúcar modificado y una nucleobase modificada. En algunas modalidades, cada base de un gARN está modificada, por ejemplo, todas las bases tienen un grupo fosfato modificado, como un grupo fosforotioato. En determinadas modalidades, todos, o sustancialmente todos, los grupos fosfato de una molécula de gARN se reemplazan con grupos fosforotioato. En algunas modalidades, los gARN modificados comprenden al menos un residuo modificado en o cerca del extremo 5' del ARN. En algunas modalidades, los gARN modificados comprenden al menos un residuo modificado en o cerca del extremo 3' del ARN.

[000842] En algunas modalidades, el gARN comprende uno, dos, tres o más residuos modificados. En algunas modalidades, al menos 5% (por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o 100%) de las posiciones en un gARN modificado son nucleósidos o nucleótidos modificados.

[000843] En algunas modalidades de una modificación de cadena principal, el grupo fosfato de un residuo modificado se puede modificar reemplazando uno o más de los oxígenos con un sustituyente diferente. Además, el residuo modificado, por ejemplo, el residuo modificado presente en un ácido nucleico modificado, puede incluir la sustitución general de un resto fosfato no modificado con un grupo fosfato modificado como se describe en este documento. En algunas modalidades, la modificación de

cadena principal de la cadena principal de fosfato puede incluir alteraciones que dan como resultado un enlazador no cargado o un enlazador cargado con distribución de carga asimétrica.

[000844] Ejemplos de grupos fosfato modificados incluyen fosforotioato, fosforoselenatos, boranofosfatos, ésteres de boranofosfato, hidrógenofosfonatos, fosforoamidatos, alquil o arilfosfonatos y fosfotriésteres.

[000845] También se pueden construir armazones que pueden imitar ácidos nucleicos en donde el enlazador fosfato y el azúcar ribosa se reemplazan por nucleósidos o sustitutos de nucleótidos resistentes a nucleasas. Dichas modificaciones pueden comprender modificaciones de cadena principal y de azúcar. En algunas modalidades, las nucleobases pueden estar unidas por una cadena principal sustituta. Los ejemplos pueden incluir, entre otros, los sustitutos de nucleósidos de morfolino, ciclobutilo, pirrolidina y ácido peptídico nucleico (PNA).

[000846] Los nucleósidos modificados y los nucleótidos modificados pueden incluir una o más modificaciones en el grupo de azúcar, es decir, en la modificación de azúcar. Por ejemplo, el grupo 2’ hidroxilo (OH) puede modificarse, por ejemplo, reemplazarse con una serie de sustituyentes diferentes de "oxi" o "desoxi". En algunas modalidades, las modificaciones en el grupo 2' hidroxilo pueden mejorar la estabilidad del ácido nucleico dado que el hidroxilo ya no puede desprotonarse para formar un ion 2'-alcóxido. Ejemplos de modificaciones del grupo 2' hidroxilo pueden incluir alcoxi o ariloxi (OR, en donde "R" puede ser, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o un azúcar); polietilenglicoles (PEG), $O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$, en donde R puede ser, por ejemplo, H o alquilo opcionalmente sustituido, y n puede ser un entero de 0 a 20. En algunas modalidades, la modificación del grupo 2' hidroxilo puede ser 2'-O-Me. En algunas modalidades, la modificación del grupo 2' hidroxilo puede ser una modificación 2'-fluoro, que reemplaza el grupo 2' hidroxilo con un fluoruro. En algunas modalidades, la modificación del grupo 2’ hidroxilo puede incluir ácidos nucleicos "bloqueados" (LNA) en los que el 2’ hidroxilo puede conectarse, por ejemplo, mediante un puente alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6}, al carbono 4' del mismo azúcar ribosa, donde los puentes ilustrativos pueden incluir puentes de metileno, propileno, éter o amino. En algunas modalidades, la modificación del grupo 2’ hidroxilo puede incluir ácidos nucleicos "desbloqueados" (UNA) en los que el anillo de ribosa carece del enlace C2'-C3'. En algunas modalidades, la modificación del grupo 2' hidroxilo puede incluir el grupo metoxietilo (MOE), ($OCH_2CH_2OCH_3$, por ejemplo, un derivado de PEG).

[000847] Las modificaciones “desoxi” 2' pueden incluir hidrógeno (es decir, azúcares desoxirribosa, por ejemplo, en las porciones sobresalientes de parcialmente dsARN); halo (por ejemplo, bromo, cloro, fluoro o yodo); amino (en donde amino puede ser, por ejemplo, *NH_2; alquilamino*, dialquilamino, heterociclilo, arilamino, diarilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino o aminoácido);

$NH(CH_2CH_2NH)_nCH2CH_2$-amino (en donde amino puede ser, por ejemplo, como se describe en este documento), -NHC(O)R (en donde R puede ser, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o azúcar), ciano; mercapto; alquil-tio-alquilo; tioalcoxi; y alquilo, cicloalquilo, arilo, alquenilo y alquinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con un amino como se describe en este documento.

[000848] La modificación de azúcar puede comprender un grupo de azúcar que también puede contener uno o más carbonos que poseen la configuración estereoquímica opuesta a la del carbono correspondiente en la ribosa. Por lo tanto, un ácido nucleico modificado puede incluir nucleótidos que contengan, por ejemplo, arabinosa como azúcar. Los ácidos nucleicos modificados también pueden incluir azúcares abásicos. Estos azúcares abásicos también pueden modificarse adicionalmente en uno o más de los átomos de azúcar constituyentes. Los ácidos nucleicos modificados también pueden incluir uno o más azúcares que están en la forma L, por ejemplo, L-nucleósidos.

[000849] Los nucleósidos modificados y los nucleótidos modificados descritos en este documento, que pueden incorporarse en un ácido nucleico modificado, pueden incluir una base modificada, también llamada nucleobase. Los ejemplos de nucleobases incluyen, entre otros, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). Estas nucleobases pueden modificarse o reemplazarse por completo para proporcionar residuos modificados que pueden incorporarse en ácidos nucleicos modificados. La nucleobase del nucleótido se puede seleccionar independientemente de una purina, una pirimidina, un análogo de purina o un análogo de pirimidina. En algunas modalidades, la nucleobase puede incluir, por ejemplo, derivados sintéticos y naturales de una base.

[000850] En modalidades que emplean un ARN guía dual, cada uno de los crARN y tracrARN puede contener modificaciones. Dichas modificaciones pueden estar en uno o ambos extremos del crARN o tracrARN. En modalidades que comprenden un sgARN, uno o más residuos en uno o ambos extremos del sgARN pueden modificarse químicamente, o todo el sgARN puede modificarse químicamente. Ciertas modalidades comprenden una modificación del extremo 5'. Ciertas modalidades comprenden una modificación del extremo 3'. En determinadas modalidades, uno o más o todos los nucleótidos en el saliente monocatenario de una molécula de gARN son desoxinucleótidos.

[000851] En algunas modalidades, los gARN divulgados en este documento comprenden uno de los patrones de modificación divulgados en el documento WO2018/107028 A1, publicado el 14 de junio de 2018, cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

[000852] Los términos “mA,” “mC,” “mU,” o “mG” pueden usarse para indicar un nucleótido que ha sido modificado con 2'-O-Me. Los términos “fA,” “fC,” “fU,” o “fG” pueden usarse para indicar un nucleótido que ha sido modificado con 2'-F. Se puede utilizar un “*” para representar una modificación

de PS. Los términos A*, C*, U* o G* pueden usarse para indicar un nucleótido que está enlazado al siguiente nucleótido (por ejemplo, 3') con un enlace PS. Los términos “mA*,” “mC*,” “mU*,” o “mG*” pueden usarse para indicar un nucleótido que ha sido sustituido con 2’-O-Me y que está enlazado al siguiente nucleótido (por ejemplo, 3') con un enlace PS.

5

Tabla 8A. SpyCas9 sgARN-1 ilustrativo (SEQ ID NO: 600)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
G	U	U	U	U	A	G	A	G	C	U	A	G	A	A	A	U	A	G	C	A	A	G	U	U	A	A	A	A	U
LS1-LS6						B1-B2		US1-US12												B3-B6				LS7-LS12					

31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
A	A	G	G	C	U	A	G	U	C	C	G	U	U	A	U	C	A	A	C	U	U	G	A	A	A	A	A	G	U
Nexo																		H1-1 a H1-12											

61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
G	G	C	A	C	C	G	A	G	U	C	G	G	U	G	C
N	H2-1 a H2-15														

Tabla 8B. NmeCas9 sgARN ilustrativo (SEQ ID NO: 3126)

1-24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	G	U	U	G	U	A	G	C	U	C	C	C	U	U	U	C	U	C	A	U	U	U	C	G
	Tallo inferior												Tallo superior											
Región guía	**Región de repetición/antirrepetición**																							

49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
G	A	A	A	C	G	A	A	A	U	G	A	G	A	A	C	C	G	U	U	G	C	U	A	C	A	A	U	A
Bucle				Tallo superior													Tallo inferior											
Región de repetición/antirrepetición																												

78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
A	G	G	C	C	G	U	C	U	G	A	A	A	A	G	A	U	G	U	G	C	C	G	C	A	A	C	G	C	U	C
Tallo									Bucle				Tallo (96: no emparejado)											Tallo inferior				Abultamiento		
Horquilla 1																								**Horquilla 2**						

109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134
U	G	C	C	C	C	U	U	A	A	A	G	C	U	U	C	U	G	C	U	U	U	A	A	G	G
Tallo superior													Bucle				Tallo superior								
Horquilla 2																									

135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145
G	G	C	A	U	C	G	U	U	U	A
Tallo superior				Abultamiento	Tallo inferior					
Horquilla 2									**Cola**	

I. Complejo de ribonucleoproteína

[000853] En algunas modalidades, la divulgación proporciona composiciones que comprenden uno o más gARN que comprenden una o más secuencias guía de las **Tablas 2-7** y un agente de unión a ADN guiado por ARN, por ejemplo, una nucleasa, tal como una nucleasa Cas, tal como Cas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN tiene actividad de escisión, que también puede denominarse actividad endonucleasa bicatenaria. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una nucleasa Cas. Los ejemplos de nucleasas Cas9 incluyen aquellas de los sistemas CRISPR de tipo II de *S. pyogenes, N. meningitidis, S. aureus* y otros procariotas (véase, por ejemplo, la lista en el siguiente párrafo) y versiones modificadas (por ejemplo, modificadas por ingeniería genética o mutantes) de estas. Véase, por ejemplo, US2016/0312198 A1; US 2016/0312199 A1. Otros ejemplos de nucleasas Cas incluyen un complejo de Csm o Cmr de un sistema CRISPR de tipo III, o la subunidad Cas10, Csm1 o Cmr2 de este; y un complejo de cascada de un sistema CRISPR de tipo I, o la subunidad Cas3 de este. En algunas modalidades, la nucleasa Cas puede ser de un sistema de tipo IIA, tipo IIB o tipo IIC. Para un análisis sobre diversos sistemas CRISPR y nucleasas Cas, véase, por ejemplo, Makarova et al., NAT. REV. MICROBIOL. 9:467-477 (2011); Makarova et al., NAT. REV. MICROBIOL, 13: 722-36 (2015); Shmakov et al., MOLECULAR CELL, 60:385-397 (2015). En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una nickasa Cas. En algunas modalidades, la nickasa guiada por ARN está modificada o deriva de una proteína Cas, tal como una nucleasa Cas de Clase 2 (que puede ser, por ejemplo, una nucleasa Cas de tipo II, V o VI). Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen, por ejemplo, las proteínas Cas9, Cpf1, C2c1, C2c2 y C2c3 y sus modificaciones.

[000854] Las especies ilustrativas no taxativas de las que se puede derivar la nucleasa Cas o la nickasa Cas incluyen Streptococcus pyogenes, Streptococcus thermophilus, Streptococcus sp., Staphylococcus aureus, Listeria innocua, Lactobacillus gasseri, Francisella novicida, Wolinella succinogenes, Sutterella wadsworthensis, Gammaproteobacterium, Neisseria meningitidis, Campylobacter jejuni, Pasteurella multocida, Fibrobacter succinogene, Rhodospirillum rubrum, Nocardiopsis dassonvillei, Streptomyces pristinaespiralis, Streptomyces viridochromogenes, Streptomyces viridochromogenes, Streptosporangium roseum, Streptosporangium roseum, Alicyclobacillus acidocaldarius, Bacillus pseudomycoides, Bacillus selenitireducens, Exiguobacterium sibiricum, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus buchneri, Treponema denticola, Microscilla marina, Burkholderiales bacterium, Polaromonas naphthalenivorans, Polaromonas sp., Crocosphaera watsonii, Cyanothece sp., Microcystis aeruginosa, Synechococcus sp., Acetohalobium arabaticum, Ammonifex degensii, Caldicelulosiruptor becscii, Candidatus Desulforudis,

Clostridium botulinum, Clostridium difficile, Finegoldia magna, Natranaerobius thermophilus, Pelotomaculum thermopropionicum, Acidithiobacillus caldus, Acidithiobacillus ferrooxidans, Allochromatium vinosum, Marinobacter sp., Nitrosococcus halophilus, Nitrosococcus watsoni, Pseudoalteromonas haloplanktis, Ktedonobacter racemifer, Methanohalobium evestigatum, Anabaena variabilis, Nodularia spumigena, Nostoc sp., Arthrospira maxima, Arthrospira platensis, Arthrospira sp., Lyngbya sp., Microcoleus chthonoplastes, Oscillatoria sp., Petrotoga mobilis, Thermosipho africanus, Streptococcus pasteurianus, Neisseria cinerea, Campylobacter lari, Parvibaculum lavamentivorans, Corynebacterium diphtheria, Acidaminococcus sp., bacteria Lachnospiraceae ND2006, y Acaryochloris marina.

[000855] En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cas9 de *Streptococcus pyogenes*. En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cas9 de *Streptococcus thermophilus*. En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cas9 de *Neisseria meningitidis*. En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cas9 de *Staphylococcus aureus*. En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cpf1 de *Francisella novicida*. En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cpf1 de *Acidaminococcus sp.* En algunas modalidades, la nucleasa Cas es la nucleasa Cpf1 de la bacteria *Lachnospiraceae* ND2006*.* En modalidades adicionales, la nucleasa Cas es la nucleasa Cpf1 de *Francisella tularensis, Lachnospiraceae bacterium, Butyrivibrio proteoclasticus, Peregrinibacteria bacterium, Parcubacteria bacterium, Smithella, Acidaminococcus, Candidatus Methanoplasma termitum, Eubacterium eligens, Moraxella bovoculi, Leptospira inadai, Porphyromonas crevioricanis, Prevotella disiens,* o *Porphyromonas macacae*. En determinadas modalidades, la nucleasa Cas es una nucleasa Cpf1 de un *Acidaminococcus* o *Lachnospiraceae*.

[000856] En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cas9 de *Streptococcus pyogenes*. En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cas9 de *Streptococcus thermophilus*. En algunas modalidades, la nickasa Cas es una nickasa de la Cas9 de *Neisseria meningitidis*. Véase, por ejemplo, el documento WO/2020081568, que describe una proteína de fusión de nickasa Nme2Cas9 D16A. En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cas9 de *Streptococcus aureus*. En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cpf1 de *Francisella novicida*. En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cpf1 de *Acidaminococcus sp*. En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cpf1 de bacteria *Lachnospiraceae* ND2006. En algunas modalidades, la nickasa Cas deriva de la nucleasa Cpf1 de *Francisella tularensis, Lachnospiraceae bacterium, Butyrivibrio proteoclasticus, Peregrinibacteria bacterium, Parcubacteria bacterium, Smithella, Acidaminococcus, Candidatus Methanoplasma termitum, Eubacterium eligens, Moraxella bovoculi, Leptospira inadai, Porphyromonas crevioricanis, Prevotella*

disiens, o Porphyromonas macacae. En determinadas modalidades, la nickasa Cas deriva de una nucleasa Cpf1 de un *Acidaminococcus* o *Lachnospiraceae*. Como se analiza en otra parte, una nickasa puede derivarse de una nucleasa inactivando uno de los dos dominios catalíticos, por ejemplo, mutando un residuo del sitio activo esencial para la nucleólisis, tal como D10, H840, de N863 en Spy Cas9. Un experto en la técnica estará familiarizado con técnicas para identificar fácilmente los residuos correspondientes en otras proteínas Cas, tales como alineación de secuencias y alineación estructural, que se analizan en detalle a continuación.

[000857] En algunas modalidades, el gARN junto con un agente de unión a ADN guiado por ARN se denomina un complejo de ribonucleoproteína (RNP). En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas. En algunas modalidades, el gARN junto con una nucleasa Cas se denomina Cas RNP. En algunas modalidades, el RNP comprende componentes de Tipo I, Tipo II o Tipo III. En otras modalidades, la nucleasa Cas es la proteína Cas9 del sistema CRISPR/Cas de tipo II. En algunas modalidades, el gARN junto con una Cas9 se denomina Cas9 RNP.

[000858] Cas9 de tipo salvaje tiene dos dominios de nucleasa: RuvC y HNH. El dominio RuvC escinde la hebra de ADN no diana y el dominio HNH escinde la hebra de ADN diana. En algunas modalidades, la nucleasa Cas9 comprende más de un dominio RuvC o más de un dominio HNH. En algunas modalidades, la proteína Cas9 es una Cas9 de tipo salvaje. En cada una de las composiciones, uso y modalidades de método, Cas induce una ruptura de doble cadena en el ADN diana.

[000859] En algunas modalidades, se usan nucleasas Cas quiméricas, donde un dominio o región de la proteína se reemplaza por una parte de una proteína diferente. En algunas modalidades, un dominio de nucleasa Cas puede reemplazarse con un dominio de una nucleasa diferente como Fok1. En algunas modalidades, una nucleasa Cas puede ser una nucleasa modificada.

[000860] En otras modalidades, la nucleasa Cas o nickasa Cas puede ser del sistema CRISPR/Cas de tipo I. En algunas modalidades, la nucleasa Cas puede ser un componente del complejo cascada del sistema CRISPR/Cas de tipo I. En algunas modalidades, la nucleasa Cas puede ser una proteína Cas3. En otras modalidades, la nucleasa Cas puede ser de un sistema CRISPR/Cas de tipo III. En algunas modalidades, la nucleasa Cas puede tener una actividad de escisión de ARN.

[000861] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN tiene actividad de nickasa monocatenaria, es decir, puede cortar una hebra de ADN para producir una ruptura de una sola hebra, también conocida como una "mella". En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una nickasa Cas. Una "nickasa" es una enzima que crea una mella en dsADN, es decir, corta una hebra pero no la otra de la doble hélice de ADN. En algunas modalidades, una nickasa Cas es una versión de una nucleasa Cas (por ejemplo, una nucleasa Cas analizada anteriormente) en

la que un sitio activo endonucleolítico está inactivado, por ejemplo, mediante una o más alteraciones (por ejemplo, mutaciones puntuales) en un dominio catalítico. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense núm. 8,889,356 para una discusión sobre nickasas Cas y alteraciones de dominio catalítico ilustrativas. En algunas modalidades, una nickasa Cas tal como una nickasa Cas9 tiene un dominio RuvC o HNH inactivado.

[000862] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN está modificado para contener solo un dominio de nucleasa funcional. Por ejemplo, el agente proteico puede modificarse de modo que uno de los dominios de nucleasa mute o se elimine total o parcialmente para reducir su actividad de escisión de ácido nucleico. En algunas modalidades, se usa una nickasa que tiene un dominio RuvC con actividad reducida. En algunas modalidades, se usa una nickasa que tiene un dominio RuvC inactivo. En algunas modalidades, se usa una nickasa que tiene un dominio HNH con actividad reducida. En algunas modalidades, se usa una nickasa que tiene un dominio HNH inactivo.

[000863] En algunas modalidades, un aminoácido conservado dentro de un dominio de nucleasa de la proteína Cas se sustituye para reducir o alterar la actividad de la nucleasa. En algunas modalidades, una nucleasa Cas puede comprender una sustitución de aminoácido en el dominio de nucleasa RuvC o similar a RuvC. Las sustituciones de aminoácidos ilustrativas en el dominio de nucleasa RuvC o similar a RuvC incluyen D10A (basado en la proteína Cas9 de *S. pyogenes*). *Véase*, *por ejemplo*, Zetsche et al. (2015) *Cell* Oct 22:163(3): 759-771. En algunas modalidades, la nucleasa Cas puede comprender una sustitución de aminoácido en el dominio de nucleasa HNH o similar a HNH. Las sustituciones de aminoácidos ilustrativas en el dominio de nucleasa HNH o similar a HNH incluyen E762A, H840A, N863A, H983A, y D986A (basado en la proteína Cas9 de S. *pyogenes*. *Véase*, *por ejemplo*, Zetsche et al. (2015). Las sustituciones de aminoácidos ilustrativas en el dominio de nucleasa HNH o similar a HNH o en los dominios RuvC o similar a RuvC para *N. meningitidis* incluyen Nme2Cas9D16A (nickasa HNH) y Nme2Cas9H588A (nickasa RuvC). Otras sustituciones de aminoácidos ilustrativas incluyen D917A, E1006A y D1255A (basadas en la secuencia *Francisella novicida* U112 Cpf1 (FnCpf1) (UniProtKB - A0Q7Q2 (CPF1_FRATN)).

[000864] En algunas modalidades, un mARN que codifica una nickasa se proporciona en combinación con un par de ARN guías que son complementarios a las hebras sentido y antisentido de la secuencia diana, respectivamente. En esta modalidad, los ARN guías dirigen la nickasa a una secuencia diana e introducen una DSB generando una mella en las hebras opuestas de la secuencia diana (es decir, doble mella). En algunas modalidades, el uso de doble mella puede mejorar la especificidad y reducir los efectos inespecíficos. En algunas modalidades, se usa una nickasa junto con dos ARN guía separados que se dirigen a hebras opuestas de ADN para producir una doble mella en el

ADN diana. En algunas modalidades, se usa una nickasa junto con dos ARN guía separados que se seleccionan por estar muy cerca para producir una doble mella en el ADN diana.

[000865] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN no tiene actividad de cleavasa y nickasa. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un polipéptido de unión a dCas ADN. Un polipéptido dCas tiene actividad de unión a ADN mientras que esencialmente carece de actividad catalítica (cleavasa/nickasa). En algunas modalidades, el polipéptido dCas es un polipéptido dCas9. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN que carece de actividad de cleavasa y nickasa o el polipéptido de unión a dCas ADN es una versión de una nucleasa Cas (por ejemplo, una nucleasa Cas analizada anteriormente) en la que sus sitios activos endonucleolíticos están inactivados, por ejemplo, por una o más alteraciones (por ejemplo, mutaciones puntuales) en sus dominios catalíticos. Véase, por ejemplo, US 2014/0186958 A1; US 2015/0166980 A1.

[000866] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende uno o más dominios funcionales heterólogos (por ejemplo, es o comprende un polipéptido de fusión).

[000867] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa APOBEC3. En algunas modalidades, la desaminasa APOBEC3 es un APOBEC3A (A3A). En algunas modalidades, la A3A es una A3A humana. En algunas modalidades, la A3A es una A3A de tipo salvaje.

[000868] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende una desaminasa y una nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el mARN comprende además un enlazador para enlazar la secuencia que codifica A3A a la secuencia que codifica la nickasa guiada por ARN. En algunas modalidades, el enlazador es una molécula, grupo, polímero o resto químico orgánico. En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador peptídico. En algunas modalidades, el enlazador peptídico es cualquier tramo de aminoácidos que tiene al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 40, al menos 50 o más aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador peptídico es el enlazador "XTEN" de 16 residuos, o una variante de este (véanse, por ejemplo, los Ejemplos; y Schellenberger et al. A recombinant polypeptide extends the in vivo halflife of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009)). En algunas modalidades, el enlazador XTEN comprende la secuencia SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO: 900), SGSETPGTSESA (SEQ ID NO: 901), o SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO: 902).

[000869] En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende un motivo $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 910), un $(G)_n$, un $(EAAAK)_n$(SEQ ID NO: 911), un $(GGS)_n$, un SGSETPGTSESATPES (SEQ ID

NO: 906) (véase, por ejemplo, Guilinger J P, Thompson D B, Liu D R. Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification.*Nat. Biotechnol.* 2014; 32(6): 577-82; el contenido completo se incorpora en este documento como referencia), o un motivo $(XP)_n$, o una combinación de cualquiera de estos, en donde n es independientemente un número entero entre 1 y 30 (SEQ DI NO: 3123). Véase el documento WO2015089406, por ejemplo, el párrafo [0012], cuyo contenido completo se incorpora en este documento como referencia.

[000870] En algunas modalidades, el enlazador peptídico comprende una o más secuencias seleccionadas de SEQ ID NO: 906-970.

[000871] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede facilitar el transporte del agente de unión a ADN guiado por ARN al núcleo de una célula. Por ejemplo, el dominio funcional heterólogo puede ser una señal de localización nuclear (NLS). En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN puede fusionarse con 1 a 10 NLS. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiada por ARN puede fusionarse con 1 a 5 NLS. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiada por ARN puede fusionarse con una NLS. Cuando se usa una NLS, la NLS puede fusionarse en el extremo N o en el extremo C de la secuencia del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el NLS no está fusionado al extremo C. También puede insertarse dentro de la secuencia del agente de unión a ADN guiado por ARN. En otras modalidades, el agente de unión a ADN guiada por ARN puede fusionarse con más de una NLS. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiada por ARN puede fusionarse con 2, 3, 4 o 5 NLS. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con dos NLS. En determinadas circunstancias, los dos NLS pueden ser iguales (por ejemplo, dos SV40 NLS) o diferentes. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN se fusiona con dos secuencias NLS (por ejemplo, SV40) fusionadas en el extremo carboxi. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN puede fusionarse con dos NLS, una en el extremo N y otra en el extremo C. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiada por ARN puede fusionarse con 3 NLS. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN puede estar fusionado a ningún NLS. En algunas modalidades, la NLS puede ser una secuencia monopartita, tal como, por ejemplo, SV40 NLS, PKKKRKV (SEQ ID NO: 903) o PKKKRRV (SEQ ID NO: 904). En algunas modalidades, la NLS puede ser una secuencia bipartita, tal como la NLS de nucleoplasmina, KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 905). En una modalidad específica, se puede fusionar una única NLS de PKKKRKV (SEQ ID NO: 903) en el extremo C del agente de unión a ADN guiado por ARN. Se incluyen opcionalmente uno o más enlazadores en el sitio de fusión.

[000872] En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN comprende un editor.

Un editor ilustrativo es BC22n que incluye un APOBEC3A de *H. sapiens* fusionado con la nickasa Cas9 de *S. pyogenes*-D10A mediante un enlazador XTEN y un mARN que codifica BC22n. Se proporciona un mARN que codifica BC22n (SEQ ID NO: 804).

[000873] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede ser capaz de modificar la vida media intracelular del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, la vida media del agente de unión a ADN guiado por ARN puede aumentar. En algunas modalidades, la vida media del agente de unión a ADN guiado por ARN puede disminuir. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede ser capaz de aumentar la estabilidad del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede ser capaz de reducir la estabilidad del agente de unión a ADN guiado por ARN. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede actuar como un péptido señal para la degradación de proteínas. En algunas modalidades, la degradación de proteínas puede estar mediada por enzimas proteolíticas, tales como, por ejemplo, proteosomas, proteasas lisosomales o proteasas de calpaína. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede comprender una secuencia PEST. En algunas modalidades, el agente de unión a ADN guiado por ARN se puede modificar mediante la adición de ubiquitina o una cadena de poliubiquitina. En algunas modalidades, la ubiquitina puede ser una proteína similar a la ubiquitina (UBL). Los ejemplos no limitantes de proteínas similares a la ubiquitina incluyen el modificador pequeño similar a la ubiquitina (SUMO), la proteína de reacción cruzada de la ubiquitina (UCRP, también conocida como gen 15 estimulado por interferón (ISG15)), el modificador 1 relacionado con la ubiquitina (URM1), proteína 8 regulada negativamente durante el desarrollo expresada en células precursoras neuronales (NEDD8, también llamada Rub1 en *S. cerevisiae*), antígeno leucocitario humano asociado a F (FAT10), autofagia 8 (ATG8) y autofagia-12 (ATG12), proteína similar a la ubiquitina Fau (FUB1), UBL anclada a la membrana (MUB), modificador 1 de pliegue de ubiquitina (UFM1) y proteína 5 similar a la ubiquitina (UBL5).

[000874] En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede ser un dominio de marcador. Los ejemplos no limitantes de dominios marcadores incluyen proteínas fluorescentes, etiquetas de purificación, etiquetas de epítopos y secuencias de genes indicadores. En algunas modalidades, el dominio de marcador puede ser una proteína fluorescente. Los ejemplos no limitantes de proteínas fluorescentes adecuadas incluyen proteínas fluorescentes verdes (por ejemplo, GFP, GFP-2, tagGFP, turboGFP, sfGFP, EGFP, Emerald, Azami Green, Monomeric Azami Green, CopGFP, AceGFP, ZsGreen1), proteínas fluorescentes amarillas (por ejemplo, YFP, EYFP, Citrine, Venus, YPet, PhiYFP, ZsYellow1), proteínas fluorescentes azules (por ejemplo, EBFP, EBFP2, Azurite, mKalamal, GFPuv, Sapphire, T-sapphire), proteínas fluorescentes cyan (por ejemplo, ECFP, Cerulean, CyPet,

AmCyan1, Midoriishi-Cyan), proteínas fluorescentes rojas (por ejemplo, mKate, mKate2, mPlum, monómero DsRed, mCherry, mRFP1, DsRed-Express, DsRed2, monómero DsRed, HcRed-Tandem, HcRed1, AsRed2, eqFP611, mRasberry, mStrawberry, Jred), y proteínas fluorescentes naranjas (mOrange, mKO, Kusabira-Orange, Kusabira-Orange monomérica, mTangerine, tdTomato) o cualquier otra proteína fluorescente adecuada. En otras modalidades, el dominio de marcador puede ser una etiqueta de purificación o una etiqueta de epítopo. Las etiquetas ilustrativas no taxativas incluyen glutatión-S-transferasa (GST), proteína de unión a quitina (CBP), proteína de unión a maltosa (MBP), tiorredoxina (TRX), poli(NANP), etiqueta de purificación por afinidad en tándem (TAP), myc, AcV5, AU1, AU5, E, ECS, E2, FLAG, HA, nus, Softag 1, Softag 3, Strep, SBP, Glu-Glu, HSV, KT3, S, S1, T7, V5, VSV-G, 6xHis (SEQ ID NO: 3124), 8xHis (SEQ ID NO: 3125), proteína portadora de carboxilo de biotina (BCCP), poli-His y calmodulina. Los genes indicadores ilustrativos no taxativos incluyen glutatión-S-transferasa (GST), peroxidasa de rábano picante (HRP), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), beta-galactosidasa, beta-glucuronidasa, luciferasa o proteínas fluorescentes.

[000875] En modalidades adicionales, el dominio funcional heterólogo puede dirigir el agente de unión a ADN guiado por ARN a un organelo, tipo de célula, tejido u órgano específico. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo puede dirigir el agente de unión a ADN guiado por ARN a la mitocondria.

[000876] En modalidades adicionales, el dominio funcional heterólogo puede ser un dominio efector tal como un dominio editor. Cuando el agente de unión a ADN guiado por ARN se dirige a su secuencia diana, por ejemplo, cuando un gARN dirige una nucleasa Cas a una secuencia diana, el efector, tal como un dominio editor, puede modificar o afectar la secuencia diana. En algunas modalidades, el efector, tal como un dominio editor, se puede elegir de un dominio de unión a ácido nucleico, un dominio de nucleasa (por ejemplo, un dominio de nucleasa no Cas), un dominio de modificación epigenética, un dominio de activación transcripcional o un dominio de inhibición transcripcional. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es una nucleasa, tal como una nucleasa FokI. Véase, por ejemplo, patente estadounidense núm. 9,023,649. En algunas modalidades, el dominio funcional heterólogo es un activador o inhibidor transcripcional. Véase, por ejemplo, Qi et al., “Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression,” *Cell* 152:1173-83 (2013); Perez-Pinera et al., “RNA-guided gene activation by CRISPR-Cas9-based transcription factors,” *Nat. Methods* 10:973-6 (2013); Mali et al., “CAS9 transcriptional activators for target specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering,” *Nat. Biotechnol.* 31:833-8 (2013); Gilbert et al., “CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes,” *Cell* 154:442-51 (2013). Como tal, el agente de unión a ADN guiado por

ARN se convierte esencialmente en un factor de transcripción que puede dirigirse para unirse a una secuencia diana deseada utilizando un ARN guía.

J. Determinación de la eficacia de los ARN guía

[000877] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía se determina cuando se administra o expresa junto con otros componentes (por ejemplo, un agente de unión a ADN guiado por ARN) formando un RNP. En algunas modalidades, el ARN guía se expresa junto con un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como una proteína Cas, por ejemplo, Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía se administra o se expresa en una línea celular que ya expresa de manera estable una nucleasa de ADN guiada por ARN, tal como una nucleasa o nickasa Cas, por ejemplo, nucleasa o nickasa Cas9. En algunas modalidades, el ARN guía se administra a una célula como parte de un RNP. En algunas modalidades, el ARN guía se administra a una línea celular junto con un mARN que codifica una nucleasa de ADN guiada por ARN, tal como una nucleasa o nickasa Cas, por ejemplo, nucleasa o nickasa Cas9.

[000878] Como se describe en este documento, el uso de una nucleasa de ADN guiada por ARN y un ARN guía divulgado en este documento puede conducir a DSB, SSB o unión específica de sitio que da como resultado una modificación del ácido nucleico en el ADN o pre-mARN que puede producir errores en la forma las mutaciones de inserción/eliminación (indel) tras la reparación por parte de la maquinaria celular. Muchas mutaciones debidas a indeles alteran el marco de lectura, introducen codones de parada prematuros o inducen la omisión de exones y, por tanto, producen una proteína no funcional.

[000879] En algunas modalidades, la eficacia de ARN guías particulares se determina basándose en modelos *in vitro*. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* es una línea celular T. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células T HEK293. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células HEK293 que expresan Cas9 de forma estable (HEK293_Cas9). En algunas modalidades, el modelo *in vitro* es una línea celular linfoblastoide. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células T humanas primarias. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células B humanas primarias. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son linfocitos humanos primarios de sangre periférica. En algunas modalidades, el modelo *in vitro* son células mononucleares humanas primarias de sangre periférica.

[000880] En algunas modalidades, el número de sitios inespecíficos en los que se produce una eliminación o inserción en un modelo *in vitro* se determina, por ejemplo, analizando el ADN genómico de las células transfectadas *in vitro* con Cas9 mARN y el ARN guía. En algunas modalidades, dicha determinación comprende analizar ADN genómico de células transfectadas *in vitro* con Cas9 mARN, el

ARN guía y un oligonucleótido donante. Los procedimientos ilustrativos para tales determinaciones se proporcionan en los ejemplos de trabajo a continuación.

[000881] En algunas modalidades, la eficacia de gARN particulares se determina en múltiples modelos celulares *in vitro* para un proceso de selección de ARN guía. En algunas modalidades, se realiza una comparación de datos de líneas celulares con ARN guía seleccionados. En algunas modalidades, se realiza un cribado cruzado en múltiples modelos celulares.

[000882] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía se evalúa mediante la eficacia de escisión diana. En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía se mide mediante el porcentaje de edición en la ubicación diana, por ejemplo, HLA-A, HLA-B o CIITA. En algunas modalidades, se puede utilizar secuenciación profunda para identificar la presencia de modificaciones (por ejemplo, inserciones, eliminaciones) introducidas mediante edición de genes. El porcentaje de indel se puede calcular a partir de la secuenciación de próxima generación "NGS".

[000883] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía se mide por el número o la frecuencia de indeles en secuencias inespecíficas dentro del genoma del tipo de célula diana. En algunas modalidades, se proporcionan ARN guía eficaces que producen indeles en sitios inespecíficos a frecuencias muy bajas (por ejemplo, <5%) en una población celular o en relación con la frecuencia de creación de indeles en el sitio diana. Por lo tanto, la divulgación proporciona ARN guías que no presentan formación de indeles inespecíficos en el tipo de célula diana (por ejemplo, células T o células B), o que producen una frecuencia de formación de indeles inespecíficos de <5% en una población de células o en relación con la frecuencia de creación de indeles en el sitio diana. En algunas modalidades, la divulgación proporciona ARN guías que no presentan ninguna formación de indeles inespecífica en el tipo de célula diana (por ejemplo, células T o células B). En algunas modalidades, se proporcionan ARN guías que producen indeles en menos de 5 sitios inespecíficos, por ejemplo, según se evalúa mediante uno o más métodos descritos en este documento. En algunas modalidades, se proporcionan ARN guías que producen indeles en menos o una cantidad igual a 4, 3, 2 o 1 sitios inespecíficos, por ejemplo, según se evalúa mediante uno o más métodos descritos en este documento. En algunas modalidades, los sitios inespecíficos no se encuentran en una región que codifica proteínas en el genoma de la célula diana (por ejemplo, células T o células B).

[000884] En algunas modalidades, la amplificación lineal se utiliza para detectar eventos de edición de genes, como la formación de mutaciones de inserción/eliminación ("indel"), traslocaciones y eventos de reparación dirigida por homología (HDR) en el ADN diana. Por ejemplo, se puede utilizar la amplificación lineal con un cebador único con etiquetas de secuencia y el aislamiento de los productos de amplificación etiquetados (en adelante, el método "UnIT" o "Tagmentación de identificador único").

[000885] En algunas modalidades, la eficacia de un ARN guía se mide por el número de reordenamientos cromosómicos dentro del genoma del tipo de célula diana. El ensayo de cromátida dGH puede usarse para detectar reordenamientos cromosómicos, incluidos, por ejemplo, traslocaciones, traslocaciones recíprocas, translocaciones a cromosomas inespecíficos, eliminaciones (es decir, reordenamientos cromosómicos donde se perdieron fragmentos durante el ciclo de replicación celular debido al evento de edición). En algunas modalidades, el tipo de célula diana tiene menos de 10, menos de 8, menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos de 2 o menos de 1 reordenamiento cromosómico. En algunas modalidades, el tipo de célula diana no tiene reordenamientos cromosómicos.

K. Administración de composiciones de gARN

[000886] Las nanopartículas lipídicas (composiciones LNP) son un medio conocido para la administración de carga de nucleótidos y proteínas, y pueden usarse para la administración de los ARN guías, composiciones o formulaciones farmacéuticas divulgados en este documento. En algunas modalidades, las composiciones LNP administran ácido nucleico, proteína o ácido nucleico junto con proteína.

[000887] En algunas modalidades, la invención comprende un método para administrar cualquiera de los gARN divulgados en este documento a un sujeto, en donde el gARN se formula como una LNP. En algunas modalidades, la LNP comprende el gARN y una Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[000888] En algunas modalidades, la invención comprende una composición que comprende cualquiera de los gARN divulgados y una LNP. En algunas modalidades, la composición comprende además una Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[000889] En algunas modalidades, las composiciones LNP comprenden lípidos catiónicos. En algunas modalidades, las composiciones LNP comprenden (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato, también llamado (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato de 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo (Lípido A) u otro lípido ionizable. Véase, por ejemplo, lípidos del documento WO/2017/173054 y las referencias descritas en este. En algunas modalidades, las composiciones LNP comprenden relaciones molares de un lípido de amina catiónico a fosfato de ARN (N:P) de aproximadamente 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, o 6.5. En algunas modalidades, los términos catiónico y ionizable en el contexto de lípidos LNP son intercambiables, por ejemplo, en donde los lípidos ionizables son catiónicos dependiendo del pH.

[000890] En algunas modalidades, la LNP comprende un componente lipídico, y el componente lipídico comprende: aproximadamente 35 % mol de Lípido A; aproximadamente 15% mol de lípido neutro (por ejemplo, distearoilfosfatidilcolina (DSPC)); aproximadamente 47.5% mol de lípido auxiliar (por

ejemplo, colesterol); y aproximadamente 2.5 % mol de lípido pegilado (por ejemplo, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metilpolioxietilenglicol 2000 (PEG2k-DMG)), y en donde la relación N/P de la composición LNP es aproximadamente 3-7.

[000891] En algunas modalidades, los gARN divulgados en este documento se formulan como composiciones LNP para usar en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

[000892] La electroporación es un medio conocido para la administración de carga y se puede usar cualquier metodología de electroporación para la administración de cualquiera de los gARN divulgados en este documento. En algunas modalidades, se puede usar electroporación para administrar cualquiera de los gARN divulgados en este documento y Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[000893] En algunas modalidades, la invención comprende un método para administrar cualquiera de los gARN divulgados en este documento a una célula *ex vivo*, en donde el gARN se formula como una LNP o no se formula como una LNP. En algunas modalidades, la LNP comprende el gARN y una Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[000894] En algunas modalidades, las composiciones de ARN guía descritas en este documento, solas o codificadas en uno o más vectores, se formulan o se administran a través de una nanopartícula lipídica; véase, por ejemplo, WO/2017/173054 y WO 2019/067992, cuyo contenido se incorpora en este documento mediante esta referencia en su totalidad.

[000895] En ciertas modalidades, la invención comprende vectores de ADN o ARN que codifican cualquiera de los ARN guía que comprenden una o más de las secuencias guía descritas en este documento. En algunas modalidades, además de secuencias de ARN guía, los vectores comprenden además ácidos nucleicos que no codifican ARN guía. Los ácidos nucleicos que no codifican ARN guía incluyen, entre otros, promotores, potenciadores, secuencias reguladoras y ácidos nucleicos que codifican una nucleasa de ADN guiada por ARN, que puede ser una nucleasa tal como Cas9. En algunas modalidades, el vector comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican un crARN, a trARN, o un crARN y trARN. En algunas modalidades, el vector comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican un sgARN y un mARN que codifica una nucleasa de ADN guiada por ARN, que puede ser una nucleasa Cas, tal como Cas9 o Cpf1. En algunas modalidades, el vector comprende una o más secuencias de nucleótidos que codifican un crARN, un trARN y un mARN que codifica una nucleasa de ADN guiada por ARN, que puede ser una proteína Cas, tal como Cas9. En una modalidad, la Cas9 es de *S. pyogenes* (es decir, Spy Cas9). En una modalidad, la nucleasa Cas9 es de *N. meningitidis* (es decir, Nme Cas9). En algunas modalidades, la secuencia de nucleótidos que codifica el crARN, trARN o crARN y trARN (que puede ser un sgARN) comprende o consiste en una secuencia

guía flanqueada por toda o una parte de una secuencia de repetición de un sistema CRISPR/Cas natural. El ácido nucleico que comprende o consiste en crARN, trARN o crARN y trARN puede comprender además una secuencia de vector, en donde la secuencia de vector comprende o consiste en ácidos nucleicos que no se encuentran naturalmente junto con crARN, trARN o crARN y trARN.

L. Métodos y usos terapéuticos

[000896] Cualquiera de las células humanas modificadas genéticamente y las composiciones descritas en este documento se pueden usar en un método para tratar una variedad de enfermedades y trastornos, como se describe en este documento. En algunas modalidades, la célula genéticamente modificada (célula modificada genéticamente) o la población de células genéticamente modificadas (células modificadas genéticamente) y las composiciones se pueden usar en métodos para tratar una variedad de enfermedades y trastornos. En algunas modalidades, se contempla un método para tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos en este documento, que comprende administrar una cualquiera o más composiciones descritas en este documento.

[000897] En algunas modalidades, los métodos y composiciones descritos en este documento se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos que necesitan la administración de un agente terapéutico. En algunas modalidades, la invención proporciona un método para proporcionar una inmunoterapia en un sujeto, donde el método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de una célula modificada genéticamente (o población de células modificadas genéticamente) como se describe en este documento, por ejemplo, una célula de cualquiera de los aspectos celulares y modalidades antes mencionados.

[000898] En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto una composición que comprende una célula modificada genéticamente descrita en este documento como una terapia de transferencia celular adoptiva. En algunas modalidades, la célula modificada genéticamente es una célula alogénica.

[000899] En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto una composición que comprende una célula modificada genéticamente descrita en este documento, en donde la célula produce, secreta o expresa un polipéptido (por ejemplo, un receptor dirigido) útil para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto. En algunas modalidades, la célula actúa como una fábrica celular para producir un polipéptido soluble. En algunas modalidades, la célula actúa como una fábrica celular para producir un anticuerpo. En algunas modalidades, la célula secreta continuamente el polipéptido *in vivo.* En algunas modalidades, la célula secreta continuamente el polipéptido después del trasplante *in vivo* durante al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 semanas. En algunas modalidades, la célula secreta continuamente el polipéptido después del trasplante *in vivo* durante más

de 6 semanas. En algunas modalidades, el polipéptido soluble (por ejemplo, un anticuerpo) es producido por la célula en una concentración de al menos 10^2, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, o 10^8 copias por día. En algunas modalidades, el polipéptido es un anticuerpo y es producido por la célula en una concentración de al menos 10^8 copias por día.

[000900] En algunas modalidades de los métodos, el método incluye administrar un agente reductor de linfocitos o inmunosupresor antes de administrarle al sujeto una cantidad eficaz de la célula modificada genéticamente (o células modificadas genéticamente) como se describe en este documento, por ejemplo, una célula de cualquiera de los aspectos celulares y modalidades antes mencionados. En otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar células modificadas genéticamente (por ejemplo, una población de células modificadas genéticamente).

[000901] La inmunoterapia es el tratamiento de enfermedades activando o inhibiendo el sistema inmunitaria. Las inmunoterapias diseñadas para provocar o amplificar una respuesta inmunitaria se clasifican como inmunoterapias de activación. Se ha demostrado que las inmunoterapias celulares son eficaces en el tratamiento de algunos cánceres. Las células efectoras inmunitarias como linfocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales (NK), linfocitos T citotóxicos (CTL), células T auxiliares, células B o sus progenitores, como las células madre hematopoyéticas (HSC) o las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) se pueden programar para actuar en respuesta a antígenos anormales expresados en la superficie de las células tumorales. Por tanto, la inmunoterapia contra el cáncer permite que los componentes del sistema inmunitario destruyan tumores u otras células cancerosas. Se ha demostrado que las inmunoterapias celulares son eficaces en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o rechazo a trasplantes. Las células efectoras inmunitarias, como las células T reguladoras (Tregs) o las células madre mesenquimales, pueden programarse para actuar en respuesta a autoantígenos o antígenos de trasplante expresados en la superficie de tejidos normales.

[000902] En algunas modalidades, la invención proporciona un método para preparar células modificadas genéticamente (por ejemplo, una población de células modificadas genéticamente). La población de células modificadas genéticamente puede usarse para inmunoterapia.

[000903] En algunas modalidades, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita que incluye la administración de células modificadas genéticamente mediante un método de preparación de células descrito en este documento, por ejemplo, un método de cualquiera de los aspectos y modalidades de métodos de preparación de células antes mencionados.

[000904] En algunas modalidades, las células modificadas genéticamente se pueden usar para tratar cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, enfermedades oftalmológicas,

enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de los glóbulos rojos o rechazos a trasplantes. En algunas modalidades, las células modificadas genéticamente pueden usarse en trasplantes de células, por ejemplo, en el corazón, hígado, pulmón, riñón, páncreas, piel o cerebro. (Véase, por ejemplo, Deuse et al., Nature Biotechnology 37:252-258 (2019)).

[000905] En algunas modalidades, las células modificadas genéticamente se pueden usar como una terapia celular que comprende una terapia con células madre alogénicas. En algunas modalidades, la terapia celular comprende células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Se puede inducir a las iPSC para que se diferencien en otros tipos de células, incluidos, por ejemplo, cardiomiocitos, células de los islotes beta, neuronas y células sanguíneas. En algunas modalidades, la terapia celular comprende células madre hematopoyéticas. En algunas modalidades, las células madre comprenden células madre mesenquimales que pueden convertirse en células de hueso, cartílago, músculo y grasa. En algunas modalidades, las células madre comprenden células madre oculares. En algunas modalidades, el alotrasplante de células madre comprende un alotrasplante alogénico de médula ósea. En algunas modalidades, las células madre comprenden células madre pluripotentes (PSC). En algunas modalidades, las células madre comprenden células madre embrionarias inducidas (ESC).

[000906] Las células humanas modificadas genéticamente divulgadas en este documento son adecuadas para modificación genética adicional, por ejemplo, mediante la introducción de genes o alelos editados o modificados adicionales. Las células de la invención también pueden ser adecuadas para modificación genética adicional mediante la introducción de un ácido nucleico exógeno que codifica, por ejemplo, un receptor de direccionamiento, por ejemplo, un TCR, CAR, UniCAR. Los CAR también se conocen como inmunorreceptores quiméricos, receptores de células T quiméricos o receptores de células T artificiales. En algunas modalidades, el TCR es un TCR de tipo salvaje o variante.

[000907] En algunas modalidades, la terapia celular es una terapia de células T transgénicas. En algunas modalidades, la terapia celular comprende un tumor de Wilms 1 (WT1) dirigido a células T transgénicas. En algunas modalidades, la terapia celular comprende un receptor de direccionamiento o un ácido nucleico donante que codifica un receptor de direccionamiento de una terapia de células T disponible comercialmente, tal como una terapia de células CAR T. Actualmente hay varios receptores de direccionamiento aprobados para la terapia celular. Las células y los métodos proporcionados en este documento se pueden utilizar con estas construcciones conocidas. Los productos celulares aprobados comercialmente que incluyen construcciones de receptores de direccionamiento para usar como terapias celulares incluyen, por ejemplo, Kymriah® (tisagenlecleucel); Yescarta® (axicabtagene ciloleucel); Tecartus™ (brexucabtagene autoleucel); Tabelecleucel (Tab-cel®); Viralym-M (ALVR105); y

Viralym-C.

[000908] En algunas modalidades, los métodos proporcionan la administración de las células modificadas genéticamente a un sujeto, en donde la administración es una inyección. En algunas modalidades, los métodos proporcionan la administración de las células modificadas genéticamente a un sujeto, en donde la administración es una inyección o infusión intravascular. En algunas modalidades, los métodos proporcionan la administración de las células modificadas genéticamente a un sujeto, en donde la administración es una dosis única.

[000909] En algunas modalidades, los métodos proporcionan la reducción de un signo o síntoma asociado a la enfermedad de un sujeto tratado con una composición divulgadas en este documento. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta al tratamiento con una composición divulgada en este documento que dura más de una semana. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta al tratamiento con una composición divulgada en este documento que dura más de dos semanas. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta al tratamiento con una composición divulgada en este documento que dura más de tres semanas. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta al tratamiento con una composición divulgada en este documento que dura más de un mes.

[000910] En algunas modalidades, los métodos proporcionan la administración de las células modificadas genéticamente a un sujeto, y en donde el sujeto tiene una respuesta a la célula administrada que comprende una reducción en un signo o síntoma asociado con la enfermedad tratada mediante la terapia celular. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta que dura más de una semana. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta que dura más de un mes. En algunas modalidades, el sujeto tiene una respuesta que dura al menos 1-6 semanas.

[000911]

VI. Tabla 9. SECUENCIAS ADICIONALES

* La secuencia guía divulgada en esta Tabla puede estar no modificada, modificada con el patrón de modificación ilustrativo que se muestra en la Tabla, o modificada con un patrón de modificación diferente divulgado en este documento o disponible en la técnica.

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Andamio de SpyCas9 sgARN ilustrativo	600	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC
Secuencia de	601	GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
SpyCas9 crARN 3’ ilustrativa		
Andamio de SpyCas9 sgARN ilustrativo	602	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
Andamio de SpyCas9 sgARN ilustrativo	603	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC
Andamio de SpyCas9 crARN ilustrativo	604	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC
	605-612	Ver Tabla 9A
	613-698	No utilizado
Andamio de ARN guía de NmeCas9 ilustrativo	699	GUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCUGAAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA
ARN guía de NmeCas9 ilustrativo	700	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUUUCUCAUUUCGGAAACGAAAUGAGAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCUGAAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCCCUUAAAGCUUCUGCUUUAAGGGGCAUCGUUUA
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/sin modificar	3119	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/sin modificar	3120	$(N)_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/sin modificar	3121	(N)$_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUGGAAACCCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUUUAUU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/sin modificar	704	(N)$_{20-25}$ GUUGUAGCUCCCUUCGAAAGACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado (101-mer)	705	mN*mNNNNNNNNmNNNmNNNNNNNNNNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado	706	(N)$_{20-25}$GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado	707	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGCmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado (101-mer)	708	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Motivo de ARN	709	(N)$_{20-}$

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
guía de NmeCas9 acortado/modificado		$_{25}$GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado	710	GUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado (105-mer)	711	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado (101-mer)	712	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado (101-mer)	713	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Motivo de ARN guía de NmeCas9 acortado/modificado (101-mer)	714	mN*mN*mN*mNmNNNmNmNNmNNmNNNNNmNNNNmNNNmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	715	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CmAmAmCmGCUCUmGmCCmUmUmCmUGmGCmAmUC*mG*mU*mU
Andamio guía	716	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	717	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	718	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	719	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	720	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	721	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	722	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
Andamio guía	723	mGUUGmUmAmGmCUCCCmUmUmCmGmAmAmAmGmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGmCmUmCmUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
	724-799	No utilizado

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Secuencia de aminoácidos Cas9-NLS recombinante	800	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLI GALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDD SFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV DSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQT YNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYA DLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLK ALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKM DGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFY PFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELT KVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKI ECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVL TLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNE KLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTK AERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALI KKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQV NIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTV AYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY KEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVN FLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRK V
ORF que codifica Spy	801	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAG CGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Cas9		AGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAG AAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGC AGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGATACACAA GAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAAC GAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGA AAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA TCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTAC CCGACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGA CAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGA TCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCG GACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGAC ATACAACCAGCTGTTCGAAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAG TCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGA AGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAA CGGACTGTTCGGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACAC CGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTG CAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCT GGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAA AGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTC AACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAA GAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCAC TGGTCAGACAGCAGCTGCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTC GACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAG CAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAA AGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAA GACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCC GCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGAC AGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATC GAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCT GGCAAGAGGAAACAGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCG AAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAAGTCGTCGACAAG GGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAGAATGACAAACTTCGA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGC TGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGT ACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCCTGAGCGGAGAA CAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAA GGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCG AATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTC AACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGG AAGACATCGTCCTGACACTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAATG ATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTCGACGACAA GGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAA GACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGC GGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTCGCAAA CAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCA AGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAG CCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCA AGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTC AAGGTCATGGGAAGACACAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAAT GGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGC AGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGG AAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGC AGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGAC ATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACTA CGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACA GCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGA AAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAA GAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGA GAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAG CGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAA CAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGA ATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGT CAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTACCACC ACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTG ATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGA CTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAAC AGGAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACA TCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAA TCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAA ATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGT CCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCC AGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAGAAAC AGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGA AGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTG GTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGA GCGTCAAGGAACTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGC TTCGAAAAGAACCCGATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAA GGAAGTCAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCC TGTTCGAACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCA GGAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGT ACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAG GGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGAACA GCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAAT TCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAGGTC CTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACA GGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAG CACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAG AGATACACAAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCA CCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCC AGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAA GGTCTAG
ORF que codifica Spy Cas9	802	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACTC CGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCC AAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATCAA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACC GCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTAC ACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTC CAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCA CCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGA AGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCC ACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCC ACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTG AACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGT GCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCCT CCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAA GTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAG AAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGG CCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACG CCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGAC AACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCT GGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCC TGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTC CATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGC TGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGA GATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCG ACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCC ATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGC TGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAA CGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCC ATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAA CCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACT ACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGAT GACCCGGAAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAG GAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGC GGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGA GCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCC GCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGC TGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAG GACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTC CGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACCTACCAC GACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGA GGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACC CTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCT ACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCG GCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATC AACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTT CCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGA TCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCC CAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCA ACCTGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGAC CGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCAC AAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGA CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCG GATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAG GAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGT ACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACAT CGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGG TGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGT GCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGG CAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAA CCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAG GCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCA CCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAG TACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCAC CCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGT

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		TCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGAC GCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTA CCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGT ACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGG CAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTT CTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAG CGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGT GGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTC CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACC GGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGA CAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGG TGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGT GAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCG AGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAG GTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTT CGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCCGG CGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTAC GTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGG CTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAG CACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTT CTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTG CTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGC AGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGC GCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAA GCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTC CCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGTGA
Marco de lectura abierto para Spy Cas9 con	803	AUGGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGACAUCGGCACCAACU CCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCU CCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
etiqueta Hibit		CAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGA GACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCG GUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUC UUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCACC GGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACG AGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCU ACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCU GGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCU GGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAU CGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGCUG UUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGA ACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUC CGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGC CCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCU GAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAAC UUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGAC ACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCG ACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGA CGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAU CACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGAC GAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGG CAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGU CCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCC AGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAU GGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGGA CCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUCCC CCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCGGCG GCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGGGAGAAG AUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACUACGUGGGCC CCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGGAUGACCCGGA AGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCGAGGAGGUGG UGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAA GCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUG ACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCC UUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUG UUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGG ACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUC CGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCA CGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAAC GAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUG ACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAG ACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGA AGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAAGC UGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACCAUCCU GGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAACUUCAUG CAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGAGGACAUCC AGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCUGCACGAGC ACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAGAAGGGCAU CCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUGAAGGUGAU GGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCG GGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAG CGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCC CAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGA ACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAU GUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUA CGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGAC UCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGG GCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGA UGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCAC CCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG CCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGCU GGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAUCCU GGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGACAAGCUG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGCUGGUG UCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGCGGGAG AUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAACGCCG UGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCUGGAGU CCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGUGCGGA AGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGC CAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACC GAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUG AUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAG GGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCC CAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGC UUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGC UGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCG GCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGG CCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAA GGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGA GAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGGAG GUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUCCCUGU UCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUCCGCCG GCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUCCAAGU ACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAGCUGAA GGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUCGUGGA GCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGAUCUCC GAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACCUGGAC AAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCCCAUCC GGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAA CCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUC GACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCC ACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGA UCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGUGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCG UGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Marco de lectura abierto para BC22n	804	AUGgaggccucccccgccuccggcccccggcaccugauggacccccacaucuucaccu ccAACUUCAACAACggcAUCggccggCACAAGaccUACCUGUGCUAC gagguggagcggCUGGACAACggcaccuccgugAAGAUGGACCAGCACCc ggggcUUCCUGCACAACCAGgccAAGAACCUGCUGUGCggcUUCUA CggccggCACgccgagCUGcggUUCCUGGACCUGgugcccuccCUGCAG CUGGACcccgccCAGAUCUACcgggugaccUGGUUCAUCuccUGGuccc ccUGCUUCuccUGGggcUGCgccggcgaggugcgggccUUCCUGCAGgag AACaccCACgugcggCUGcggAUCUUCgccgcccggAUCUACGACUACG ACcccCUGUACAAGgaggccCUGCAGAUGCUGcggGACgccggcgccC AGguguccAUCAUGaccUACGACgagUUCAAGCACUGCUGGGACacc UUCgugGACCACCAGggcUGCcccUUCCAGcccUGGGACggcCUGGA CgagCACuccCAGgccCUGuccggccggCUGcgggccAUCCUGCAGAAC CAGggcAACuccggcuccgagacccccggcaccuccgaguccgccacccccgagucc gacaagaaguacuccaucggccuggCcaucggcaccaacuccgugggcugggccgug aucaccgacgaguacaaggugcccuccaagaaguucaaggugcugggcaacaccgac cggcacuccaucaagaagaaccugaucggcgcccugcuguucgacuccggcgagaccg ccgaggccacccggcugaagcggaccgcccggcggcgguacacccggcggaagaaccg gaucugcuaccugcaggagaucuucuccaacgagauggccaagguggacgacuccuu cuuccaccggcuggaggaguccuuccugguggaggaggacaagaagcacgagcggca ccccaucuucggcaacaucguggacgagguggccuaccacgagaaguaccccaccauc uaccaccugcggaagaagcugguggacuccaccgacaaggccgaccugcggcugauc uaccuggcccuggcccacaugaucaaguuccggggccacuuccugaucgagggcgacc ugaaccccgacaacuccgacguggacaagcuguucauccagcuggugcagaccuaca accagcuguucgaggagaaccccaucaacgccuccggcguggacgccaaggccauccu guccgcccggcuguccaagucccggcggcuggagaaccugaucgcccagcugcccggc gagaagaagaacggccuguucggcaaccugaucgcccugucccugggccugaccccca acuucaaguccaacuucgaccuggccgaggacgccaagcugcagcuguccaaggacac cuacgacgacgaccuggacaaccugcuggcccagaucggcgaccaguacgccgaccug uuccuggccgccaagaaccuguccgacgccauccugcuguccgacauccugcggguga acaccgagaucaccaaggccccccuguccgccuccaugaucaagcgguacgacgagca ccaccaggaccugacccugcugaaggcccuggugcggcagcagcugcccgagaaguac aaggagaucuucuucgaccaguccaagaacggcuacgccggcuacaucgacggcggc

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		gccucccaggaggaguucuacaaguucaucaagcccauccuggagaagauggacggc accgaggagcugcuggugaagcugaaccgggaggaccugcugcggaagcagcggacc uucgacaacggcuccaucccccaccagauccaccugggcgagcugcacgccauccugc ggcggcaggaggacuucuacccuuccugaaggacaaccgggagaagaucgagaaga uccugaccuuccggaucccuacuacgugggccccuggcccggggcaacucccgguu cgccuggaugacccggaaguccgaggagaccaucacccccuggaacuucgaggaggu gguggacaagggcgccuccgcccaguccuucaucgagcggaugaccaacuucgacaa gaaccugcccaacgagaaggugcugcccaagcacucccugcuguacgaguacuucacc guguacaacgagcugaccaaggugaaguacgugaccgagggcaugcggaagcccgcc uuccuguccggcgagcagaagaaggccaucguggaccugcuguucaagaccaaccgg aaggugaccgugaagcagcugaaggaggacuacuucaagaagaucgagugcuucgac uccguggagaucuccggcguggaggaccgguucaacgccucccugggcaccuaccacg accugcugaagaucaucaaggacaaggacuuccuggacaacgaggagaacgaggaca uccuggaggacaucgugcugacccugacccuguucgaggaccgggagaugaucgagg agcggcugaagaccuacgcccaccuguucgacgacaaggugaugaagcagcugaagc ggcggcgguacaccggcuggggccggcugucccggaagcugaucaacggcauccggg acaagcaguccggcaagaccauccuggacuuccugaaguccgacggcuucgccaaccg gaacuucaugcagcugauccacgacgacucccugaccuucaaggaggacauccagaa ggcccaggugucCggccagggcgacucccugcacgagcacaucgccaaccuggccggc uccccgccaucaagaagggcauccugcagaccgugaaggugguggacgagcuggug aaggugaugggccggcacaagcccgagaacaucgugaucgagauggcccgggagaac cagaccacccagaaggccagaagaacucccgggagcggaugaagcggaucgaggag ggcaucaaggagcugggcucccagauccugaaggagcaccccguggagaacacccag cugcagaacgagaagcuguaccuguacuaccugcagaacggccgggacauguacgug gaccaggagcuggacaucaaccggcuguccgacuacgacguggaccacaucgugcccc aguccuuccugaaggacgacuccaucgacaacaaggugcugacccgguccgacaaga accggggcaaguccgacaacgugcccuccgaggaggugguGaagaagaugaagaacu acuggcggcagcugcugaacgccaagcugaucacccagcggaaguucgacaaccuga ccaaggccgagcggggcggccuguccgagcuggacaaggccggcuucaucaagcggc agcugguggagacccggcagaucaccaagcacguggcccagauccuggacucccgga ugaacaccaaguacgacgagaacgacaagcugauccgggaggugaaggugaucaccc ugaaguccaagcuggUguccgacuuccggaaggacuuccaguucuacaaggugcggg

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		agaucaacaacuaccaccacgcccacgacgccuaccugaacgccgugguggggcaccgc ccugaucaagaaguaccccaagcuggaguccgaguucguguacggcgacuacaaggu guacgacgugcggaagaugaucgccaaguccgagcaggagaucggcaaggccaccgc caaguacuucuucuacuccaacaucaugaacuucuucaagaccgagaucacccuggcc aacggcgagauccggaagcggccccugaucgagaccaacggcgagaccggcgagauc gugugggacaagggccgggacuucgccaccgugcggaaggugcuguccaugccccag gugaacaucgugaagaagaccgaggugcagaccggcggcuucuccaaggaguccauc cugcccaagcggaacuccgacaagcugaucgcccggaagaaggacugggaccccaag aaguacggcggcuucgacucccccaccguggccuacuccgugcuggugguggccaagg uggagaagggcaaguccaagaagcugaaguccgugaaggagcugcugggcaucacca ucauggagcgguccuccuucgagaagaaccccaucgacuuccuggaggccaagggcu acaaggaggugaagaaggaccugaucaucaagcugcccaaguacucccuguucgagc uggagaacggccggaagcggaugcuggccuccgccggcgagcugcagaagggcaacg agcuggcccugcccuccaaguacgugaacuuccuguaccuggccucccacuacgagaa gcugaagggcuccccccgaggacaacgagcagaagcagcuguucguggagcagcacaa gcacuaccuggacgagaucaucgagcagaucuccgaguucuccaagcgggugauccu ggccgacgccaaccuggacaaggugcuguccgccuacaacaagcaccgggacaagccc auccgggagcaggccgagaacaucauccaccuguucacccugaccaaccuggggcgccc ccgccgccuucaaguacuucgacaccaccaucgaccggaagcgguacaccuccaccaa ggaggugcuggacgccacccugauccaccaguccaucaccggccuguacgagacccgg aucgaccugucccagcugggcggcgacggcggcggcuccccccaagaagaagcggaag gugUgA
Marco de lectura abierto para BC22n con etiqueta Hibit	805	AUGgaggccucccccgccuccggcccccggcaccugauggacccccacaucuucaccu ccAACUUCAACAACggcAUCggccggCACAAGaccUACCUGUGCUAC gagguggagcggCUGGACAACggcaccuccgugAAGAUGGACCAGCACCc ggggcUUCCUGCACAACCAGgccAAGAACCUGCUGUGCggcUUCUA CggccggCACgccgagCUGcggUUCCUGGACCUGgugcccuccCUGCAG CUGGACcccgccCAGAUCUACcgggugaccUGGUUCAUCuccUGGuccc ccUGCUUCuccUGGggcUGCgccggcgaggugcgggccUUCCUGCAGgag AACaccCACgugcggCUGcggAUCUUCgccgcccggAUCUACGACUACG ACcccCUGUACAAGgaggccCUGCAGAUGCUGcggGACgccggcgccC AGguguccAUCAUGaccUACGACgagUUCAAGCACUGCUGGGACacc

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		UUCgugGACCACCAGggcUGCcccUUCCAGcccUGGGACggcCUGGA CgagCACuccCAGgccCUGuccggccggCUGcgggccAUCCUGCAGAAC CAGggcAACuccggcuccgagacccccggcaccuccgaguccgccacccccgagucc gacaagaaguacuccaucggccuggCcaucggcaccaacuccgugggcugggccgug aucaccgacgaguacaaggugcccuccaagaaguucaaggugcugggcaacaccgac cggcacuccaucaagaagaaccugaucggcgcccugcuguucgacuccggcgagaccg ccgaggccacccggcugaagcggaccgcccggcggcgguacacccggcggaagaaccg gaucugcuaccugcaggagaucuucuccaacgagauggccaagguggacgacuccuu cuuccaccggcuggaggaguccuuccugguggaggaggacaagaagcacgagcggca ccccaucuucggcaacaucguggacgagguggccuaccacgagaaguaccccaccauc uaccaccugcggaagaagcugguggacuccaccgacaaggccgaccugcggcugauc uaccuggcccuggcccacaugaucaaguuccggggccacuuccugaucgagggcgacc ugaaccccgacaacuccgacguggacaagcuguucauccagcuggugcagaccuaca accagcuguucgaggagaaccccaucaacgccuccggcguggacgccaaggccauccu guccgcccggcuguccaagucccggcggcuggagaaccugaucgcccagcugcccggc gagaagaagaacggccuguucggcaaccugaucgcccugucccugggccugaccccca acuucaaguccaacuucgaccuggccgaggacgccaagcugcagcuguccaaggacac cuacgacgacgaccuggacaaccugcuggcccagaucggcgaccaguacgccgaccug uuccuggccgccaagaaccuguccgacgccauccugcuguccgacauccugcggguga acaccgagaucaccaaggccccccuguccgccuccaugaucaagcgguacgacgagca ccaccaggaccugacccugcugaaggcccuggugcggcagcagcugcccgagaaguac aaggagaucuucuucgaccaguccaagaacggcuacgccggcuacaucgacggcggc gccucccaggaggaguucuacaaguucaucaagcccauccuggagaagauggacggc accgaggagcugcuggugaagcugaaccgggaggaccugcugcggaagcagcggacc uucgacaacggcuccaucccccaccagauccaccugggcgagcugcacgccauccugc ggcggcaggaggacuucuaccccuuccugaaggacaaccgggagaagaucgagaaga uccugaccuuccggaucccuacuacgugggccccuggcccggggcaacucccgguu cgccuggaugacccggaaguccgaggagaccaucacccccuggaacuucgaggaggu gguggacaagggcgccuccgcccaguccuucaucgagcggaugaccaacuucgacaa gaaccugcccaacgagaaggugcugcccaagcacucccugcuguacgaguacuucacc guguacaacgagcugaccaaggugaaguacgugaccgagggcaugcggaagcccgcc uuccuguccggcgagcagaagaaggccaucguggaccugcuguucaagaccaaccgg

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		aaggugaccgugaagcagcugaaggaggacuacuucaagaagaucgagugcuucgac uccguggagaucuccggcguggaggaccgguucaacgccucccugggcaccuaccacg accugcugaagaucaucaaggacaaggacuuccuggacaacgaggagaacgaggaca uccuggaggacaucgugcugacccugacccuguucgaggaccgggagaugaucgagg agcggcugaagaccuacgcccaccuguucgacgacaaggugaugaagcagcugaagc ggcggcgguacaccggcuggggccggcugucccggaagcugaucaacggcauccggg acaagcaguccggcaagaccauccuggacuuccugaaguccgacggcuucgccaaccg gaacuucaugcagcugauccacgacgacucccugaccuucaaggaggacauccagaa ggcccagguguccggccagggcgacucccugcacgagcacaucgccaaccuggccggc uccccgccaucaagaagggcauccugcagaccgugaaggugguggacgagcuggug aaggugaugggccggcacaagcccgagaacaucgugaucgagauggcccgggagaac cagaccacccagaagggccagaagaacucccgggagcggaugaagcggaucgaggag ggcaucaaggagcugggcucccagauccugaaggagcaccccguggagaacacccag cugcagaacgagaagcuguaccuguacuaccugcagaacggccgggacauguacgug gaccaggagcuggacaucaaccggcuguccgacuacgacguggaccacaucgugcccc aguccuuccugaaggacgacuccaucgacaacaaggugcugacccgguccgacaaga accggggcaaguccgacaacgugcccuccgaggagguggugaagaagaugaagaacu acuggcggcagcugcugaacgccaagcugaucacccagcggaaguucgacaaccuga ccaaggccgagcggggcggccuguccgagcuggacaaggccggcuucaucaagcggc agcugguggagacccggcagaucaccaagcacguggcccagauccuggacucccgga ugaacaccaaguacgacgagaacgacaagcugauccgggaggugaaggugaucaccc ugaaguccaagcugguguccgacuuccggaaggacuuccaguucuacaaggugcggg agaucaacaacuaccaccacgcccacgacgccuaccugaacgccgugguggggcaccgc ccugaucaagaaguaccccaagcuggaguccgaguucguguacggcgacuacaaggu guacgacgugcggaagaugaucgccaaguccgagcaggagaucggcaaggccaccgc caaguacuucuucuacuccaacaucaugaacuucuucaagaccgagaucacccuggcc aacggcgagauccggaagcggccccugaucgagaccaacggcgagaccggcgagauc gugugggacaagggccgggacuucgccaccgugcggaaggugcuguccaugccccag gugaacaucgugaagaagaccgaggugcagaccggcggcuucuccaaggaguccauc cugcccaagcggaacuccgacaagcugaucgcccggaagaaggacugggaccccaag aaguacggcggcuucgacucccccaccguggccuacuccgugcuggugguggccaagg uggagaagggcaaguccaagaagcugaaguccgugaaggagcugcugggcaucacca

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		ucauggagcgguccuccuucgagaagaaccccaucgacuuccuggaggccaagggcu acaaggaggugaagaaggaccugaucaucaagcugcccaaguacucccuguucgagc uggagaacggccggaagcggaugcuggccuccgccggcgagcugcagaagggcaacg agcuggcccugcccuccaaguacgugaacuuccuguaccuggccucccacuacgagaa gcugaagggcuccccccgaggacaacgagcagaagcagcuguucguggagcagcacaa gcacuaccuggacgagaucaucgagcagaucuccgaguucuccaagcgggugauccu ggccgacgccaaccuggacaaggugcuguccgccuacaacaagcaccgggacaagccc auccgggagcaggccgagaacaucauccaccuguucacccugaccaaccuggggcgccc ccgccgccuucaaguacuucgacaccaccaucgaccggaagcgguacaccuccaccaa ggaggugcuggacgccacccugauccaccaguccaucaccggccuguacgagacccgg aucgaccugucccagcugggcggcgacggcggcggcuccccccaagaagaagcggaag guguccgaguccgccacccccgaguccguguccggcuggcggcuguucaagaagaucu ccUgA
ORF que codifica Spy Cas9	806	ATGgaggccTccccgccTccggcccccggcaccTgaTggacccccacaTcTTcacc TccAACTTCAACAACggcATCggccggCACAAGaccTACCTGTGCTACg aggTggagcggCTGGACAACggcaccTccgTgAAGATGGACCAGCACCg gggcTTCCTGCACAACCAGgccAAGAACCTGCTGTGCggcTTCTACg gccggCACgccgagCTGcggTTCCTGGACCTGgTgcccTccCTGCAGCT GGACcccgccCAGATCTACcgggTgaccTGGTTCATCTccTGGTcccccT GCTTCTccTGGggcTGCgccggcgaggTgcgggccTTCCTGCAGgagAAC accCACgTgcggCTGcggATCTTCgccgcccggATCTACGACTACGACcc cCTGTACAAGgaggccCTGCAGATGCTGcggGACgccggcgccCAGgTg TccATCATGaccTACGACgagTTCAAGCACTGCTGGGACaccTTCgTg GACCACCAGggcTGCcccTTCCAGcccTGGGACggcCTGGACgagCA CTccCAGgccCTGTccggccggCTGcgggccATCCTGCAGAACCAGggcA ACTccggcTccgagacccccggcaccTccgagTccgccacccccgagTccgacaaga agTacTccaTcggccTggCcaTcggcaccaacTccgTgggcTgggccgTgaTcacc gacgagTacaaggTgcccTccaagaagTTcaaggTgcTgggcaacaccgaccggcac TccaTcaagaagaaccTgaTcggcgcccTgcTgTTcgacTccggcgagaccgccgag gccacccggcTgaagcggaccgcccggcggcggTacacccggcggaagaaccggaTc TgcTaccTgcaggagaTcTTcTccaacgagaTggccaaggTggacgacTccTTcTT ccaccggcTggaggagTccTTccTggTggaggaggacaagaagcacgagcggcaccc

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		caTcTTcggcaacaTcgTggacgaggTggccTaccacgagaagTaccccaccaTcT accaccTgcggaagaagcTggTggacTccaccgacaaggccgaccTgcggcTgaTcT accTggcccTggcccacaTgaTcaagTTccggggccacTTccTgaTcgagggcgacc TgaaccccgacaacTccgacgTggacaagcTgTTcaTccagcTggTgcagaccTac aaccagcTgTTcgaggagaaccccaTcaacgccTccggcgTggacgccaaggccaTc cTgTccgcccggcTgTccaagTcccggcggcTggagaaccTgaTcgcccagcTgccc ggcgagaagaagaacggccTgTTcggcaaccTgaTcgcccTgTcccTgggccTgacc cccaacTTcaagTccaacTTcgaccTggccgaggacgccaagcTgcagcTgTccaag gacaccTacgacgacgaccTggacaaccTgcTggcccagaTcggcgaccagTacgcc gaccTgTTccTggccgccaagaaccTgTccgacgccaTccTgcTgTccgacaTccTg cgggTgaacaccgagaTcaccaaggccccccTgTccgccTccaTgaTcaagcggTac gacgagcaccaccaggaccTgacccTgcTgaaggcccTggTgcggcagcagcTgccc gagaagTacaaggagaTcTTcTTcgaccagTccaagaacggcTacgccggcTacaT cgacggcggcgccTcccaggaggagTTcTacaagTTcaTcaagcccaTccTggaga agaTggacggcaccgaggagcTgcTggTgaagcTgaaccgggaggaccTgcTgcgg aagcagcggaccTTcgacaacggcTccaTcccccaccagaTccaccTgggcgagcTg cacgccaTccTgcggcggcaggaggacTTcTaccccTTccTgaaggacaaccgggag aagaTcgagaagaTccTgaccTTccggaTccccTacTacgTgggcccccTggcccgg ggcaacTcccggTTcgccTggaTgacccggaagTccgaggagaccaTcacccccTgg aacTTcgaggaggTggTggacaagggcgccTccgcccagTccTTcaTcgagcggaT gaccaacTTcgacaagaaccTgcccaacgagaaggTgcTgcccaagcacTcccTgcT gTacgagTacTTcaccgTgTacaacgagcTgaccaaggTgaagTacgTgaccgagg gcaTgcggaagcccgccTTccTgTccggcgagcagaagaaggccaTcgTggaccTgc TgTTcaagaccaaccggaaggTgaccgTgaagcagcTgaaggaggacTacTTcaag aagaTcgagTgcTTcgacTccgTggagaTcTccggcgTggaggaccggTTcaacgc cTcccTgggcaccTaccacgaccTgcTgaagaTcaTcaaggacaaggacTTccTgg acaacgaggagaacgaggacaTccTggaggacaTcgTgcTgacccTgacccTgTTc gaggaccgggagaTgaTcgaggagcggcTgaagaccTacgcccaccTgTTcgacga caaggTgaTgaagcagcTgaagcggcggcggTacaccggcTggggccggcTgTccc ggaagcTgaTcaacggcaTccgggacaagcagTccggcaagaccaTccTggacTTcc TgaagTccgacggcTTcgccaaccggaacTTcaTgcagcTgaTccacgacgacTccc TgaccTTcaaggaggacaTccagaaggcccaggTgTccggccagggcgacTcccTgc

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		acgagcacaTcgccaaccTggccggcTcccccgccaTcaagaagggcaTccTgcaga ccgTgaaggTggTggacgagcTggTgaaggTgaTgggccggcacaagcccgagaac aTcgTgaTcgagaTggcccgggagaaccagaccacccagaagggccagaagaacTcc cgggagcggaTgaagcggaTcgaggagggcaTcaaggagcTgggcTcccagaTccT gaaggagcaccccgTggagaacacccagcTgcagaacgagaagcTgTaccTgTacT accTgcagaacggccgggacaTgTacgTggaccaggagcTggacaTcaaccggcTg TccgacTacgacgTggaccacaTcgTgccccagTccTTccTgaaggacgacTccaTc gacaacaaggTgcTgacccggTccgacaagaaccggggcaagTccgacaacgTgccc TccgaggaggTggTgaagaagaTgaagaacTacTggcggcagcTgcTgaacgccaa gcTgaTcacccagcggaagTTcgacaaccTgaccaaggccgagcggggcggccTgTc cgagcTggacaaggccggcTTcaTcaagcggcagcTggTggagacccggcagaTcac caagcacgTggcccagaTccTggacTcccggaTgaacaccaagTacgacgagaacga caagcTgaTccgggaggTgaaggTgaTcacccTgaagTccaagcTggTgTccgacT TccggaaggacTTccagTTcTacaaggTgcgggagaTcaacaacTaccaccacgccc acgacgccTaccTgaacgccgTggTgggcaccgcccTgaTcaagaagTaccccaagc TggagTccgagTTcgTgTacggcgacTacaaggTgTacgacgTgcggaagaTgaT cgccaagTccgagcaggagaTcggcaaggccaccgccaagTacTTcTTcTacTccaa caTcaTgaacTTcTTcaagaccgagaTcacccTggccaacggcgagaTccggaagc ggccccTgaTcgagaccaacggcgagaccggcgagaTcgTgTgggacaagggccggg acTTcgccaccgTgcggaaggTgcTgTccaTgccccaggTgaacaTcgTgaagaag accgaggTgcagaccggcggcTTcTccaaggagTccaTccTgcccaagcggaacTcc gacaagcTgaTcgcccggaagaaggacTgggaccccaagaagTacggcggcTTcgac TcccccaccgTggccTacTccgTgcTggTggTggccaaggTggagaagggcaagTc caagaagcTgaagTccgTgaaggagcTgcTgggcaTcaccaTcaTggagcggTccT ccTTcgagaagaaccccaTcgacTTccTggaggccaagggcTacaaggaggTgaag aaggaccTgaTcaTcaagcTgcccaagTacTcccTgTTcgagcTggagaacggccg gaagcggaTgcTggccTccgccggcgagcTgcagaagggcaacgagcTggcccTgcc cTccaagTacgTgaacTTccTgTaccTggccTcccacTacgagaagcTgaagggcT cccccgaggacaacgagcagaagcagcTgTTcgTggagcagcacaagcacTaccTgg acgagaTcaTcgagcagaTcTccgagTTcTccaagcgggTgaTccTggccgacgcc aaccTggacaaggTgcTgTccgccTacaacaagcaccgggacaagcccaTccgggag caggccgagaacaTcaTccaccTgTTcacccTgaccaaccTgggcgcccccgccgcc

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		TTcaagTacTTcgacaccaccaTcgaccggaagcggTacaccTccaccaaggaggTgcTggacgccacccTgaTccaccagTccaTcaccggccTgTacgagacccggaTcgaccTgTcccagcTgggcggcgacggcggcggcTcccccaagaagaagcggaaggTgTgA
Marco de lectura abierto para UGI	807	AUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGGAGGAGGAAGCACAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUCGGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAUCGACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAUCGGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACUCGAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGUGA
Marco de lectura abierto para UGI	808	AUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUGA
Secuencia de aminoácidos para Cas9 codificada por las SEQ ID NO: 801-802	809	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKI

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		ECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVL TLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNE KLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTK AERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALI KKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQV NIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTV AYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY KEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVN FLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRK V
Secuencia de aminoácidos para Cas9 con etiqueta Hibit	810	MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLI GALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDD SFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLV DSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQT YNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYA DLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLK ALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKM DGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFY PFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELT KVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKI ECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVL TLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNE KLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTK AERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALI KKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQV NIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTV AYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY KEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVN FLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRK VSESATPESVSGWRLFKKIS
Secuencia de aminoácidos para BC22n	811	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSV KMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRV TWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKE ALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEH SQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEAT RLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLAL AHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGV DAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKS NFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIF FDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFR IPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAF

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		LSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLK TYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLK SDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGS PAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYV DQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVP SEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIK RQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDF RKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDY KVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRP LIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSK KLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFE LENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPED NEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKV*
Secuencia de aminoácidos para BC22n con etiqueta Hibit	812	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSV KMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRV TWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKE ALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEH SQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEAT RLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLAL AHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGV DAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKS NFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIF FDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFR

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		IPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAF LSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLK TYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLK SDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGS PAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYV DQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVP SEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIK RQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDF RKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDY KVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRP LIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSK KLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFE LENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPED NEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDGGGSPKKKRKVSESATPESVSGWRLFK KIS
	813	No utilizado
Secuencia de aminoácidos para UGI	814	MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDE STDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSKRTADGS EFESPKKKRKVE
	815-816	No utilizado
Marco de lectura abierto para Cas9	817	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAACA GCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAG CAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUC AAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAA CAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUAC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		ACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCA GCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACU GGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGA CACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACG AAAAGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGA CAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUG GCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAG ACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCA GCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUC AACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGAC UGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCC GGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUG AGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGG CAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGA CGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGC UGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACC GCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAG GACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCG GAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAU ACGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUA CAAGUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAA GAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGC AGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCU GGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGA CAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAA CAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUC ACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCG CACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCU GCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAA UACUUCACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAA GAAGGCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAU GCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAA CGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAG GACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGG AAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAU GAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGAC AAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGG GAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCA GAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUC GCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGA CAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGG AGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCG GCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACG AACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGU CAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAG AAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAA GGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAAC ACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGA ACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUC CUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCG ACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGU CGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCA AAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAG AGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAA GAGACAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCA CAGAUCCUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACG ACAAGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAA GCUG GUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCA GUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAA GCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAA GAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCA AAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGA AAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUC GAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAA GAGACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGU CAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGC AAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCG CAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGA CAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGU CGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUG CUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACC CGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAA GGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUG GAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGC AGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUU CCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCG GAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGC ACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAA GAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGC GCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAG AAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACC GGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGA UACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACC AGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCA GCUGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAA GGUCUAG
Marco de lectura abierto para BC22	818	AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUGAUGGACC CGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAACGGAAUCGGAAGACA CAAGACAUACCUGUGCUACGAAGUCGAAAGACUGGACAACGGA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		ACAAGCGUCAAGAUGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAACC AGGCAAAGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACGCAGA ACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCUGGACCC GGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUCAGCUGGAGCCCG UGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGAGAAGUCAGAGCAUUUCUG CAGGAAAACACACACGUCAGACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAA UCUAC GACUACGACCCGCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGAG ACGCAGGAGCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGACGAAUUCAA GCACUGCUGGGACACAUUCGUCGACCACCAGGGAUGCCCGUU CCAGCCGUGGGACGGACUGGACGAACACAGCCAGGCACUGAG CGGAAGACUGAGAGCAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACAGCGGA AGCGAAACACCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGGAAAGCG ACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGU CGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAG AAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCAAGA AGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGAAACAGC AGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAA GAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAA CGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAA GAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACC CGAUCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAA GUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGC ACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCAC ACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCU GAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUG GUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACG CAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAG CAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGA GAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCC UGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGA AGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACC UGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAG CGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUG AGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACC UGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAA GUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCA GGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGU UCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACU GCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAG AACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUU CCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGACAUUC AGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGGAAACAGCA GAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAAUCACACC GUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAG AGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGA ACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUU CACAGUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAA GGAAUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGG CAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGU CAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUC GACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAA GCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAA GGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGAC AUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCG AAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGU CAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGA CUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCG GAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAA CAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUC AAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACA GCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUG GUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCG AAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAAC AGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAAC UGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACA GCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGA AGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGA GCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAA GGACGACAGCAUC GACAACAAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGA GCGACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAA CUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGA AAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCG AACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAAC AAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGA AUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAGAAG UCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAG AAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACC ACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGC ACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUAC GGAGACUACAAGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGA GCGAACAGGAAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUA CAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGA AACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACA GUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGA AGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCU GCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGAC UGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUC GCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGA GCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAU CAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCA AGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAA GAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAA CUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAA GCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACA GAAGCAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAA AUCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGG CAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCA CAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCAC CUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGU ACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAAAG GAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCACAGGAC UGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUGGGAGGAGACAG CGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCAUCGAAAAGGAAACA GGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCG GAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACA UCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGU CAUGCUGCUGACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCA CUGGUCAUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGC UGAGCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAA
Marco de lectura abierto para UGI	819	AUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGGAGGAGGAAGCACAA ACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGU CAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAA GUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUCGGACAUCCUGGUCCACACAG CAUACGACGAAUCGACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAUC GGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGA CUCGAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGUGA
mARN que codifica UGI	821	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAG CAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAG GUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUG GUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		UGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGG UGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUC CGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUC CCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUGAUAGCUAGCACCAGCC UCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACU UACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUA UCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGA AAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUA AAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAA AAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAAGAUAAA AAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAA AAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAAUGCAAA AAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAAACGAAAA AAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAUAGAAAA AAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAAUUUAAAA AAAAAAAAUCUAG
mARN que codifica el editor de bases Nme2Cas9	822	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCA GGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGAGGCCUC CCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUU CACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUAC CUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUG AAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGA ACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGU UCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGA UCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCU CCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGA ACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACG ACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGG ACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAA GCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUC CGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGG CUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUC CGCAGCGUUCAAACCAAAUCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUG GCCAUCGGCAUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUC GACGAGGAGGAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUG CGGGUGUUCGAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCC CUGGCCAUGGCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCU GACCCGGCGGCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGC UGCUGAAGCGGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACG AGAACGGCCUGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCU GCGGGCCGCCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUG GUCCGCCGUGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCU GUCCCAGCGGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCU GGGCGCCCUGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCU GCAGACCGGCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAA CAAGUUCGAGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGG CGACUACUCCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAG CUGAUCCUGCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCC ACGUGUCCGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGA UGACCCAGCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGA UGCUGGGCCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCG CCAAGAACACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAA GCUGAACAACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCC CCUGACCGACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUA CCGGAAGUCCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCU GGGCCUGGAGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGG CAAGGACAACGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCC UACCACGCCAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAG GACAAGAAGUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACG AGAUCGGCACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAU CACCGGCCGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GGCCCUGCUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUC UCCCUGAAGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAG GGCAAGCGGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGAC CACUACGGCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCC CCAUCCCCGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGG CCCUGUCCCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGC GGUACGGCUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGG AGGUGGGCAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGC GGCAGGAGGAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCA AGUUCCGGGAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGU CCAAGGACAUCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACG GCAAGUGCCUGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGC UGAACGAGAAGGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCU UCUCCCGGACCUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGU GCUGGGCUCCGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUAC GAGUACUUCAACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAG UUCAAGGCCCGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAG AAGCAGCGGAUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUC AAGGAGUGCAACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGCUUCC UGUGCCAGUUCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGG GCAAGCGGCGGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACC UGCUGCGGGGCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAG AACGACCGGCACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGC UCCACCGUGGCCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGG UACAAGGAGAUGAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGG AGACCGGCAAGGUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCC CUGGGAGUUCUUCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGG CAAGCCCGACGGCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCC CGAGAAGCUGCGGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCG GCCCGAGGCCGUGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUC CCGGGCCCCCAACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACC CUGCGGUCCGCCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CCGUGAAGCGGGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACC UGGAGAACAUGGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCU GUACGAGGCCCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAA CGCCAAGCAGGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAG AAGGGCGGCCAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACC CAGGAGUCCGGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCA UCGCCGACAACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCA AGGUGGACAAGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAU CUACGCCUGGCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGA CUGCAAGGGCUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUC UCCCUGCACAAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGA AGUCCAAGGUGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUC CAACGGCCGGUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAA GGAGCAGCAGUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAU CCAGAAGUACCAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCC CUGCCGGCUGAAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAGUGACUAGC ACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAA UACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCC AUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCU CUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAA AAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAA ACGAAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAG AUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAG GGAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUG CAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACG AAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAG AAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUA AAAAAAAAAAAUCUAG
Marco de lectura abierto para Nme1Cas9	823	ATGGCAGCATTCAAGCCGAACTCGATCAACTACATCCTGGGACT GGACATCGGAATCGCATCGGTCGGATGGGCAATGGTCGAAATCG ACGAAGAAGAAAACCCGATCAGACTGATCGACCTGGGAGTCAGA GTCTTCGAAAGAGCAGAAGTCCCGAAGACAGGAGACTCGCTGGC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AATGGCAAGAAGACTGGCAAGATCGGTCAGAAGACTGACAAGAA GAAGAGCACACAGACTGCTGAGAACAAGAAGACTGCTGAAGAGA GAAGGAGTCCTGCAGGCAGCAAACTTCGACGAAAACGGACTGAT CAAGTCGCTGCCGAACACACCGTGGCAGCTGAGAGCAGCAGCA CTGGACAGAAAGCTGACACCGCTGGAATGGTCGGCAGTCCTGCT GCACCTGATCAAGCACAGAGGATACCTGTCGCAGAGAAAGAACG AAGGAGAAACAGCAGACAAGGAACTGGGAGCACTGCTGAAGGG AGTCGCAGGAAACGCACACGCACTGCAGACAGGAGACTTCAGAA CACCGGCAGAACTGGCACTGAACAAGTTCGAAAAGGAATCGGGA CACATCAGAAACCAGAGATCGGACTACTCGCACACATTCTCGAG AAAGGACCTGCAGGCAGAACTGATCCTGCTGTTCGAAAAGCAGA AGGAATTCGGAAACCCGCACGTCTCGGGAGGACTGAAGGAAGG AATCGAAACACTGCTGATGACACAGAGACCGGCACTGTCGGGAG ACGCAGTCCAGAAGATGCTGGGACACTGCACATTCGAACCGGCA GAACCGAAGGCAGCAAAGAACACATACACAGCAGAAAGATTCAT CTGGCTGACAAAGCTGAACAACCTGAGAATCCTGGAACAGGGAT CGGAAAGACCGCTGACAGACACAGAAAGAGCAACACTGATGGAC GAACCGTACAGAAAGTCGAAGCTGACATACGCACAGGCAAGAAA GCTGCTGGGACTGGAAGACACAGCATTCTTCAAGGGACTGAGAT ACGGAAAGGACAACGCAGAAGCATCGACACTGATGGAAATGAAG GCATACCACGCAATCTCGAGAGCACTGGAAAAGGAAGGACTGAA GGACAAGAAGTCGCCGCTGAACCTGTCGCCGGAACTGCAGGAC GAAATCGGAACAGCATTCTCGCTGTTCAAGACAGACGAAGACAT CACAGGAAGACTGAAGGACAGAATCCAGCCGGAAATCCTGGAAG CACTGCTGAAGCACATCTCGTTCGACAAGTTCGTCCAGATCTCG CTGAAGGCACTGAGAAGAATCGTCCCGCTGATGGAACAGGGAAA GAGATACGACGAAGCATGCGCAGAAATCTACGGAGACCACTACG GAAAGAAGAACACAGAAGAAAAGATCTACCTGCCGCCGATCCCG GCAGACGAAATCAGAAACCCGGTCGTCCTGAGAGCACTGTCGCA GGCAAGAAAGGTCATCAACGGAGTCGTCAGAAGATACGGATCGC CGGCAAGAATCCACATCGAAACAGCAAGAGAAGTCGGAAAGTCG TTCAAGGACAGAAAGGAAATCGAAAAGAGACAGGAAGAAAACAG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AAAGGACAGAGAAAAGGCAGCAGCAAAGTTCAGAGAATACTTCC CGAACTTCGTCGGAGAACCGAAGTCGAAGGACATCCTGAAGCTG AGACTGTACGAACAGCAGCACGGAAAGTGCCTGTACTCGGGAAA GGAAATCAACCTGGGAAGACTGAACGAAAAGGGATACGTCGAAA TCGACCACGCACTGCCGTTCTCGAGAACATGGGACGACTCGTTC AACAACAAGGTCCTGGTCCTGGGATCGGAAAACCAGAACAAGGG AAACCAGACACCGTACGAATACTTCAACGGAAAGGACAACTCGA GAGAATGGCAGGAATTCAAGGCAAGAGTCGAAACATCGAGATTC CCGAGATCGAAGAAGCAGAGAATCCTGCTGCAGAAGTTCGACGA AGACGGATTCAAGGAAAGAAACCTGAACGACACAAGATACGTCA ACAGATTCCTGTGCCAGTTCGTCGCAGACAGAATGAGACTGACA GGAAAGGGAAAGAAGAGAGTCTTCGCATCGAACGGACAGATCAC AAACCTGCTGAGAGGATTCTGGGGACTGAGAAAGGTCAGAGCAG AAAACGACAGACACCACGCACTGGACGCAGTCGTCGTCGCATGC TCGACAGTCGCAATGCAGCAGAAGATCACAAGATTCGTCAGATA CAAGGAAATGAACGCATTCGACGGAAAGACAATCGACAAGGAAA CAGGAGAAGTCCTGCACCAGAAGACACACTTCCCGCAGCCGTG GGAATTCTTCGCACAGGAAGTCATGATCAGAGTCTTCGGAAAGC CGGACGGAAAGCCGGAATTCGAAGAAGCAGACACACTGGAAAA GCTGAGAACACTGCTGGCAGAAAAGCTGTCGTCGAGACCGGAA GCAGTCCACGAATACGTCACACCGCTGTTCGTCTCGAGAGCACC GAACAGAAAGATGTCGGGACAGGGACACATGGAAACAGTCAAGT CGGCAAAGAGACTGGACGAAGGAGTCTCGGTCCTGAGAGTCCC GCTGACACAGCTGAAGCTGAAGGACCTGGAAAAGATGGTCAACA GAGAAAGAGAACCGAAGCTGTACGAAGCACTGAAGGCAAGACTG GAAGCACACAAGGACGACCCGGCAAAGGCATTCGCAGAACCGTT CTACAAGTACGACAAGGCAGGAAACAGAACACAGCAGGTCAAGG CAGTCAGAGTCGAACAGGTCCAGAAGACAGGAGTCTGGGTCAGA AACCACAACGGAATCGCAGACAACGCAACAATGGTCAGAGTAGA CGTCTTCGAAAAGGGAGACAAGTACTACCTGGTCCCGATCTACT CGTGGCAGGTCGCAAAGGGAATCCTGCCGGACAGAGCAGTCGT CCAGGGAAAGGACGAAGAAGACTGGCAGCTGATCGACGACTCG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		TTCAACTTCAAGTTCTCGCTGCACCCGAACGACCTGGTCGAAGT CATCACAAAGAAGGCAAGAATGTTCGGATACTTCGCATCGTGCC ACAGAGGAACAGGAAACATCAACATCAGAATCCACGACCTGGAC CACAAGATCGGAAAGAACGGAATCCTGGAAGGAATCGGAGTCAA GACAGCACTGTCGTTCCAGAAGTACCAGATCGACGAACTGGGAA AGGAAATCAGACCGTGCAGACTGAAGAAGAGACCGCCGGTCAG ATCCGGAAAGAGAACAGCAGACGGATCGGAATTCGAATCGCCGA AGAAGAAGAGAAAGGTCGAATGA
Marco abierto de lectura para UGI codificado por SEQ ID NO: 821	824	ATGACCAACCTGTCCGACATCATCGAGAAGGAGACCGGCAAGCA GCTGGTGATCCAGGAGTCCATCCTGATGCTGCCCGAGGAGGTG GAGGAGGTGATCGGCAACAAGCCCGAGTCCGACATCCTGGTGC ACACCGCCTACGACGAGTCCACCGACGAGAACGTGATGCTGCTG ACCTCCGACGCCCCCGAGTACAAGCCCTGGGCCCTGGTGATCC AGGACTCCAACGGCGAGAACAAGATCAAGATGCTGTCCGGCGG CTCCAAGCGGACCGCCGACGGCTCCGAGTTCGAGTCCCCCAAG AAGAAGCGGAAGGTGGAGTGATAG
mARN que codifica Nme2 Cas9	825	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCA GGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUU CAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGC AUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAG GAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUC GAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUG GCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGC GGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCC UGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCG CCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCG UGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCC UGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCG AGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACU CCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCU GCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUC CGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCA GCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGG CCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAAC ACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACA ACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCG ACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGU CCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGG AGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAA CGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGC CAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAA GUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGG CACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGC CGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUG CUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGA AGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGC GGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACG GCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCC CGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUC CCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGG CUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGG CAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAG GAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGG GAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACA UCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCC UGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAA GGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGAC CUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCC CGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGG AUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGU UCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGC GGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGG GCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGC ACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGG CCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAU GAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAG GUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCU UCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACG GCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGC GGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCG UGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCA ACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCG CCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCG GGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAU GGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGC CCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCA GGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGC CAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCC GGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACA ACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACA AGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUG GCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG CUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCAC AAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGG UGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCG GUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCA GUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUAC CAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAA CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACU UUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAA AAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAA AAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAA AACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAA ACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAA ACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAA AUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAA CCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAG UUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAU CUAG
mARN que codifica Nme2 Cas9 con etiqueta Hibit	826	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGACGGCUCCGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAA GGUGGAGGACAAGCGGCCCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCA GGCCAAGAAGAAGAAGGGCGGCUCCGGCGGCGGCGCCGCCUU CAAGCCCAACCCCAUCAACUACAUCCUGGGCCUGGACAUCGGC AUCGCCUCCGUGGGCUGGGCCAUGGUGGAGAUCGACGAGGAG GAGAACCCCAUCCGGCUGAUCGACCUGGGCGUGCGGGUGUUC GAGCGGGCCGAGGUGCCCAAGACCGGCGACUCCCUGGCCAUG GCCCGGCGGCUGGCCCGGUCCGUGCGGCGGCUGACCCGGCG GCGGGCCCACCGGCUGCUGCGGGCCCGGCGGCUGCUGAAGC GGGAGGGCGUGCUGCAGGCCGCCGACUUCGACGAGAACGGCC UGAUCAAGUCCCUGCCCAACACCCCCUGGCAGCUGCGGGCCG CCGCCCUGGACCGGAAGCUGACCCCCCUGGAGUGGUCCGCCG UGCUGCUGCACCUGAUCAAGCACCGGGGCUACCUGUCCCAGC GGAAGAACGAGGGCGAGACCGCCGACAAGGAGCUGGGCGCCC UGCUGAAGGGCGUGGCCAACAACGCCCACGCCCUGCAGACCG GCGACUUCCGGACCCCCGCCGAGCUGGCCCUGAACAAGUUCG AGAAGGAGUCCGGCCACAUCCGGAACCAGCGGGGCGACUACU CCCACACCUUCUCCCGGAAGGACCUGCAGGCCGAGCUGAUCCU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GCUGUUCGAGAAGCAGAAGGAGUUCGGCAACCCCCACGUGUC CGGCGGCCUGAAGGAGGGCAUCGAGACCCUGCUGAUGACCCA GCGGCCCGCCCUGUCCGGCGACGCCGUGCAGAAGAUGCUGGG CCACUGCACCUUCGAGCCCGCCGAGCCCAAGGCCGCCAAGAAC ACCUACACCGCCGAGCGGUUCAUCUGGCUGACCAAGCUGAACA ACCUGCGGAUCCUGGAGCAGGGCUCCGAGCGGCCCCUGACCG ACACCGAGCGGGCCACCCUGAUGGACGAGCCCUACCGGAAGU CCAAGCUGACCUACGCCCAGGCCCGGAAGCUGCUGGGCCUGG AGGACACCGCCUUCUUCAAGGGCCUGCGGUACGGCAAGGACAA CGCCGAGGCCUCCACCCUGAUGGAGAUGAAGGCCUACCACGC CAUCUCCCGGGCCCUGGAGAAGGAGGGCCUGAAGGACAAGAA GUCCCCCCUGAACCUGUCCUCCGAGCUGCAGGACGAGAUCGG CACCGCCUUCUCCCUGUUCAAGACCGACGAGGACAUCACCGGC CGGCUGAAGGACCGGGUGCAGCCCGAGAUCCUGGAGGCCCUG CUGAAGCACAUCUCCUUCGACAAGUUCGUGCAGAUCUCCCUGA AGGCCCUGCGGCGGAUCGUGCCCCUGAUGGAGCAGGGCAAGC GGUACGACGAGGCCUGCGCCGAGAUCUACGGCGACCACUACG GCAAGAAGAACACCGAGGAGAAGAUCUACCUGCCCCCCAUCCC CGCCGACGAGAUCCGGAACCCCGUGGUGCUGCGGGCCCUGUC CCAGGCCCGGAAGGUGAUCAACGGCGUGGUGCGGCGGUACGG CUCCCCCGCCCGGAUCCACAUCGAGACCGCCCGGGAGGUGGG CAAGUCCUUCAAGGACCGGAAGGAGAUCGAGAAGCGGCAGGAG GAGAACCGGAAGGACCGGGAGAAGGCCGCCGCCAAGUUCCGG GAGUACUUCCCCAACUUCGUGGGCGAGCCCAAGUCCAAGGACA UCCUGAAGCUGCGGCUGUACGAGCAGCAGCACGGCAAGUGCC UGUACUCCGGCAAGGAGAUCAACCUGGUGCGGCUGAACGAGAA GGGCUACGUGGAGAUCGACCACGCCCUGCCCUUCUCCCGGAC CUGGGACGACUCCUUCAACAACAAGGUGCUGGUGCUGGGCUC CGAGAACCAGAACAAGGGCAACCAGACCCCCUACGAGUACUUC AACGGCAAGGACAACUCCCGGGAGUGGCAGGAGUUCAAGGCC CGGGUGGAGACCUCCCGGUUCCCCCGGUCCAAGAAGCAGCGG AUCCUGCUGCAGAAGUUCGACGAGGACGGCUUCAAGGAGUGC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AACCUGAACGACACCCGGUACGUGAACCGGUUCCUGUGCCAGU UCGUGGCCGACCACAUCCUGCUGACCGGCAAGGGCAAGCGGC GGGUGUUCGCCUCCAACGGCCAGAUCACCAACCUGCUGCGGG GCUUCUGGGGCCUGCGGAAGGUGCGGGCCGAGAACGACCGGC ACCACGCCCUGGACGCCGUGGUGGUGGCCUGCUCCACCGUGG CCAUGCAGCAGAAGAUCACCCGGUUCGUGCGGUACAAGGAGAU GAACGCCUUCGACGGCAAGACCAUCGACAAGGAGACCGGCAAG GUGCUGCACCAGAAGACCCACUUCCCCCAGCCCUGGGAGUUCU UCGCCCAGGAGGUGAUGAUCCGGGUGUUCGGCAAGCCCGACG GCAAGCCCGAGUUCGAGGAGGCCGACACCCCCGAGAAGCUGC GGACCCUGCUGGCCGAGAAGCUGUCCUCCCGGCCCGAGGCCG UGCACGAGUACGUGACCCCCCUGUUCGUGUCCCGGGCCCCCA ACCGGAAGAUGUCCGGCGCCCACAAGGACACCCUGCGGUCCG CCAAGCGGUUCGUGAAGCACAACGAGAAGAUCUCCGUGAAGCG GGUGUGGCUGACCGAGAUCAAGCUGGCCGACCUGGAGAACAU GGUGAACUACAAGAACGGCCGGGAGAUCGAGCUGUACGAGGC CCUGAAGGCCCGGCUGGAGGCCUACGGCGGCAACGCCAAGCA GGCCUUCGACCCCAAGGACAACCCCUUCUACAAGAAGGGCGGC CAGCUGGUGAAGGCCGUGCGGGUGGAGAAGACCCAGGAGUCC GGCGUGCUGCUGAACAAGAAGAACGCCUACACCAUCGCCGACA ACGGCGACAUGGUGCGGGUGGACGUGUUCUGCAAGGUGGACA AGAAGGGCAAGAACCAGUACUUCAUCGUGCCCAUCUACGCCUG GCAGGUGGCCGAGAACAUCCUGCCCGACAUCGACUGCAAGGG CUACCGGAUCGACGACUCCUACACCUUCUGCUUCUCCCUGCAC AAGUACGACCUGAUCGCCUUCCAGAAGGACGAGAAGUCCAAGG UGGAGUUCGCCUACUACAUCAACUGCGACUCCUCCAACGGCCG GUUCUACCUGGCCUGGCACGACAAGGGCUCCAAGGAGCAGCA GUUCCGGAUCUCCACCCAGAACCUGGUGCUGAUCCAGAAGUAC CAGGUGAACGAGCUGGGCAAGGAGAUCCGGCCCUGCCGGCUG AAGAAGCGGCCCCCCGUGCGGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAG UCCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUAGCUA GCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAG CCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUU CUCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAA AAAAAGGUAAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAA AAAAACGAAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAA AAAAGAUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAA AAAAGGGAAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAA AAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAA AAAACGAAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAA AAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAA AAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
ORF que codifica Spy Cas9	827	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCAACTC CGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCCCTCC AAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACTCCATCAA GAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCGGCGAGACC GCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGTAC ACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTC CAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGG AGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCA CCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGA AGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGACTCC ACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGCCCTGGCCC ACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATCGAGGGCGACCTG AACCCCGACAACTCCGACGTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGT GCAGACCTACAACCAGCTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCCT CCGGCGTGGACGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAA GTCCCGGCGGCTGGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAG AAGAAGAACGGCCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGG CCTGACCCCCAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACG CCAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGAC AACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCT GGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		TGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCTC CATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGC TGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGA GATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCG ACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCC ATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGC TGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGACAA CGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACGCC ATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAAGGACAA CCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCCGGATCCCCTACT ACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGGCAACTCCCGGTTCGCCTGGAT GACCCGGAAGTCCGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACTTCGAG GAGGTGGTGGACAAGGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGC GGATGACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGA GCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCC GCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGC TGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAG GACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTC CGGCGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACCTACCAC GACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGA GGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACC CTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCT ACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCG GCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGATC AACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCTGGACTT CCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTCATGCAGCTGA TCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAAGGCC CAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCTGCACGAGCACATCGCCA ACCTGGCCGGCTCCCCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGAC CGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCAC AAGCCCGAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCG GATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAG GAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGT ACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACAT CGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGG TGCTGACCCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGT GCCCTCCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGG CAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAA CCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAG GCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCA CCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACCAAG TACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAGGTGATCAC CCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAAGGACTTCCAGT TCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCACCACGCCCACGAC GCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTA CCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGT ACGACGTGCGGAAGATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGG CAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTT CTTCAAGACCGAGATCACCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAG CGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGT GGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTC CATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACC GGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGA CAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTAC GGCGGCTTCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGG TGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGT GAAGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCG AGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAG GTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGTT CGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCGCCGG CGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCCAAGTAC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAGCTGAAGGG CTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAG CACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCTCCGAGTT CTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTG CTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGC AGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTCACCCTGACCAACCTGGGC GCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAA GCGGTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATC CACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGACCTGTC CCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGTGA
ORF que codifica Spy Cas9	828	aagctcagaataaacgctcaactttggccggatctgccaccATGGACGGCTCCGGC GGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGAGGACAAGCGGC CCGCCGCCACCAAGAAGGCCGGCCAGGCCAAGAAGAAGAAGGG CGGCTCCGGCGGCGGCGAGGCCTCCCCCGCCTCCGGCCCCCG GCACCTGATGGACCCCCACATCTTCACCTCCAACTTCAACAACG GCATCGGCCGGCACAAGACCTACCTGTGCTACGAGGTGGAGCG GCTGGACAACGGCACCTCCGTGAAGATGGACCAGCACCGGGGC TTCCTGCACAACCAGGCCAAGAACCTGCTGTGCGGCTTCTACGG CCGGCACGCCGAGCTGCGGTTCCTGGACCTGGTGCCCTCCCTG CAGCTGGACCCCGCCCAGATCTACCGGGTGACCTGGTTCATCTC CTGGTCCCCCTGCTTCTCCTGGGGCTGCGCCGGCGAGGTGCGG GCCTTCCTGCAGGAGAACACCCACGTGCGGCTGCGGATCTTCG CCGCCCGGATCTACGACTACGACCCCCTGTACAAGGAGGCCCT GCAGATGCTGCGGGACGCCGGCGCCCAGGTGTCCATCATGACC TACGACGAGTTCAAGCACTGCTGGGACACCTTCGTGGACCACCA GGGCTGCCCCTTCCAGCCCTGGGACGGCCTGGACGAGCACTCC CAGGCCCTGTCCGGCCGGCTGCGGGCCATCCTGCAGAACCAGG GCAACTCCGGCTCCGAGACCCCCGGCACCTCCGAGTCCGCCAC CCCCGAGTCCGCAGCGTTCAAACCAAATcccatcaactacatcctgggcctg gccatcggcatcgcctccgtgggctgggccatggtggagatcgacgaggaggagaaccccat ccggctgatcgacctgggcgtgcgggtgttcgagcgggccgaggtgcccaagaccggcgact

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		ccctggccatggcccggcggctggcccggtccgtgcggcggctgacccggcggcgggccca ccggctgctgcgggcccggcggctgctgaagcgggagggcgtgctgcaggccgccgacttcg acgagaacggcctgatcaagtccctgcccaacacccccctggcagctgcgggccgccgccctg gaccggaagctgacccccctggagtggtccgccgtgctgctgcacctgatcaagcaccgggg ctacctgtcccagcggaagaacgagggcgagaccgccgacaaggagctgggcgccctgctg aagggcgtggccaacaacgcccacgccctgcagaccggcgacttccggacccccgccgag ctggccctgaacaagttcgagaaggagtccggccacatccggaaccagcggggcgactactc ccacaccttctcccggaaggacctgcaggccgagctgatcctgctgttcgagaagcagaagga gttcggcaacccccacgtgtccggcggcctgaaggagggcatcgagaccctgctgatgaccc agcggcccgccctgtccggcgacgccgtgcagaagatgctgggccactgcaccttcgagccc gccgagcccaaggccgccaagaacacctacaccgccgagcggttcatctggctgaccaagc tgaacaacctgcggatcctggagcagggctccgagcggcccctgaccgacaccgagcgggc caccctgatggacgagccctaccggaagtccaagctgacctacgcccaggcccggaagctg ctgggcctggaggacaccgccttcttcaagggcctgcggtacggcaaggacaacgccgaggc ctccaccctgatggagatgaaggcctaccacgccatctcccgggccctggagaaggagggcc tgaaggacaagaagtccccccctgaacctgtcctccgagctgcaggacgagatcggcaccgcc ttctccctgttcaagaccgacgaggacatcaccggccggctgaaggaccgggtgcagcccga gatcctggaggccctgctgaagcacatctccttcgacaagttcgtgcagatctccctgaaggccc tgcggcggatcgtgcccctgatggagcagggcaagcggtacgacgaggcctgcgccgagat ctacggcgaccactacggcaagaagaacaccgaggagaagatctacctgccccccatcccc gccgacgagatccggaaccccgtggtgctgcgggccctgtcccaggcccggaaggtgatcaa cggcgtggtgcggcggtacggctcccccgcccggatccacatcgagaccgcccgggaggtg ggcaagtccttcaaggaccggaaggagatcgagaagcggcaggaggagaaccggaaggga ccgggagaaggccgccgccaagttccgggagtacttccccaacttcgtgggcgagcccaagt ccaaggacatcctgaagctgcggctgtacgagcagcagcacggcaagtgcctgtactccggc aaggagatcaacctggtgcggctgaacgagaagggctacgtggagatcgaccacgccctgc ccttctcccggacctgggacgactccttcaacaacaaggtgctggtgctgggctccgagaacca gaacaagggcaaccagacccctacgagtacttcaacggcaaggacaactcccgggagtg gcaggagttcaaggcccgggtggagacctcccggttcccccggtccaagaagcagcggatcc tgctgcagaagttcgacgaggacggcttcaaggagtgcaacctgaacgacacccggtacgtg aaccgcttcctgtgccagttcgtggccgaccacatcctgctgaccggcaagggcaagcggcgg gtgttcgcctccaacggccagatcaccaacctgctgcggggcttctggggcctgcggaaggtgc

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		gggccgagaacgaccggcaccacgccctggacgccgtggtggtggcctgctccaccgtggc catgcagcagaagatcacccggttcgtgcggtacaaggagatgaacgccttcgacggcaaga ccatcgacaaggagaccggcaaggtgctgcaccagaagacccacttcccccagccctggga gttcttcgcccaggaggtgatgatccgggtgttcggcaagcccgacggcaagcccgagttcga ggaggccgacacccccgagaagctgcggaccctgctggccgagaagctgtcctcccggccc gaggccgtgcacgagtacgtgacccccctgttcgtgtcccgggcccccaaccggaagatgtcc ggcgcccacaaggacaccctgcggtccgccaagcggttcgtgaagcacaacgagaagatct ccgtgaagcgggtgtggctgaccgagatcaagctggccgacctggagaacatggtgaactac aagaacggccgggagatcgagctgtacgaggccctgaaggcccggctggaggcctacggc ggcaacgccaagcaggccttcgaccccaaggacaacccccttctacaagaagggcggccag ctggtgaaggccgtgcgggtggagaagacccaggagtccggcgtgctgctgaacaagaaga acgcctacaccatcgccgacaacggcgacatggtgcgggtggacgtgttctgcaaggtggac aagaagggcaagaaccagtacttcatcgtgcccatctacgcctggcaggtggccgagaacat cctgcccgacatcgactgcaagggctaccggatcgacgactcctacaccttctgcttctccctgc acaagtacgacctgatcgccttccagaaggacgagaagtccaaggtggagttcgcctactaca tcaactgcgactcctccaacggccggttctacctggcctggcacgacaagggctccaaggagc agcagttccggatctccacccagaacctggtgctgatccagaagtaccaggtgaacgagctgg gcaaggagatccggccctgccggctgaagaagcggccccccgtgcggtagTGActagcac cagcctcaagaacacccgaatggagtctctaagctacataataccaacttacactttacaaaat gttgtcccccaaaatgtagccattcgtatctgctcctaataaaaagaaagtttcttcacattct
	829-899	No utilizado
Secuencia de enlazador XTEN ilustrativa	900	SGSETPGTSESATPES
Secuencia de enlazador XTEN ilustrativa	901	SGSETPGTSESA
Secuencia de enlazador XTEN ilustrativa	902	SGSETPGTSESATPEGGSGGS
Secuencia de	903	PKKKRKV

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
NLS ilustrativa		
Secuencia de NLS ilustrativa	904	PKKKRRV
Secuencia de NLS bipartita ilustrativa	905	KRPAATKKAGQAKKKK
XTEN ilustrativo	906	SGSETPGTSESATPES
XTEN ilustrativo	907	SGSETPGTSESA
XTEN ilustrativo	908	SGSETPGTSESATPEGGSGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	909	GGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	910	GGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	911	EAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	912	SEGSA
Secuencia de aminoácidos	913	SEGSAGTST

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
para el enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	914	GGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	915	GGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	916	EAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	917	EAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	918	SEGSAGTSTESEGSA
Secuencia de aminoácidos para el	919	GGGGSGGGGSGGGGS

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	920	GGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	921	GGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	922	EAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	923	EAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	924	SEGSAGTSTESEGSAGTSTE
Secuencia de aminoácidos para el enlazador	925	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAK

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	926	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	927	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	928	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	929	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	930	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	931	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAK

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	932	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	933	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	934	EAAAKEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	935	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	936	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	937	SEGSAGTSTESEGSAGTSTESEGSA
Secuencia de	938	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
aminoácidos para el enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	939	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	940	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	941	GGGGSGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	942	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	943	GGGGSGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos	944	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
para el enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	945	GGGGSGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	946	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	947	GGGGSEAAAKGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	948	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	949	GGGGSEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el	950	GGGGSEAAAKEAAAKGGGGSGGGGS

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	951	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	952	GGGGSEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	953	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	954	EAAAKGGGGSGGGGSGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	955	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador	956	EAAAKGGGGSGGGGSEAAAKEAAAK

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	957	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	958	EAAAKGGGGSEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	959	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	960	EAAAKGGGGSEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	961	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	962	EAAAKEAAAKGGGGSEAAAKEAAAK

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	963	EAAAKEAAAKEAAAKGGGGSEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	964	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKGGGGS
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	965	EAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAAK
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	966	GTKDSTKDIPETPSKD
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	967	GRDVRQPEVKEEKPES
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	968	EGKSSGSGSESKSTAG
Secuencia de	969	TPGSPAGSPTSTEEGT

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
aminoácidos para el enlazador ilustrativo		
Secuencia de aminoácidos para el enlazador ilustrativo	970	GSEPATSGSETPGTST
mARN que codifica BC22n	972	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGA CCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGG CACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAAC GGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCAC AACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCAC GCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUG GACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCC UUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCC GCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGC AGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCA GGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUC CCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCA GGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGC CACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUC GGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUAC AAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACC GGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGA CUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGC CCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCU GCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGAC AAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACG AGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCG GAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCU GAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCA CUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUG GACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGU UCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGG CCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGA ACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGU UCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACU UCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCU GUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCC CAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAG AACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUG AACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCA AGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGC CCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUU CUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGC GGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCC UGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGA ACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACG GCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAU CCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAA CCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUAC UACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGG AUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCG AGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCG AGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGU GCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUAC AACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGG AAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGC UGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGU GGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGG CACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUC CUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGC UGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGC GGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAA GCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUC CCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAG ACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGA ACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGA GGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCU GCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAG AAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUG AAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGA UGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUC CCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCU GGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAG CUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCC GGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGU CCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAA GGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAG AACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUG AAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGC UGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCG GGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCG GCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGAC AAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGC UGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGC GGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAA CGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGU GCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGC CACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUC AAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGC CCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGG ACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCA UGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCG GCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGA CAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUAC GGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUG GUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCC GUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCC UUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACA AGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUC CCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUC CGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUC CAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAG CUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUC GUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACC UGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCC CAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUG ACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCA CCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGA CGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACC CGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCC CCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAA CACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACU UUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCU CCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAA AAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAA AAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAA AACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAA AACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAA AAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAA ACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAA AGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAA AUCUAG
mARN que codifica BC22n con etiqueta HiBit	973	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCAC CAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGA CCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGG CACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAAC GGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCAC AACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCAC GCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUG GACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGG UCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCC UUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCC GCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGC AGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCU ACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCA GGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUC CCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCA GGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGC CACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUC GGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUAC AAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACC GGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGA CUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGC CCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCU GCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGAC AAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCG GAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCU GAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCA CUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUG GACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGU UCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGG CCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGA ACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGU UCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACU UCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCU GUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCC CAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAG AACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUG AACACCGAGAUCACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCA AGCGGUACGACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGC CCUGGUGCGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUU CUUCGACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGC GGCGCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCC UGGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGA ACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACG GCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAU CCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAA CCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUAC UACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGG AUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUUCG AGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUCAUCG AGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACGAGAAGGU GCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUUCACCGUGUAC AACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACCGAGGGCAUGCGG AAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAUCGUG GACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGC UGAAGGAGGACUACUUCAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGU

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		GGAGAUCUCCGGCGUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGG CACCUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUC CUGGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGC UGACCCUGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGC GGCUGAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAA GCAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUC CCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAG ACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGA ACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGGA GGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCCCU GCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAUCAAG AAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAGCUGGUG AAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCGUGAUCGAGA UGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAAGAACUC CCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAGGGCAUCAAGGAGCU GGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACCCCGUGGAGAACACCCAG CUGCAGAACGAGAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCC GGGACAUGUACGUGGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGU CCGACUACGACGUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAA GGACGACUCCAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAG AACCGGGGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUG AAGAAGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGC UGAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCG GGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCG GCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCA GAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGAC AAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCAAGC UGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUGC GGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCUACCUGAA CGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUACCCCAAGCU GGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAGGUGUACGACGU GCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGGAGAUCGGCAAGGC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAACAUCAUGAACUUCUUC AAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGC CCCUGAUCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGG ACAAGGGCCGGGACUUCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCA UGCCCCAGGUGAACAUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCG GCGGCUUCUCCAAGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGA CAAGCUGAUCGCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUAC GGCGGCUUCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUG GUGGCCAAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCC GUGAAGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCC UUCGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACA AGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUC CCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCCUC CGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCCCUC CAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACGAGAAG CUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCUGUUC GUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUCAUCGAGCAGA UCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGGCCGACGCCAACC UGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAGCACCGGGACAAGCC CAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAUCCACCUGUUCACCCUG ACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCUUCAAGUACUUCGACACCA CCAUCGACCGGAAGCGGUACACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGA CGCCACCCUGAUCCACCAGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACC CGGAUCGACCUGUCCCAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCC CCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGU CCGUGUCCGGCUGGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGACUAG CACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUA AUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGC CAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUC UCUCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAA AAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAA AAAACGAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAA AAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAA AAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAA AAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAA AAUAGAAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAA AAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG
	974	No utilizado
mARN que codifica UGI	975	GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCG GCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGG AUCCGCCACCAUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGGAGGA GGAAGCACAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAA AGCAGCUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUGCCGGAAGA AGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUCGGACAUCCUG GUCCACACAGCAUACGACGAAUCGACAGACGAAAACGUCAUGC UGCUGACAUCGGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGG UCAUCCAGGACUCGAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGUG AUAGUCUAGACAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGA GAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUU UUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAAC AUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAA UUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGUCUAG
Secuencia de aminoácidos ilustrativa para NLS-NLS-APOBEC3A-L070-Nme2D16A	976	MDGSGGGSPKKKRKVEDKRPAATKKAGQAKKKKGGSGGGEASPA SGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSVKMDQHR GFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRVTWFISW SPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKEALQMLR DAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEHSQALSG RLRAILQNQGNGTKDSTKDIPETPSKDAAFKPNPINYILGLAIGIASVG WAMVEIDEEENPIRLIDLGVRVFERAEVPKTGDSLAMARRLARSVRR LTRRRAHRLLRARRLLKREGVLQAADFDENGLIKSLPNTPWQLRAA ALDRKLTPLEWSAVLLHLIKHRGYLSQRKNEGETADKELGALLKGVA NNAHALQTGDFRTPAELALNKFEKESGHIRNQRGDYSHTFSRKDLQ

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AELILLFEKQKEFGNPHVSGGLKEGIETLLMTQRPALSGDAVQKMLG HCTFEPAEPKAAKNTYTAERFIWLTKLNNLRILEQGSERPLTDTERA TLMDEPYRKSKLTYAQARKLLGLEDTAFFKGLRYGKDNAEASTLME MKAYHAISRALEKEGLKDKKSPLNLSSELQDEIGTAFSLFKTDEDITG RLKDRVQPEILEALLKHISFDKFVQISLKALRRIVPLMEQGKRYDEAC AEIYGDHYGKKNTEEKIYLPPIPADEIRNPVVLRALSQARKVINGVVR RYGSPARIHIETAREVGKSFKDRKEIEKRQEENRKDREKAAAKFREY FPNFVGEPKSKDILKLRLYEQQHGKCLYSGKEINLVRLNEKGYVEID HALPFSRTWDDSFNNKVLVLGSENQNKGNQTPYEYFNGKDNSRE WQEFKARVETSRFPRSKKQRILLQKFDEDGFKECNLNDTRYVNRFL CQFVADHILLTGKGKRRVFASNGQITNLLRGFWGLRKVRAENDRHH ALDAVVVACSTVAMQQKITRFVRYKEMNAFDGKTIDKETGKVLHQK THFPQPWEFFAQEVMIRVFGKPDGKPEFEEADTPEKLRTLLAEKLS SRPEAVHEYVTPLFVSRAPNRKMSGAHKDTLRSAKRFVKHNEKISV KRVWLTEIKLADLENMVNYKNGREIELYEALKARLEAYGGNAKQAF DPKDNPFYKKGGQLVKAVRVEKTQESGVLLNKKNAYTIADNGDMV RVDVFCKVDKKGKNQYFIVPIYAWQVAENILPDIDCKGYRIDDSYTFC FSLHKYDLIAFQKDEKSKVEFAYYINCDSSNGRFYLAWHDKGSKEQ QFRISTQNLVLIQKYQVNELGKEIRPCRLKKRPPVR
Secuencia de aminoácidos para BE3	977	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEINWGGR HSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSITWFLSWSPC GECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNRQGLRDLISSGVTI QIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELYCIIL GLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLKSGSETP GTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDV DKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDN LLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYD EHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEF

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		YKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELH AILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRK SEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLY EYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNE ENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTG WGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFK EDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMG RHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQS FLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKL ITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRM NTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKAT AKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFA TVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFE KNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKG NELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEII EQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD SGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTA YDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSPKKK RKV
Secuencia de aminoácidos para BE3	978	MSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFDPRELRKETCLLYEINWGGR HSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERYFCPNTRCSITWFLSWSPC GECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHADPRNRQGLRDLISSGVTI QIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWPRYPHLWVRLYVLELYCIIL GLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQRLPPHILWATGLKSGSETP GTSESATPESDKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNT DRHSIKKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIF SNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYP

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		TIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDV DKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLP GEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDN LLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYD EHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEF YKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELH AILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRK SEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLY EYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVK QLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNE ENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTG WGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFK EDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMG RHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEH PVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQS FLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKL ITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRM NTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHD AYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKAT AKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFA TVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDP KKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFE KNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKG NELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEII EQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGD SGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTA YDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSPKKK RKV
Secuencia de aminoácidos para BC22 con	979	MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGTSV KMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPAQIYRV TWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYDYDPLYKE

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
2x UGI		ALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPFQPWDGLDEH SQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDKKYSIGLAIGTNS VGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIGALLFDSGETAEAT RLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDSFFHRLEESFLVEE DKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLAL AHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGV DAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKS NFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILL SDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIF FDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDL LRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFR IPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQSFIE RMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEGMRKPAF LSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDSVEISGVEDRF NASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLTLTLFEDREMIEERLK TYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLK SDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGS PAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNS RERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYV DQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVP SEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIK RQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDF RKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYGDY KVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANGEIRKRP LIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTEVQTGGFSKE SILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYSVLVVAKVEKGKSK KLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGYKEVKKDLIIKLPKYSLFE LENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVNFLYLASHYEKLKGSPED NEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRD KPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIH QSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSGGSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQE SILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKP

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		WALVIQDSNGENKIKMLSGGSGGSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESI LMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWA LVIQDSNGENKIKMLSGGSKRTADGSEFEPKKKRKV
Secuencia de aminoácidos para la proteína BE4MAX	980	MKRTADGSEFESPKKKRKVSSETGPVAVDPTLRRRIEPHEFEVFFD PRELRKETCLLYEINWGGRHSIWRHTSQNTNKHVEVNFIEKFTTERY FCPNTRCSITWFLSWSPCGECSRAITEFLSRYPHVTLFIYIARLYHHA DPRNRQGLRDLISSGVTIQIMTEQESGYCWRNFVNYSPSNEAHWP RYPHLWVRLYVLELYCIILGLPPCLNILRRKQPQLTFFTIALQSCHYQ RLPPHILWATGLKSGGSSGGSSGSETPGTSESATPESSGGSSGGS DKKYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNLIG ALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMAKVDDS FFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIYHLRKKLVD STDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSDVDKLFIQLVQTY NQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENLIAQLPGEKKNGLFG NLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYA DLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLK ALVRQQLPEKYKEIFFDQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKM DGTEELLVKLNREDLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFY PFLKDNREKIEKILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNF EEVVDKGASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELT KVKYVTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKI ECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVL TLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSRKLIN GIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQKAQVSG QGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMGRHKPENIVIEM ARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQILKEHPVENTQLQNE KLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDVDHIVPQSFLKDDSIDNKV LTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTK AERGGLSELDKAGFIKRQLVETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLI REVKVITLKSKLVSDFRKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALI KKYPKLESEFVYGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNF FKTEITLANGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQV

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		NIVKKTEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTV AYSVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKGY KEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPSKYVN FLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQISEFSKRVIL ADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLGAPAAFKYFDTTI DRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQLGGDSGGSGGSGGS TNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDES TDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSGGSGGST NLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTAYDEST DENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSKRTADGSEF EPKKKRKV**
Construcción CD30 (ADN)	981	ATGGACTTCCAGGTGCAGATCTTCAGCTTCCTGCTGATCAGCGC CAGCGTGATCATGAGCCGGATGGCCCAGGTGCAGCTGCAGCAG AGCGGCGCCGAGCTGGCCCGGCCCGGCGCCAGCGTGAAGATG AGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACACCATCCA CTGGGTGCGGCGGCGGCCCGGCCACGACCTGGAGTGGATCGG CTACATCAACCCCAGCAGCGGCTGCAGCGACTACAACCAGAACT TCAAGGGCAAGACCACCCTGACCGCCGACAAGAGCAGCAACAC CGCCTACATGCAGCTGAACAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCC GTGTACTACTGCGCCCGGCGGGCCGACTACGGCAACTACGAGT ACACCTGGTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGT GAGCAGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGGCG GCGGCGGCAGCGTGATCGAGCTGACCCAGAGCCCCAAGTTCAT GAGCACCAGCGTGGGCGACCGGGTGAACGTGACCTACAAGGCC AGCCAGAACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGC CCGGCCAGAGCCCCAAGGTGCTGATCTACAGCGCCAGCTACCG GTACAGCGGCGTGCCCGACCGGTTCACCGGCAGCGGCAGCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAACGTGCAGAGCGAGGACC TGGCCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACCACACCTACCCCCTGACC TTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGGAGCGACCCCG CCACCACCACCCCCGCCCCCCGGCCCCCCACCCCCGCCCCCAC CATCGCCAGCCAGCCCCTGAGCCTGCGGCCCGAGGCCTGCCGG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		CCCGCCGCCGGCGGCGCCGTGCACACCCGGGGCCTGGACTTC GCCTGCGACAAGGACCCCAAGTTCTGGGTGCTGGTGGTGGTGG GCGGCGTGCTGGCCTGCTACAGCCTGCTGGTGACCGTGGCCTT CATCATCTTCTGGGTGCGGAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCAC AGCGACTACATGAACATGACCCCCCGGCGGCCCGGCCCCACCC GGAAGCACTACCAGCCCTACGCCCCCCCCCGGGACTTCGCCGC CTACCGGAGCCTGCGGGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCCGACGCC CCCGCCTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTGTACAACGAGCTGA ACCTGGGCCGGCGGGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGC GGGGCCGGGACCCCGAGATGGGCGGCAAGCCCCGGCGGAAGA ACCCCCAGGAGGGCCTGTACAACGAGCTGCAGAAGGACAAGAT GGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGCG GCGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGCCTGAGCAC CGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTGCACATGCAGGCCCTG CCCCCCCGGTAA
Construcción CD30 (aminoácido)	982	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMAQVQLQQSGAELARPGASVKMSCK ASGYTFTTYTIHWVRRRPGHDLEWIGYINPSSGCSDYNQNFKGKTT LTADKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRADYGNYEYTWFAYWG QGTTVTVSSSGGGSGGGGSGGGGSVIELTQSPKFMSTSVGDRVNV TYKASQNVGTNVAWFQQKPGQSPKVLIYSASYRYSGVPDRFTGSG SGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYHTYPLTFGGGTKLEIKRSDPAT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDKD PKFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTP RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQL YNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR*
Péptido señal para la construcción CD30 (ADN)	983	ATGGACTTCCAGGTGCAGATCTTCAGCTTCCTGCTGATCAGCGC CAGCGTGATCATGAGCCGGATGGCC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
Péptido señal para la construcción CD30 (aminoácido)	984	MDFQVQIFSFLLISASVIMSRMA
Fijador HRS3 para la construcción CD30 (ADN)	985	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGCTGGCCCGGCCC GGCGCCAGCGTGAAGATGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCT TCACCACCTACACCATCCACTGGGTGCGGCGGCGGCCCGGCCA CGACCTGGAGTGGATCGGCTACATCAACCCCAGCAGCGGCTGC AGCGACTACAACCAGAACTTCAAGGGCAAGACCACCCTGACCGC CGACAAGAGCAGCAACACCGCCTACATGCAGCTGAACAGCCTGA CCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGCGGGCCGA CTACGGCAACTACGAGTACACCTGGTTCGCCTACTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACCGTGAGCAGCAGCGGCGGCGGCAGCGGCG GCGGCGGCAGCGGCGGCGGCGGCAGCGTGATCGAGCTGACCC AGAGCCCCAAGTTCATGAGCACCAGCGTGGGCGACCGGGTGAA CGTGACCTACAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTGGCC TGGTTCCAGCAGAAGCCCGGCCAGAGCCCCAAGGTGCTGATCTA CAGCGCCAGCTACCGGTACAGCGGCGTGCCCGACCGGTTCACC GGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAACG TGCAGAGCGAGGACCTGGCCGAGTACTTCTGCCAGCAGTACCAC ACCTACCCCCTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAA GCGG
Fijador HRS3 para la construcción CD30 (aminoácido)	986	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTYTIHWVRRRPGHDL EWIGYINPSSGCSDYNQNFKGKTTLTADKSSNTAYMQLNSLTSEDS AVYYCARRADYGNYEYTWFAYWGQGTTVTVSSSGGGSGGGGSG GGGSVIELTQSPKFMSTSVGDRVNVTYKASQNVGTNVAWFQQKPG QSPKVLIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFC QQYHTYPLTFGGGTKLEIKR
Bisagra CD8 para la	987	ACCACCACCCCCGCCCCCCGGCCCCCCACCCCCGCCCCCACCA TCGCCAGCCAGCCCCTGAGCCTGCGGCCCGAGGCCTGCCGGCC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
construcción CD30 (ADN)		CGCCGCCGGCGGCGCCGTGCACACCCGGGGCCTGGACTTCGCCTGCGAC
Bisagra CD8 para la construcción CD30 (aminoácido)	988	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
CD28 TM para la construcción CD30 (ADN)	989	TTCTGGGTGCTGGTGGTGGTGGGCGGCGTGCTGGCCTGCTACAGCCTGCTGGTGACCGTGGCCTTCATCATCTTCTGGGTGCGGAGCAAGCGGAGCCGGCTGCTGCACAGCGACTACATGAACATGACCCCCCGGCGGCCCGGCCCCACCCGGAAGCACTACCAGCCCTACGCCCCCCCCCGGGACTTCGCCGCCTACCGGAGC
CD28 TM para la construcción CD30 (aminoácido)	990	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
CD3zeta para la construcción CD30 (ADN)	991	CTGCGGGTGAAGTTCAGCCGGAGCGCCGACGCCCCCGCCTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTGTACAACGAGCTGAACCTGGGCCGGCGGGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGCGGGGCCGGGACCCCGAGATGGGCGGCAAGCCCCGGCGGAAGAACCCCCAGGAGGGCCTGTACAACGAGCTGCAGAAGGACAAGATGGCCGAGGCCTACAGCGAGATCGGCATGAAGGGCGAGCGGCGGCGGGGCAAGGGCCACGACGGCCTGTACCAGGGCCTGAGCACCGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTGCACATGCAGGCCCTGCCCCCCCGG
CD3zeta para la construcción CD30 (aminoácido)	992	LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
B2M (G000529)	993	mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUC

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		AmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G021469 TRAC	994	mA*mU*mA*mUmCCAmGmAAmCCmCUGACmCCUGmCCGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G021475 TRAC	995	mA*mA*mC*mCmCUGmAmUCmCUmCUUGUmCCCAmCAGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G021481 TRAC	996	mG*mC*mC*mGmUGUmAmCCmAGmCUGAGmAGACmUCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU
G028013 B2M	997	mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G018995 HLA-A	998	mA*mC*mA*GCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
G012086 TRAC	999	mA*mG*mA*GUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
Andamio guía	3002	NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
		UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGCU
Andamio guía	3003	mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU
	3004	No utilizado
Secuencia de mARN que codifica UGI	3005	GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCACCAUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUGAUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAUCUAG
Andamio guía de 90-mer	3006	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC
Andamio guía de 90-mer con	3007	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*m

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
modificación		G*mC
Andamio guía de 90-mer con modificación	3008	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
Andamio guía de 88-mer con modificación	3009	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Andamio guía de 88-mer	3010	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC
Andamio guía de 88-mer con modificación	3011	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Andamio guía de 88-mer con modificación	3012	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
Andamio guía	3013	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
Andamio guía	3014	mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU
	3015-3018	No utilizado
G025420 TRAC	3019	mC*mU*mC*UCAGCUGGUACACGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmU*mG*mC*mU
B2M	3100	GGCCACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAG

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
(G000529)(completo, sin modificar)		UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
G021469 TRAC (completo, sin modificar)	3101	AUAUCCAGAACCCUGACCCUGCCGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
G021475 TRAC (completo, sin modificar)	3102	AACCCUGAUCCUCUUGUCCCACAGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
G021481 TRAC (completo, sin modificar)	3103	GCCGUGUACCAGCUGAGAGACUCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU
G028013 B2M (completo, sin modificar)	3104	GGCCACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
G018995 HLA-A (completo, sin modificar)	3105	ACAGCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
G012086 TRAC (completo, sin modificar)	3106	AGAGUCUCUCAGCUGGUACAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU
Secuencia diana G000644 EMX1	3107	GAGUCCGAGCAGAAGAAGAA
Secuencia diana G000645 VEGFA	3108	GACCCCCUCCACCCCGCCUC
Secuencia diana G000646 RAG1B	3109	GACUUGUUUUCAUUGUUCUC
Secuencia diana G013675 CIITA	3110	CCCCCGGACGGUUCAAGCAA

Descripción	SEQ ID NO	Secuencia
G013675 CIITA sgARN	3118	mC*mC*mC*CCGGACGGUUCAAGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU

VII. Tabla 9A. ARN guía de Nme adicionales ilustrativas

ID de guía	Diana	Secuencia guía	Secuencia completa de ARN guía ilustrativa	Secuencia modificada de ARN guía ilustrativa	Coordenadas genómicas (hg38)
G034202	HLA-A	GCUCUAUCCACGGCGCCCGCGGCU (SEQ ID NO: 576)	GCUCUAUCCACGGCGCCCGCGGCUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1576)	mG*mC*mU*mCmUAUmCmCAmCGmGCGCCmCGCGmGCUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 3111)	chr6:29942891-29942915
G034617	HLA-A	CACUCACCCGCCCAGGUCUGGGUC (SEQ ID NO: 571)	CACUCACCCGCCCAGGUCUGGGUCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1571)	mC*mA*mC*mUmCACmCmCGmCCmCAGGUmCUGGmGUCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmC	chr6:29942609-29942633

				GCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 3112)	
G028943	TRAC	AAAACCUGUCAGUGAUUGGGUUCC (SEQ ID NO: 605)	AAAACCUGUCAGUGAUUGGGUUCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1605)	mA*mA*mA*mAmCCUmGmUCmAGmUGAUUmGGGUmUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2605)	chr14:22550574-22550598
G034982	TRAC	AAAACCUGUCAGUGAUUGGGUUCC (SEQ ID NO: 605)	AAAACCUGUCAGUGAUUGGGUUCCGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1605)	mA*mA*mA*mAmCCUmGmUCmAGmUGAUUmGGGUmUCCmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 3113)	chr14:22550574-22550598
G028939	TRAC	UUAGGUUCGUAUCUGUAAAACCAA	UUAGGUUCGUAUCUGUAAAACCAAGUUGUAGCUCCCU	mU*mU*mA*mGmGUUmCmGUmAUmCUGUAmAAACmC	chr14:22550544-22550568

		(SEQ ID NO: 606)	GAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1606)	AAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2606)	
G034981	TRAC	UUAGGUUCGUAUCUGUAAAACCAA (SEQ ID NO: 606)	UUAGGUUCGUAUCUGUAAAACCAAGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1606)	mU*mU*mA*mGmGUUmCmGUmAUmCUGUAmAAACmCAAmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 3114)	chr14:22550544-22550568
G013006	TRAC	CUCUCAGCUGGUACACGGCA (SEQ ID NO: 613)	CUCUCAGCUGGUACACGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU (SEQ ID NO: 1613)	mC*mU*mC*UCAGCUGGUACACGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmC	chr14:22547524-22547544

				mAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 2613)	
G028986	TRBC1	GUGUCCUACCAGCAAGGGGUCCUG (SEQ ID NO: 607)	GUGUCCUACCAGCAAGGGGUCCUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1607)	mG*mU*mG*mUmCCUmAmCCmAGmCAAGGmGGUCmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2607)	chr7:142792690-142792714
G034618	TRBC1	GUGUCCUACCAGCAAGGGGUCCUG (SEQ ID NO: 607)	GUGUCCUACCAGCAAGGGGUCCUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1607)	mG*mU*mG*mUmCCUmAmCCmAGmCAAGGmGGUCmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAUAAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 3115)	chr7:142792690-142792714
G026584	CIITA	UCAAAGUACCCUACAG	UCAAAGUACCCUACAGGAGGACCAG	mU*mC*mA*mAmAGUmAmCCmCUm	chr16:10907504-10907528

		GAGGACCA (SEQ ID NO: 608)	UUGUAGCUCCCU GAAACCGUUGCU ACAAUAAGGCCG UCGAAAGAUGUG CCGCAACGCUCU GCCUUCUGGCAU CGUU (SEQ ID NO: 1608)	ACAGGmAGGAmC CAmGUUGmUmA mGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmC GUUmGmCUAmCA AU*AAGmGmCCm GmUmCmGmAmA mAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGC UCUmGmCCmUm UmCmUGGCAUCG *mU*mU (SEQ ID NO: 2608)	
G034201	CIITA	UCAAAGUA CCCUACAG GAGGACCA (SEQ ID NO: 608)	UCAAAGUACCCUA CAGGAGGACCAG UUGUAGCUCCCU GAAACCGUUGCU ACAAUAAGGCCG UCGAAAGAUGUG CCGCAACGCUCU GCCUUCUGGCAU CGUU (SEQ ID NO: 1608)	mU*mC*mA*mAmA GUmAmCCmCUm ACAGGmAGGAmC CAmGUUGmUmA mGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmC GUUmGmCUAmCA AUAAGmGmCCmG mUmCmGmAmAm AmGmAmUGUGC mCGmCAAmCGCU CUmGmCCmUmU mCmUGGCAUCG* mU*mU (SEQ ID NO: 3116)	chr16:1090750 4-10907528
G029131	CIITA	AGCUGCCG UUCUGCCC AGUCCGGG (SEQ ID NO: 609)	AGCUGCCGUUCU GCCCAGUCCGGG GUUGUAGCUCCC UGAAACCGUUGC UACAAUAAGGCC GUCGAAAGAUGU GCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCA UCGUU (SEQ ID	mA*mG*mC*mUmG CCmGmUUmCUm GCCCAmGUCCmG GGmGUUGmUmA mGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmC GUUmGmCUAmCA AU*AAGmGmCCm GmUmCmGmAmA	chr16:1090664 3-10906667

			NO: 1609)	mAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGC UCUmGmCCmUm UmCmUGGCAUCG *mU*mU (SEQ ID NO: 2609)	
G034619	CIITA	AGCUGCCG UUCUGCCC AGUCCGGG (SEQ ID NO: 609)	AGCUGCCGUUCU GCCCAGUCCGGG GUUGUAGCUCCC UGAAACCGUUGC UACAAUAAGGCC GUCGAAAGAUGU GCCGCAACGCUC UGCCUUCUGGCA UCGUU (SEQ ID NO: 1609)	mA*mG*mC*mUmG CCmGmUUmCUm GCCCAmGUCCmG GGmGUUGmUmA mGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmC GUUmGmCUAmCA AUAAGmGmCCmG mUmCmGmAmAm AmGmAmUGUGC mCGmCAAmCGCU CUmGmCCmUmU mCmUGGCAUCG* mU*mU (SEQ ID NO: 3117)	chr16:1090664 3-10906667
G021557	VEGFA	GCAUGGGC AGGGGCUG GGGUGCAC (SEQ ID NO: 610)	GCAUGGGCAGGG GCUGGGGUGCAC GUUGUAGCUCCC UGAAACCGUUGC UACAAUAAGG CCGUCGAAAGAU GUGCCGCAACGC UCUGCCUUCUGG CAUCGUU (SEQ ID NO: 1610)	mG*mC*mA*mUmG GGmCmAGmGGm GCUGGmGGUGm CACmGUUGmUmA mGmCUCCCmUm GmAmAmAmCmC GUUmGmCUAmCA AU*AAGmGmCCm GmUmCmGmAmA mAmGmAmUGUG CmCGmCAAmCGC UCUmGmCCmUm UmCmUGGCAUCG *mU*mU (SEQ ID NO: 2610)	chr6:43774288 -43774312
G021558	VEGFA	GAAUGGCA	GAAUGGCAGGCG	mG*mA*mA*mUmG	chr6:43780852

		GGCGGAGGUUGUACUG (SEQ ID NO: 611)	GAGGUUGUACUGGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1611)	GCmAmGGmCGmGAGGUmUGUAmCUGmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2611)	-43780876
G021567	VEGFA	GUGAGCAGGCACCUGUGCCAACAU (SEQ ID NO: 612)	GUGAGCAGGCACCUGUGCCAACAUGUUGUAGCUCCCUGAAACCGUUGCUACAAUAAGGCCGUCGAAAGAUGUGCCGCAACGCUCUGCCUUCUGGCAUCGUU (SEQ ID NO: 1612)	mG*mU*mG*mAmGCAmGmGCmACmCUGUGmCCAAmCAUmGUUGmUmAmGmCUCCCmUmGmAmAmAmCmCGUUmGmCUAmCAAU*AAGmGmCCmGmUmCmGmAmAmAmGmAmUGUGCmCGmCAAmCGCUCUmGmCCmUmUmUmCmUGGCAUCG*mU*mU (SEQ ID NO: 2612)	chr6:43781113-43781137

VIII. EJEMPLOS

[000912] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas modalidades divulgadas y no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta divulgación de ninguna manera.

Ejemplo 1. Métodos generales

1.1. Preparación de medios de cultivo para células T

[000913] Las composiciones de medios de cultivo para células T utilizadas a continuación se describen aquí. “TCAM Media” se compone de CTS OpTimizer T Cell Expansion SFM que contiene 2.5

% (v/v) de suero AB humano, 1 % (v/v) de Glutamax, 1 % (v/v) de amortiguador HEPES 10 1 M y 1 % de Penicilina-Estreptomicina. Además de los componentes mencionados anteriormente, el medio se complementó con 100 U/ml de interleucina 2 humana recombinante, 5 ng/ml de interleucina 7 humana y 5 ng/ml de interleucina 15 humana.

1.2. Preparación de nanopartículas lipídicas

[000914] Los componentes lipídicos se disolvieron en etanol al 100 % en diversas proporciones molares. Las cargas de ARN (por ejemplo, Cas9 mARN y sgARN) se disolvieron en amortiguador citrato 25 mM, NaCl 100 mM, pH 5.0, que dio como resultado una concentración de carga de ARN de aproximadamente 0.45 mg/ml.

[000915] Los ensamblajes de ácidos nucleicos lipídicos contienen Lípido A ionizable ((9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato, también llamado (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato) de 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-((((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propilo, las nanopartículas lipídicas usaron 35% de Lípido A, 47.5% de colesterol, 15% de DSPC y 2.5% de PEG2k-DMG en molaridad. Los ensamblajes de ácidos nucleicos lipídicos se formularon con una relación molar de amina lipídica con respecto a fosfato de ARN (N:P) de aproximadamente 6, y una relación de gARN con respecto a mARN de 1:2 en peso.

[000916] Las nanopartículas lipídicas (composiciones LNP) se prepararon utilizando una técnica de flujo cruzado utilizando una mezcla de chorro de colisión de lípido en etanol con dos volúmenes de soluciones de ARN y un volumen de agua. Los lípidos en etanol se mezclaron mediante una mezcla cruzada con los dos volúmenes de solución de ARN. Se mezcló una cuarta corriente de agua con la corriente de salida de la cruz a través de un tee en línea (Véase WO2016010840 Figura 2). Las composiciones LNP se mantuvieron durante 1 hora a temperatura ambiente (RT) y se diluyeron adicionalmente con agua (aproximadamente 1:1 v/v). Las composiciones LNP diluidas se concentraron usando filtración de flujo tangencial en un cartucho de hoja plana (Sartorius, 100 kD MWCO) y luego se intercambió el amortiguador usando columnas de desalinización (GE) PD-10 en Tris 50 mM, NaCl 45 mM, sacarosa al 5 % (p/v), pH 7.5 (TSS). Alternativamente, las LNP se concentraron opcionalmente usando un filtro giratorio Amicon de 100 kDa y el amortiguador se intercambió usando columnas de desalinización (GE) PD-10 en TSS. Luego se filtró la mezcla resultante usando un filtro estéril de 0.2 µm. La LNP final se almacenó a 4 °C o -80 °C hasta su uso posterior.

[000917] 1.3. **Transcripción in vitro (“IVT”) de mARN**

[000918] Se generó mARN protegido y poliadenilado que contenía N1-metilo pseudo-U mediante transcripción in vitro utilizando una plantilla de plásmido de ADN linealizado y polimerasa T7 ARN. El ADN plasmídico que contenía un promotor T7, una secuencia para la transcripción y una secuencia de

poliadenilación se linealizó incubando a 37 °C durante 2 horas con XbaI en las siguientes condiciones: 200 ng/µL de plásmido, 2 U/µL de XbaI (NEB) y 1x de amortiguador de reacción. El XbaI se inactivó calentando la reacción a 65°C durante 20 min. El plásmido linealizado se purificó a partir de enzimas y sales amortiguadoras. La reacción IVT para generar mARN modificado se realizó incubando 50 ng/µl de plásmido linealizado; 2-5 mM de cada uno de GTP, ATP, CTP y N1-metilo pseudo-UTP (Trilink); 10-25 mM de ARCA (Trilink); 5 U/µl de polimerasa T7 ARN; 1 U/µl de inhibidor de la RNasa murina (NEB); 0.004 U/µl pirofosfatasa inorgánica de E. coli (NEB); y 1x de amortiguador de reacción a 37°C durante 1.5-4 horas. Se añadió TURBO DNase (ThermoFisher) a una concentración final de 0.01 U/µl y la reacción se incubó durante 30 minutos adicionales para eliminar la plantilla de ADN. El mARN se purificó utilizando un kit de limpieza de transcripción MegaClear (ThermoFisher) o un kit RNeasy Maxi (Qiagen) según los protocolos de los fabricantes. De manera alternativa, el mARN se purificó mediante un protocolo de precipitación, que en algunos casos fue seguido por una purificación basada en HPLC. Brevemente, después de la digestión con ADNasa, el mARN se purificó mediante precipitación con LiCl, precipitación con acetato de amonio y precipitación con acetato de sodio. Para el mARN purificado por HPLC, después de la precipitación y reconstitución con LiCl, el mARN se purificó mediante RP-IP HPLC (véase, por ejemplo, Kariko, et al. Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39, No. 21 e142). Las fracciones elegidas para el agrupamiento se combinaron y desalinizaron mediante precipitación con acetato de sodio/etanol como se describió anteriormente. En un método alternativo, el mARN se purificó con un método de precipitación con LiCl seguido de una purificación adicional mediante filtración de flujo tangencial. Las concentraciones de ARN se determinaron midiendo la absorbancia de la luz a 260 nm (Nanodrop), y las transcripciones se analizaron mediante electroforesis capilar mediante Bioanlayzer (Agilent).

[000919] Se generaron Cas9 mARN de *S. pyogenes* (“Spy”) a partir de ADN plasmídico que codifica un marco de lectura abierto que tiene una secuencia de ácidos nucleicos de una de las SEQ ID NO: 801-803 y 806 (ver secuencias en la Tabla 9). Cuando se hace referencia a las SEQ ID NO: 801-803 y 806 a continuación con respecto a los ARN, se entiende que Ts debe reemplazarse con Us (que eran N1-metil pseudouridinas como se describió anteriormente). Los ARN mensajeros usados en los Ejemplos incluyen una caperuza 5' y una región de poliadenilación 3', por ejemplo, hasta 100 nucleótidos, y tienen una secuencia de ácidos nucleicos de una de las SEQ ID NO: 801-803 y 806 en la **Tabla 9**.

Ejemplo 2: Cribado de ARN guía de HLA-B con Spy Cas9

[000920] Se analizó la eficacia de 48 sgARN en el formato de sgARN modificado de 100-nt diseñado para la alteración del gen HLA-B en células T mediante la evaluación de la pérdida de la

proteína de superficie HLA-B. El donante tenía un fenotipo HLA-B de B*07:02 y B*07:02. El porcentaje de células T negativas para HLA-B7 se determinó mediante citometría de flujo después de la edición en el locus *HLA-B* mediante electroporación con ribonucleoproteína (RNP) Cas9 y cada guía de prueba.

[000921] 2.1. Electroporación de RNP de células T

[000922] La actividad de edición de Cas9 se evaluó mediante electroporación de la ribonucleoproteína (RNP) Cas9. Tras la descongelación, se sembraron células T Pan CD3+ (StemCell, HLA-B*07:02/B*07:02) a una densidad de 0.5 x 10^6 células/ml en medio RPMI para células T compuesto de RPMI 1640 (Invitrogen, Cat. 22400-089) que contiene 5% (v/v) de suero fetal bovino, 1x Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061), 50 µM de 2-Mercaptoetanol, 100 µM de aminoácidos no esenciales (Invitrogen, Cat. 11140-050), 1 mM piruvato sódico, 10 mM amortiguador HEPES, 1% de penicilina-estreptomicina y 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02). Las células T se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec). Las células se expandieron en medio RPMI para células T durante 72 horas antes de la transfección con RNP.

[000923] Los sgARN dirigidos a HLA-B y los sgARN dirigidos a B2M y HLA-A de control se retiraron de sus placas de almacenamiento y se desnaturalizaron durante 2 minutos a 95 °C antes de enfriar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se preparó una mezcla RNP de sgARN 20 µM y proteína Cas9-NLS 10 µM (SEQ ID NO: 800) y se incubó a 25 °C durante 10 minutos. Se combinaron cinco µl de mezcla RNP con 100,000 células en 20 µl de amortiguador de electroporación P3 (Lonza). Se transfirieron 22 µl de mezcla RNP/células a los pocillos correspondientes de una placa de electroporación de 96 pocillos de trasbordo Lonza. Las células se electroporaron por duplicado con el código de pulso del fabricante. Se añadió medio RPMI para células T a las células inmediatamente después de la electroporación.

[000924] 2.2. Citometría de flujo

[000925] El día 7 después de la edición, las células T se fenotiparon mediante citometría de flujo para determinar la expresión de la proteína HLA-B después de la edición en el locus HLA-B. Brevemente, las células T se incubaron en anticuerpos dirigidos a la proteína de superficie HLA-B7, B27 (Miltenyi, clon REA176, 130-120-234), correspondiente al genotipo de las células del donante (HLA-B*07:02/B*07:02). Posteriormente, las células se lavaron, se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter) y se analizaron utilizando el paquete de software FlowJo. Las células T se seleccionaron según el tamaño, la forma, la viabilidad y la expresión de HLA-B7. La **Tabla 10** y la **Fig. 1** muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B7 después de la edición en el locus de HLA-B.

[000926] Tabla 10 - Porcentaje medio de células T negativas para HLA-B7 después de la edición

en el locus HLA-B

ID de guía	% medio de B7-	SD % de B7-
G022020	90.55	1.767767
G022010	74.55	0.212132
G022046	73.95	5.868986
G022043	71.65	0.777817
G022019	60.8	2.262742
G022053	57.25	1.626346
G022011	56.4	1.131371
G022055	52.8	0.141421
G022031	47.85	0.494975
G022027	44.55	1.06066
G022008	39.55	3.323402
G022022	31.1	0.424264
G022015	28.65	0.919239
G022032	23.8	7.353911
G022044	20.7	0.848528
G022039	20.65	2.899138
G022041	17.9	1.697056
G022033	15.05	4.596194
G022017	14.8	0.848528
G022025	13.45	1.484924
G022028	8.575	0.360624
G022050	7.73	0.028284
G022049	7.01	0.876812
G022014	6.5	0.042426
G022030	6.37	0.579828
G022054	6.25	0.183848
G022051	6.225	0.586899
G022018	5.83	1.06066
G022012	5.495	0.26163
G022047	5.465	0.318198

ID de guía	% medio de B7-	SD % de B7-
G022048	5.44	0.028284
G022024	4.35	1.046518
G022042	3.255	0.855599
G022034	3.07	1.499066
G022036	2.595	0.205061
G022029	2.4	0.452548
G022026	2.08	0.692965
G022045	1.525	0.148492
G022038	1.47	0.523259
G022035	1.34	0.39598
G022040	1.165	0.487904
G022037	0.74	0.056569
G022021	0.64	0.155563
G022023	0.57	0.212132
G022052	0.43	0.028284
G022013	0.41	0.028284
G022016	0.195	0.06364
G022009	0.1845	0.120915

[000927] Ejemplo 3: Ensayos de destrucción funcional de células NK

[000928] Las células T editadas para alterar HLA-B (G022010 y G022020), HLA-A o B2M se analizaron para determinar su capacidad para resistir la destrucción mediada por linfocitos citolíticos naturales (NK).

[000929] 3.1 Citometría de flujo

[000930] Se analizó la citotoxicidad mediada por células NK hacia células T modificadas genéticamente. Para ello, las células T se cultivaron conjuntamente con células NK marcadas con CTV compatibles con HLA-B/C en proporciones efector a diana (E:T) de 10:1, 5:1, 2.5:1, 1.25:1 y 0.625:1 durante 21 horas. Las células se tiñeron con 7AAD (BD Pharmingen, Cat. 559925), se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter) y se analizaron utilizando el paquete de software FlowJo. Las células T se seleccionaron según la negatividad, el tamaño, la forma y la viabilidad de CTV. La **Tabla 11** y la **Fig. 2** muestran el porcentaje de lisis de células T después de la exposición a células NK.

[000931] Tabla 11 – Porcentaje de lisis de células T después de la exposición de células NK a

células T modificadas genéticamente

E:T	WT		HLA-A KO		HLA-B KO (010)		HLA-B KO (020)		B2M KO	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Basal	26.90	1.13	27.55	0.21	35.20	0.14	29.95	0.49	27.75	1.06
0.625 a 1	20.70	0.00	22.30	0.71	31.50	0.42	25.50	0.14	42.60	0.71
1.25 a 1	20.80	0.42	23.85	0.64	32.00	1.70	25.65	0.21	56.60	1.13
2.5 a 1	21.10	0.14	25.75	0.35	33.00	1.27	28.30	0.28	78.25	1.34
5 a 1	22.25	0.49	27.40	0.28	35.05	0.92	30.40	0.14	89.19	3.66
10 a 1	22.90	0.14	27.65	1.20	36.35	1.63	47.00	17.39	94.79	0.38

[000932] Ejemplo 4: Análisis inespecífico de guías de HLA-B humano

[000933] Se realizó el cribado de posibles sitios genómicos inespecíficos escindidos por Cas9 dirigidas a HLA-B. (Véase, por ejemplo, Cameron et al., *Nature Methods*. 6, 600-606; 2017). En este experimento, se examinaron 2 sgARN dirigidos a HLA-B humano y tres guías de control dirigidas a EMX1, VEGFA y RAG1B con perfiles inespecíficos conocidos utilizando ADN genómico purificado de la línea celular de linfoblastos NA24385 (Instituto Coriell). El ADN genómico se trató con Quick CIP (NEB M0525) antes de ejecutar SITE-Seq. El número de posibles sitios inespecíficos se detectó utilizando un sgARN como se muestra en la **Tabla 12** a una concentración de 48 nM sgARN y 16 nM RNP en el ensayo bioquímico. El ensayo identificó posibles sitios inespecíficos para los sgARN analizados.

[000934] Tabla 12. Análisis de inespecíficos

ID de gARN	Diana	Secuencia guía (SEQ ID NO:)	Recuento de sitios inespecíficos
G022010	HLA-B	AACAAUGCCCACGAUGGGGA (SEQ ID NO: 3)	37
G022020	HLA-B	ACAUGCCAUGUACAGCAUGA (SEQ ID NO: 13)	24
G000644	EMX1	GAGUCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO: 3107)	58
G000645	VEGFA	GACCCCCUCCACCCCGCCUC (SEQ ID NO: 3108)	793

G000646	RAG1B	GACUUGUUUUCAUUGUUCUC (SEQ ID NO: 3109)	47

[000935] En ensayos conocidos de detección de inespecíficos, como el método bioquímico utilizado anteriormente, normalmente se recupera un gran número de posibles sitios inespecíficos, por diseño, para "lanzar una red amplia" para posibles sitios que pueden validarse en otros contextos, por ejemplo, en una celda primaria de interés. Por ejemplo, el método bioquímico normalmente representa en exceso el número de posibles sitios inespecíficos, ya que el ensayo utiliza ADN genómico purificado de alto peso molecular libre del entorno celular y depende de la dosis de Cas9 RNP utilizada. En consecuencia, los posibles sitios inespecíficos identificados mediante estos métodos pueden validarse utilizando una secuenciación específica de los posibles sitios inespecíficos identificados.

[000936] Ejemplo 5: Recribado de ARN guía de HLA-B con Cas9

[000937] Se analizó la eficacia de 91 sgARN en formato de 100-mer o 91-mer diseñado para la alteración del gen HLA-B en células T mediante la evaluación de la pérdida de la proteína de superficie HLA-B. Los donantes tenían un fenotipo HLA-B de B*07:02/B*08:01. El porcentaje de células T negativas para HLA-B7 o HLA-B8 se determinó mediante citometría de flujo después de la edición en el locus *HLA-B* mediante administración de HTP-LNP y cada guía de prueba.

[000938] 5.1. Activación celular y transfección con HTP-LNP

[000939] Un día después de la descongelación, se sembraron células T (StemCell, HLA-B*07:02/B*08:01) a una densidad de 0.5 x 10^6 células/ml en medio TCAM complementado con citocinas: 100 U/ml de IL-2 (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de IL-7 y 5 ng/mL de IL-15. Las células T se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec). Se agregaron HTP-LNP de cada guía o guía de control a los pocillos respectivos en la placa de 96 pocillos a una concentración de 2.5 ug/ml en las células. Se añadió una solución de ApoE3 en TCAM a todos los pocillos para lograr una concentración final de ApoE3 de 2.5 µg/mL, y las placas se incubaron a 37 °C. Las placas celulares se dividieron cada 2-3 días y cada placa replicada (así como la placa original) se complementaron con TCAM complementado con citocinas.

[000940] 8-11 días después de la transfección con LNP, las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 500xg, se aspiró el medio y se tiñeron las células para la lectura por citometría de flujo.

[000941] 5.2. Citometría de flujo

[000942] Las células T se resuspendieron en una mezcla maestra de 100 µl de amortiguador FACS que contenía una solución 1:100 v/v de anticuerpos dirigidos a HLA-A2 (Invitrogen, Cat. 17-9876-43), HLA-A3 (Invitrogen, Cat. 12-5754-42), HLA-B7 (Miltenyi, Cat. 130-120-234), o HLA-B8 (Miltenyi, Cat.

130-118-366) correspondiente a los genotipos de células HLA-A o HLA-B de donante (HLA- B*07:02 / B*08:01). Posteriormente, las células se lavaron para eliminar todo exceso de anticuerpos no unidos y se leyeron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter) y se analizaron utilizando el paquete de software FlowJo. Las células T se seleccionaron según el tamaño, la forma, la viabilidad y la expresión de HLA-B7, HLA-B8. Las **Tablas 13 y 14** y las **Figs. 3A-C y 3D-E** muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B después de la edición en el locus de HLA-B.

[000943] Tabla 13 - Porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B en 3 donantes en 100-mer más cuatro 91-mer

ID de guía	Donante 2		Donante 3		Donante 1	
	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO
G022008 (100mer)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
G022009 (100mer)	0.605	0.262	1.165	0.177	1.155	0.078
G022010 (100mer)	72.8	0.141	76.15	6.293	74.7	0.283
G022011 (100mer)	37.5	0.849	11.44	3.055	19.1	2.121
G022012 (100mer)	4.725	0.262	6.62	2.249	3.57	0.014
G022013 (100mer)	0.73	0.156	2.905	0.629	0.99	0.382
G022014 (100mer)	5.565	1.761	7.605	1.747	3.71	0.438
G022015 (100mer)	0.345	0.29	1.84	1.344	0.66	0.085
G022016 (100mer)	0.265	0.035	2.225	1.945	0.54	0.042
G022017 (100mer)	5.535	1.379	10.115	1.817	2.82	0.099
G022018 (100mer)	4.145	0.375	6.465	1.563	3.81	0.396
G022019 (100mer)	44.4	1.273	47.1	3.111	38.2	1.414
G022020 (100mer)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
G022021 (100mer)	0.71	0.127	2.375	0.488	1.31	0.834
G022022 (100mer)	14.35	1.768	20.55	4.596	9.715	0.969
G022023 (100mer)	2.96	2.729	6.675	4.985	0.465	0.078
G022024 (100mer)	3.615	0.163	7.515	0.955	3.425	0.742
G022025 (100mer)	14.95	1.061	20.65	5.162	15.45	0.212
G022026 (100mer)	2.965	0.29	3.31	0.509	0.775	0.262
G022027 (100mer)	36.75	2.333	8.2	2.008	25.05	2.333
G022028 (100mer)	8.4	1.344	14.4	3.394	7.72	0.396
G022029 (100mer)	5.92	0.212	10.35	0.354	5.27	0.467
G022030 (100mer)	6.795	1.365	10.095	1.846	6.33	0.311
G022031 (100mer)	43.1	1.697	43.9	0.283	21.1	2.121

ID de guía	Donante 2		Donante 3		Donante 1	
	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO
G022032 (100mer)	27	0.99	12.85	0.212	25.1	3.394
G022033 (100mer)	18.35	2.333	18.85	4.313	11.7	2.121
G022034 (100mer)	5.22	0.354	11.195	4.108	4.785	1.28
G022035 (100mer)	3.165	0.021	8.795	0.983	2.585	0.785
G022036 (100mer)	4.37	0.99	8.395	1.110	3.5	0.792
G022037 (100mer)	1.905	0.177	4.58	0.580	1.53	0.014
G022038 (100mer)	0.305	0.035	1.01	0.042	1.05	0.82
G022039 (100mer)	0.315	0.035	0.76	0.226	1.115	0.926
G022040 (100mer)	6.35	0.552	10.12	1.103	4.965	0.177
G022041 (100mer)	12.25	0.636	21.05	0.919	3.36	0.368
G022042 (100mer)	3.34	2.164	7.72	2.051	1.875	0.29
G022043 (100mer)	72.4	0.424	76	1.697	68.25	1.909
G022044 (100mer)	14.3	1.273	21.65	0.919	17.95	1.768
G022045 (100mer)	3.355	0.969	8.945	2.765	4.575	0.163
G022046 (100mer)	92.75	1.061	97.4	0.849	85.5	1.838
G022047 (100mer)	11.25	1.485	17.95	3.748	12.85	1.485
G022048 (100mer)	4.13	0.622	10.31	2.814	4.765	1.025
G022049 (100mer)	6.26	1.188	8.495	1.280	5.01	1.004
G022050 (100mer)	0.195	0.092	0.985	0.643	0.995	0.417
G022051 (100mer)	0.255	0.092	0.67	0.141	1.03	0.721
G022052 (100mer)	0.155	0.049	0.78	0.382	0.845	0.276
G022053 (100mer)	57.05	1.909	64.4	0.990	36.3	3.96
G022054 (100mer)	7.855	1.096	10.18	1.867	6.04	0.849
G022055 (100mer)	52.05	1.202	64.75	1.485	43.25	5.02
G027488 (91mer)	92.55	0.354	95.3	1.697	85.65	0.778
G027489 (91mer)	81.9	0.566	83.45	1.626	78.65	1.202
G027490 (91mer)	80.35	0.071	84.75	0.636	79.2	1.838
G027491 (91mer)	92	1.556	95.05	0.212	84.25	0.071
G000529 B2M	94.7	0.283	86.9	0	94.4	0.424
G028013 B2M	N/A	N/A	N/A	N/A	92.95	0.919
G018995 HLA-A	88.4	2.828	N/A	N/A	90.7	0
G012086 TRAC	97.5	0	92.4	0	90.4	0.283

[000944] Tabla 14 - Porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B en 2 donantes en formato de 91-mer

ID de guía	Donante 3		Donante 4	
	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO
G027488 (91mer)	72.4	3.536	72.85	1.909
G027488 (91mer)	77.35	0.495	77.85	0.778
G027491 (91mer)	73.35	2.475	76.15	4.172
G027973 (91mer)	78.6	2.687	88.1	3.111
G027974 (91mer)	72.2	1.414	87.55	4.596
G027975 (91mer)	74.2	2.687	69.95	1.202
G027976 (91mer)	76.05	2.192	81.4	0.424
G027977 (91mer)	12.65	15.203	1.415	0.898
G027978 (91mer)	67.65	1.344	63.2	3.96
G027979 (91mer)	6.46	2.093	5.725	0.007
G027980 (91mer)	8.945	0.856	5.51	1.471
G027981 (91mer)	41.9	8.202	30.95	3.889
G027982 (91mer)	2.28	0.566	0.875	0.134
G027983 (91mer)	23.05	0.495	22.6	4.525
G027984 (91mer)	82.85	1.485	76.95	4.313
G027985 (91mer)	91.5	0.99	88.45	7.566
G027986 (91mer)	48.2	2.404	48.9	0.283
G027987 (91mer)	77.3	1.131	78.05	0.636
G027988 (91mer)	81.2	1.414	81.3	1.556
G027989 (91mer)	79.65	3.748	76.3	4.243
G027990 (91mer)	87.75	1.061	88.1	0.283
G027991 (91mer)	80.45	4.313	83	2.546
G027992 (91mer)	33.75	24.961	9.25	1.768
G027993 (91mer)	75.85	1.202	76.5	1.273
G027994 (91mer)	90.05	0.354	93.45	1.768
G027995 (91mer)	17.4	14.001	16.3	3.677
G027996 (91mer)	63.75	0.636	62.05	0.778
G027997 (91mer)	43.7	4.101	39.8	2.121

ID de guía	Donante 3		Donante 4	
	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO	% medio HLA-B KO	SD % HLA-B KO
G027998 (91mer)	58.35	1.061	63.2	3.96
G027999 (91mer)	3.78	0.424	1.77	0.24
G028000 (91mer)	75.3	0	72.2	0.849
G028001 (91mer)	83.85	1.344	85.8	0.141
G028002 (91mer)	88.6	0.99	95.3	0.283
G028003 (91mer)	57.45	3.182	50.9	2.121
G028004 (91mer)	31.75	5.162	29.25	1.061
G028005 (91mer)	10.13	1.937	5.19	0.75
G028006 (91mer)	67.95	0.778	69.8	1.273
G028007 (91mer)	34.5	18.95	14.1	1.556
G028008 (91mer)	60.35	34.578	83.75	1.768
G028009 (91mer)	46.9	0.283	49.9	3.96
G028010 (91mer)	77.7	2.687	78.5	3.96
G028011 (91mer)	3.675	0.247	97.15	0.212
G000529 B2M	94.4	0.424	N/A	N/A
G028013 B2M	92.95	0.919	96.85	0.636
G018995 HLA-A	90.7	0	N/A	N/A
G012086 TRAC	90.4	0.283	N/A	N/A

[000945]

[000946] Ejemplo 6: Curvas de dosis-respuesta de LNP para las principales guías de escisión HLA-B Spy

[000947] 6.1 Preparación de células T

[000948] Un día después de la descongelación, se sembraron células T (Cellex, HLA-B*07:02/B*08:01) a una densidad de 0.5 x 10^6 células/ml en medio TCAM complementado con 2x citocinas: 200 U/mL de IL-2 (Peprotech, Cat. 200-02), 10 ng/mL de IL-7, y 10 ng/mL de IL-15. Las células T se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec). Se preparó medio TCAM que contenía 4x ApoE3 (10 ug/ml) y se llenó en un depósito para Hamilton. A la "Columna 1" de un bloque de dilución de pozo profundo compatible con Hamilton se le añadió por duplicado 4x de una solución madre de 1 ml (20 µg/ml) de cada HLA-B LNP en TCAM (para las guías G027488, G027489, G027490, G027491). según la disposición de la placa. La transfección se realizó en Hamilton diluyendo el stock de LNP y el

medio ApoE3 4 veces para generar el punto más alto en la curva de estándar (5 ug/mL de LNP), seguido de una dilución en serie 2 veces para obtener un DRC de 12 puntos. La concentración de ApoE3 se mantuvo constante en 2.5 µg/ml en cada pocillo. El volumen total de medio LNP + ApoE3 añadido a cada pocillo por Hamilton para obtener las concentraciones deseadas fue de 100 µL. La transfección de B2M LNP se realizó manualmente sin Hamilton, añadiendo B2M LNP a las células en una concentración de 2.5 ug/ml y ApoE3 en una concentración de 2.5 ug/ml en TCAM. Cabe señalar que, dado que las células se sembraron con 2x citocinas, los medios que contenían LNP y ApoE3 estaban libres de citocinas para dar como resultado una concentración final 1x de citocinas en las células (100 U/ml de IL-2 (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de IL-7 y 5 ng/mL de IL-15). Las placas se transfirieron a una incubadora a 37 ºC. Las placas celulares se dividieron cada 2-3 días y cada placa replicada (así como la placa original) se complementó con TCAM complementado con citocinas.
9 días después de la transfección con LNP, las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 500xg, se aspiró el medio y se tiñeron las células para la lectura por citometría de flujo.

[000949] 6.2 Citometría de flujo

[000950] La citometría de flujo se realizó como en el Ejemplo 5.2.Las **Tablas 15** y **16** y las **Figuras 4A** y **4B** muestran el porcentaje de inactivación génica en cada dosis de LNP.

[000951] Tabla 15

Guía	**G027488**			**G027489**			**G027490**		
sgARN (µg/mL)	**% medio HLA-B*07:02 KO**	**SD % HLA-B*07:02 KO**	**N**	**% medio HLA-B*07:02 KO**	**SD % HLA-B*07:02 KO**	**N**	**% medio HLA-B*07:02 KO**	**SD % HLA-B*07:02 KO**	**N**
5	81.20	1.27	2	85.25	1.63	2	64.65	1.06	2
2.5	83.80	2.12	2	88.30	1.41	2	63.50	2.40	2
1.25	88.25	0.21	2	87.20	1.70	2	65.35	1.48	2
0.625	89.65	0.92	2	87.05	0.49	2	64.65	3.89	2
0.313	77.35	0.64	2	86.15	0.35	2	66.15	3.32	2
0.156	14.25	0.78	2	70.05	1.91	2	62.70	1.41	2
0.078	1.13	0.37	2	32.60	0.42	2	36.60	4.95	2
0.039	0.53	0.44	2	5.92	0.22	2	8.01	3.52	2
0.02	0.22	0.21	2	1.02	0.01	2	1.90	0.07	2
0.01	0.62	0.16	2	0.33	0.04	2	0.40	0.11	2
0.005	0.38	0.06	2	0.31	0.00	2	0.29	0.18	2

0.002	0.28	0.10	2	0.12	0.00	2	0.13	0.01	2

Guía	**G027491**			**G000529 B2M**		
sgARN (µg/mL)	**% medio HLA-B*07:02 KO**	**SD % HLA-B*07:02 KO**	**N**	**% medio HLA-B*07:02 KO**	**SD % HLA-B*07:02 KO**	**N**
5	76.25	2.47	2			
2.5	79.80	0.14	2			
1.25	87.00	0.71	2	93.5		1
0.625	86.95	0.92	2			
0.313	54.70	3.54	2			
0.156	4.28	0.53	2			
0.078	0.33	0.01	2			
0.039	0.14	0.01	2			
0.02	0.13	0.00	2			
0.01	0.13	0.03	2			
0.005	0.10	0.00	2			
0.002	0.22	0.11	2			

[000952] Tabla 16

Guía	**G027488**			**G027489**			**G027490**		
sgARN (µg/mL)	**% medio HLA-B*08:01 KO**	**SD %HLA-B*08:01 KO**	**N**	**% medio HLA-B*08:01 KO**	**SD %HLA-B*08:01 KO**	**N**	**% medio HLA-B*08:01 KO**	**SD %HLA-B*08:01 KO**	**N**
5	78.45	2.05	2	85.20	0.14	2	74.05	2.19	2
2.5	82.20	1.27	2	83.80	0.14	2	72.75	0.49	2
1.25	86.25	0.07	2	84.10	0.28	2	73.35	1.91	2
0.625	89.00	0.71	2	84.45	0.78	2	75.60	2.12	2
0.313	84.05	1.63	2	84.75	0.92	2	75.20	1.27	2
0.156	25.45	3.89	2	71.80	2.40	2	71.60	1.41	2
0.078	1.64	0.35	2	44.30	3.39	2	59.25	1.91	2
0.039	0.61	0.22	2	10.30	1.00	2	21.55	0.21	2
0.02	0.47	0.18	2	1.88	0.23	2	4.84	0.59	2
0.01	0.48	0.20	2	0.90	0.02	2	1.98	0.35	2
0.005	0.61	0.11	2	0.81	0.04	2	1.02	0.22	2

0.002	0.76	0.11	2	1.37	0.65	2	1.36	0.76	2
Guía	**G027491**			**G000529 B2M**					
sgARN (µg/mL)	**% medio HLA-B*08:01 KO**	**SD %HLA-B*08:01 KO**	**N**	**% medio HLA-B*08:01 KO**	**SD %HLA-B*08:01 KO**	**N**			
5	71.25	0.49	2						
2.5	79.45	0.21	2						
1.25	81.10	4.24	2	96.6		1			
0.625	84.00	1.84	2						
0.313	66.45	1.06	2						
0.156	10.75	0.64	2						
0.078	1.24	0.27	2						
0.039	0.73	0.08	2						
0.02	1.09	0.52	2						
0.01	0.95	0.23	2						
0.005	0.78	0.25	2						
0.002	0.72	0.13	2						

[000953]

Ejemplo 7: Cribado de guías de HLA-B con Nme2 BC22n y cleavasa Nme2

[000954] Se cribaron 57 sgARN dirigidos a HLA-B a una concentración fija de 100 µM. Los sgARN dirigidos a TRAC y B2M se utilizaron como controles. Las guías se electroporaron con mARN que codifica UGI (3490 ng/mL) (SEQ ID NO: 821), así como con mARN que codifica Nme2 BC22n (1709 ng/mL) (SEQ ID NO: 822), un mARN que codifica cleavasa Nme2 (1660 ng/mL) (SEQ ID NO: 825), o un mARN que codifica cleavasa Spy (2230 ng/mL) (SEQ ID NO: 827).

7.1 Preparación de células T

[000955] La aféresis de donante humano sano se obtuvo comercialmente (Hemacare), y las células se lavaron y resuspendieron en amortiguador CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec Cat. 130-070-525) y se procesaron en un dispositivo MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Las células T se aislaron mediante selección positiva utilizando un kit MicroBead CD4/CD8 Straight de Leukopak®, humano (Miltenyi Biotec Cat. 130-122-352). Las células T se dividieron en alícuotas y se crioconservaron para uso futuro en Cryostor® CS10 (StemCell Technologies Cat. 07930).Tras la descongelación, las células T se sembraron en placas a una densidad de 1.0 x 10^6 células/ml en medio de crecimiento de células T (TCGM) compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM y T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher Cat. A1048501) que contenía 5 % de suero AB humano (GeminiBio, Cat. 100-512), 1X penicilina-estreptomicina, 1X Glutamax, 10 mM HEPES, 1X citoquinas (200 U/mL de interleucina 2

humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15)). Las células T se dejaron reposar en el medio de crecimiento de células T durante 24 horas, momento en el que se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec, Cat. 130-111-160).Las células T se activaron 48 horas antes de la electroporación.

7.2 Edición de células T con electroporación de ARN

[000956] Las células T se editaron en el locus HLA-B con Cas9 (SEQ ID NO: 827), mARN que codifica Nme BC22n (SEQ ID NO: 822) y UGI (SEQ ID NO: 821) para evaluar la eficacia de edición de sgARN y la correspondiente pérdida de expresión de HLA-B7.

[000957] Se preparó una solución que contenía mARN que codifica BC22n (SEQ ID: 822) y UGI (SEQ ID NO: 821) en amortiguador de electroporación P3 (Catálogo Lonza # V4SP-3960). 100 µM de sgARN dirigidos a HLA-B incluidos en la **Tabla 17** se retiraron de sus placas de almacenamiento y se desnaturalizaron durante 2 minutos a 95 °C y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Cuarenta y ocho horas después de la activación, se recolectaron células T, se centrifugaron a 500g durante 5 minutos y se resuspendieron a una concentración de 12.5 x 10^6 células T/ml en amortiguador de electroporación P3 (Catálogo Lonza # V4SP-3960). Para cada pocillo a electroporar, se mezclaron 1 x 10^5 células T con 20 ng/µL de BC22n mARN, 20 ng/µL de UGI mARN y 20 pmoles de sgARN en un volumen final de 20 µL de amortiguador de electroporación P3. Esta mezcla se transfirió por duplicado a una placa Nucleofector™ de 96 pocillos (fabricante, catálogo #) y se electroporó utilizando el código de pulso del fabricante. Las células T electroporadas se dejaron reposar inmediatamente en 80 µL de medio de crecimiento de células T CTS Optimizer (fabricante, catálogo #) sin citocinas durante 15 minutos. Después del reposo, las células T se transfirieron a placas de 96 pocillos de fondo plano (fabricante, catálogo #) que contenían 80 µl de medio de crecimiento de células T CTS Optimizer (fabricante, catálogo #) complementado con 2X citocinas (200 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/ml de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07) y 5 ng/ml de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15) por pocillo. Las placas se incubaron a 37ºC durante 10 días.

[000958] El día 7 después de la electroporación, se recolectaron células para análisis por citometría de flujo. El análisis NGS de las células fue realizado por una instalación de terceros utilizando métodos estándar.

[1] 7.3 Citometría de flujo

[000959] Las células T se fenotiparon mediante citometría de flujo para determinar la expresión de la proteína HLA-B7. Brevemente, las células T se incubaron durante 30 min a 4 °C con una mezcla de

anticuerpos contra CD3 (BioLegend, Cat. núm. 316314), CD4 (BioLegend, Cat. núm. 317434), CD8 (BioLegend, Cat. núm. 301046), Viakrome (Immunotech, Cat. núm. C36628), HLA B7 (Milteny Biotech, Cat. núm. 130-120-234) diluido a 1:200 en amortiguador de tinción celular. Posteriormente, las células se lavaron y resuspendieron en 100 µl de amortiguador de tinción celular. Posteriormente, las células se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter) y se analizaron utilizando el paquete de software FlowJo. Las células T se seleccionaron según el tamaño, la forma, la viabilidad y la expresión CD8, CD3 y HLA-B7. La **Tabla 17** y la **Fig. 5A** muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B7 después de la edición en el locus de HLA-B.

[000960] **Tabla 17 - % medio de células T HLA$^-$ B7- después de la edición en el locus HLA-B.**

ID de guía	%HLA-B7 -ve			ID de guía	%HLA-B7 -ve		
	Media	SD	N		Media	SD	N
G018995 HLA-A	0.27	0.170	2	G028828	2.13	0.834	2
G021469 TRAC	0.08	0.000	2	G028829	3.375	0.940	2
G021481 TRAC	1.38	1.796	2	G028830	0.32	0.297	2
G028789	49.05	1.202	2	G028831	32.05	0.636	2
G028790	1.295	0.672	2	G028832	74.9	9.334	2
G028791	11.075	1.591	2	G028833	7.215	5.353	2
G028792	0.36	0.085	2	G028834	0.27	0.198	2
G028793	0.31	0.297	2	G028835	0.185	0.078	2
G028794	4.295	0.530	2	G028836	0.415	0.120	2
G028795	71.3	6.505	2	G028837	0.29	0.099	2
G028796	16.425	10.713	2	G028838	0.45	0.042	2
G028797	0.51	0.113	2	G028839	6.69	0.990	2
G028798	0.08	0.057	2	G028840	2.1	0.594	2
G028799	1.795	0.035	2	G028841	0.135	0.106	2
G028800	0.12	0.071	2	G028842	0.06	0.042	2
G028801	0.335	0.148	2	G028843	0.185	0.035	2
G028802	24.45	2.899	2	G028931	0.065	0.035	2
G028803	42.25	3.465	2	G028932	0.12	0.028	2
G028804	7.695	2.397	2				

G028805	9.915	0.686	2
G028806	18.15	0.495	2
G028807	4.615	0.742	2
G028808	0.37	0.240	2
G028809	0.03	0.000	2
G028810	0.055	0.035	2
G028811	0.24	0.156	2
G028812	0.035	0.035	2
G028813	1.625	0.134	2
G028814	3.495	0.672	2
G028815	12.2	0.849	2
G028816	13.5	0.424	2
G028817	1.52	0.778	2
G028818	0.92	1.273	2
G028819	0.1	0.014	2
G028820	0.365	0.346	2
G028821	0.085	0.007	2
G028822	0.185	0.035	2
G028823	1.49	0.071	2
G028824	0.215	0.247	2
G028825	1.585	0.205	2
G028826	0.825	0.035	2
G028827	0.605	0.375	2

[000961]

[000962] 7.4 Cribado de cleavasa Nme2

[000963] Se analizaron 55 sgARN dirigidos a HLA-B a una concentración fija de 100 µM. Se utilizaron como controles tres sgARN dirigidos a TRAC y un sgARN dirigido a B2M. Los donantes tenían un fenotipo HLA-B de B*07:02/B*08:01. El porcentaje de células T negativas para HLA-B7 o HLA-B8 se determinó mediante citometría de flujo después de la edición en el locus *HLA-B* mediante administración de HTP-LNP y cada guía de prueba.

[000964] Se transfectaron células T con HTP-LNP y se realizó citometría de flujo como en el Ejemplo 5.La **Tabla 18** y las Figuras **5B** y **5C** muestran el porcentaje medio de inactivación génica para HLA*B07:02 o HLAB*08:01.

[000965] Tabla 18 - Porcentaje medio de inactivación génica de HLA-B*07:02 o HLA-B*08:01 después de la edición en el locus HLA-B

ID de guía	**% HLA-B*07:02 KO**	**% HLA-B*08:01 KO**
	Media	**Media**
G000529 B2M	93.25	92.95
G028789	55.5	49.8
G028790	1.08	0.68
G028791	8.05	7.22
G028792	1.73	1.39
G028793	0.65	0.26
G028794	10.8	11.6
G028795	7.24	5.67
G028796	3.45	2.88
G028797	0.43	0.16
G028798	1.69	0.22
G028799	1.05	1.05
G028800	0.67	0.44
G028801	1.21	0.48
G028802	5.09	9.4
G028803	3.36	3.46
G028804	0.44	0.13
G028805	95.6	92.2
G028806	35.7	33.6
G028807	0.49	0.34
G028808	0.79	0.17
G028809	0.88	0.47
G028810	0.42	0.83
G028811	0.14	0.15
G028812	0.38	0.17
G028813	42.4	33.2
G028814	34.3	35.3
G028815	73.7	48.4
G028816	49.4	35.7

ID de guía	% HLA-B*07:02 KO	% HLA-B*08:01 KO
	Media	Media
G028817	0.64	0.39
G028818	0.46	0.32
G028819	1.81	2.14
G028820	2.45	3.88
G028821	14.9	16.5
G028822	3.47	1.71
G028823	0.31	0.22
G028824	2.77	2.47
G028825	58.3	35.8
G028826	92.1	57.2
G028827	0.28	0.37
G028828	0.89	1.01
G028829	15.5	13.9
G028830	6.77	0.15
G028831	21.9	24.6
G028832	34.9	34.1
G028833	0.76	0.48
G028834	0.21	0.3
G028835	0.75	0.72
G028836	0.5	0.49
G028837	1.03	0.36
G028838	0.82	0.21
G028839	4.75	4.34
G028840	0.68	0.21
G028841	1.28	0.36
G028842	1.31	0.19
G028843	1.25	0.43
G021469 TRAC	0.42	0.63
G021475 TRAC	0.83	0.14
G021481 TRAC	0.19	0.12

[000966]

[000967] Ejemplo 8: Curvas de dosis-respuesta (DRC) de LNP para las principales guías de Nme2 de HLA-A y HLA-B

[000968] Se realizó una DRC para los sgARN de HLA-A y HLA-B principales junto con Nme2 BC22 para determinar la mejor guía para inactivar los genes HLA. Los sgARN se titularon en DRC de 8 puntos junto con una concentración fija de un mARN que codifica UGI (SEQ ID NO: 821) (3490 ng/µL) y un mARN que codifica el editor de bases Nme2 BC22n (SEQ ID NO: 822) (1709 ng/µL) o un mARN que codifica una Spy-cleavasa (SEQ ID NO: 827) (2230 ng/µl) en células T usando electroporación. Las células T después se analizaron mediante citometría de flujo para determinar las eficiencias de edición. Se prepararon células T como se describe en el Ejemplo 1.

[000969] 8.1 Electroporación de mARN

[000970] Se prepararon soluciones que contenían mARN que codifica BC22n (SEQ ID NO: 822) y UGI (SEQ ID NO: 821) en amortiguador P3. 100 µM de sgARN dirigidos a HLA-B se retiraron de sus placas de almacenamiento y se desnaturalizaron durante 2 minutos a 95 °C y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Cuarenta y ocho horas después de la activación, se recolectaron células T, se centrifugaron y se resuspendieron a una concentración de 12.5 x 10^6 células T/ml en amortiguador de electroporación P3 (Catálogo Lonza # V4SP-3960). Cada sgARN se diluyó en serie en una proporción de 1:2 en amortiguador de electroporación P3 a partir de 5 µM en una placa de PCR de 96 pocillos por duplicado como se describe en la **Tabla 19**. Después de la dilución, se mezclaron 1 x 10^5 células T, 20 ng/µL de BC22n mARN y 20 ng/µL de UGI mARN con una placa de sgARN para obtener el volumen final de 20 µL de amortiguador de electroporación P3. La mezcla se transfirió a dos placas Nucleofector™ de 96 pocillos. Las células se electroporaron por duplicado usando transbordador de Lonza 96w usando el código de pulso del fabricante. Inmediatamente después de la electroporación, las células se recuperaron en 80 µL de TCGM sin citocinas a 37°Cdurante 15 minutos. Posteriormente, las células T electroporadas se cultivaron en TCGM complementado además con 2X citocinas (200 U/ml de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/ml de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07) y 5 ng/ml de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15) por pocillo. Las placas se incubaron a 37ºC durante 10 días. El día 7 después de la edición, se recolectaron células T editadas para análisis por citometría de flujo.

[000971] 8.2 Citometría de flujo

[000972] El día 10, las células se transfirieron a placas con fondo en U, se centrifugaron y se resuspendieron en una mezcla maestra que contenía anticuerpos para PerCP/Cy5.5 CD3 (BioLegend, Cat. 317434), BV421 CD4 (BioLegend, Cat. 317434), BV785 CD8 (BioLegend, Cat. 301046), HLA A2

(BioLegend Inc., Cat. 343306), HLA B7 (Miltenyi Biotec Inc., Cat. 130-120-234) en una dilución 1:200 y Viakrome (Immunotech, Cat. C36628) en concentración final de 1:100 en amortiguador FACs y luego se incuba a 4°C durante 30 minutos. Después de la incubación, las células se lavaron y resuspendieron en 100 µL de amortiguador FACs (PBS + 2% FBS + 2 mM EDTA) y se procesaron mediante citometría de flujo usando un Beckman Coulter CytoflexS, y se analizaron usando el paquete de software FlowJo. Las **Tablas 19 y 20** y las **Figs. 6 y 7** muestran el porcentaje de edición en cada dosis de sgARN.

[000973] Tabla 19- Curva dosis respuesta para el porcentaje de HLA-A2$^-$ de células CD8$^+$ con varias dosis de sgARN.

Guía	**G028907**			**G028913**			**G028840**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**
5	98.65	0.07	2	97.20	0.42	2	98.00	0.14	2
2.5	98.25	0.21	2	96.15	0.07	2	97.30	0.28	2
1.25	97.40	0.14	2	93.30	0.00	2	94.35	0.92	2
0.625	95.70	0.42	2	90.85	0.92	2	90.00	0.99	2
0.313	92.40	0.00	2	85.55	1.77	2	78.85	0.92	2
0.078	80.20	3.25	2	68.25	3.75	2	55.95	0.35	2
0	54.45	2.05	2	42.70	1.13	2	31.45	0.64	2
EC50	0.07038			0.08998			0.1289		
Guía	**G028922**			**G028918**			**G028865**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**
5	98.65	0.21	2	92.15	0.07	2	90.95	1.06	2
2.5	95.00	0.99	2	89.45	1.20	2	90.20	1.27	2
1.25	74.90	2.12	2	87.25	1.06	2	87.20	0.42	2
0.625	54.20	0.42	2	83.40	0.71	2	81.35	1.34	2
0.313	36.80	0.85	2	72.05	0.64	2	75.45	1.06	2
0.078	18.60	0.42	2	48.80	0.85	2	55.60	2.26	2
0	8.73	0.02	2	24.65	1.20	2	34.30	1.56	2
EC50	0.6028			0.1429			0.09631		
Guía	**G028832**			**G028795**			**G028869**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**
5	1.45	0.13	2	5.74	0.32	2	70.55	0.49	2

2.5	0.71	0.03	2	2.99	0.76	2	61.75	0.92	2
1.25	0.37	0.04	2	1.65	0.10	2	43.75	1.91	2
0.625	0.33	0.04	2	0.96	0.03	2	25.45	0.92	2
0.313	0.49	0.15	2	0.82	0.08	2	14.55	0.92	2
0.078	0.29	0.08	2	0.39	0.01	2	6.20	0.33	2
0	0.40	0.13	2	0.35	0.10	2	3.19	0.40	2
EC50	2.654			15.82			0.9213		
Guía	**G000529 B2M**			**G018995 Spy Cas**			**G022020 Spy Cas**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**
5	96.15	0.07	2	98.20	0.42	2	6.11	1.70	2
2.5	94.85	0.49	2	97.80	0.00	2	6.39	3.83	2
1.25	93.45	1.20	2	97.60	1.13	2	3.52	0.04	2
0.625	90.55	0.07	2	96.10	0.42	2	2.04	0.66	2
0.313	83.50	3.39	2	91.50	1.84	2	1.12	0.07	2
0.078	57.60	4.67	2	75.10	0.00	2	0.69	0.16	2
0	25.25	1.48	2	41.20	0.85	2	3.00	2.61	2
EC50	0.1087			0.09102			1.286		

[000974] Tabla 20- Curva dosis respuesta para el porcentaje de HLA-B7⁻ de células CD8⁺ con varias dosis de sgARN

Guía	**G028907**			**G028913**			**G028840**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**
5	85.15	0.35	2	16.35	0.21	2	14.20	1.84	2
2.5	76.45	0.49	2	10.00	1.41	2	7.65	0.90	2
1.25	59.25	0.64	2	4.87	0.23	2	3.69	1.02	2
0.625	37.50	2.26	2	2.62	0.04	2	2.11	0.56	2
0.313	22.65	0.92	2	1.27	0.25	2	1.34	0.11	2
0.078	12.15	1.63	2	0.79	0.12	2	0.82	0.06	2
0	5.44	0.15	2	0.43	0.08	2	0.64	0.08	2
EC50	0.8643			4.531			24.96		
Guía	**G028922**			**G028918**			**G028865**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**	**% medio de células CD8⁺**	**SD %células CD8⁺**	**N**

5	39.00	0.28	2	0.63	0.01	2	0.52	0.06	2
2.5	21.65	1.20	2	0.49	0.33	2	0.41	0.12	2
1.25	9.60	0.13	2	0.47	0.03	2	0.20	0.14	2
0.625	4.81	0.13	2	0.19	0.00	2	0.20	0.01	2
0.313	3.08	0.62	2	0.21	0.16	2	0.20	0.09	2
0.078	1.42	0.00	2	0.31	0.23	2	0.13	0.03	2
0	1.42	1.19	2	0.21	0.13	2	0.09	0.08	2
EC50	5.494			1.217			0.03500		
Guía	**G028832**			**G028795**			**G028869**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**
5	87.05	1.77	2	91.75	1.34	2	80.80	1.70	2
2.5	85.20	5.09	2	84.50	3.82	2	66.70	2.40	2
1.25	82.60	1.84	2	74.40	1.27	2	45.70	2.55	2
0.625	78.85	3.04	2	49.90	0.85	2	24.75	3.32	2
0.313	73.50	0.42	2	31.05	2.19	2	15.30	0.85	2
0.078	55.05	2.47	2	17.60	1.56	2	7.17	0.26	2
0	34.85	1.63	2	7.86	0.65	2	3.25	0.13	2
EC50	0.1029			0.5729			1.205		
Guía	**G000529 B2M**			**G018995 Spy Cas**			**G022020 Spy Cas**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**
5	96.15	0.07	2	1.74	0.25	2	92.70	1.70	2
2.5	94.50	0.57	2	1.55	0.08	2	82.25	7.71	2
1.25	93.20	0.99	2	1.94	0.28	2	67.45	7.42	2
0.625	89.95	0.07	2	2.06	0.73	2	35.55	0.49	2
0.313	82.85	3.46	2	1.82	0.36	2	15.90	1.41	2
0.078	57.15	4.45	2	1.52	0.35	2	6.70	0.18	2
0	24.80	1.41	2	1.12	0.01	2	4.84	1.07	2
EC50	0.1091			0.1053			0.8285		

Ejemplo 9. HLA-B KO en células madre pluripotentes inducidas (iPSC)

[000975] Las células madre pluripotentes inducidas se editaron utilizando la guía HLA-B G022020 en un único experimento KO. Además, las iPSC se editaron utilizando la guía HLA-B G022020, la guía HLA-A 018995 y la guía CIITA G013675 (secuencia de direccionamiento CCCCCGGACGGUUCAAGCAA; SEQ ID NO: 3110) en un experimento de triple KO. Los resultados se

muestran a continuación en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Eficiencia de edición en iPSC utilizando ARN guía de direccionamiento de HLA-B

ddPCR		Citometría de flujo	
Eficiencia	HLA-B	Eficiencia	HLA-B
KO simple	77%	KO simple	83%
KO triple	79%	KO triple	71%

Ejemplo 10: Cribado de guías de HLA-B con Nme2 BC22n

[000976] Se cribaron 28 sgARN dirigidos a HLA-B a una concentración fija de 3 µg/mL. Como control se utilizó sgARN (G028907) dirigido a HLA-B, previamente analizado. Las guías, el mARN que codifica UGI (0.5 µg/mL) (SEQ ID NO: 821) y el mARN que codifica Nme2 BC22n (1 µg/mL) (SEQ ID NO: 828) se administraron individualmente usando LNP en paralelo.

10.1 Preparación de células T

[000977] La aféresis de donante humano sano se obtuvo comercialmente (Hemacare), y las células se lavaron y resuspendieron en amortiguador CliniMACS® PBS/EDTA (Miltenyi Biotec Cat. 130-070-525) y se procesaron en un dispositivo MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus (Miltenyi Biotec). Las células T se aislaron mediante selección positiva utilizando un kit MicroBead CD4/CD8 Straight de Leukopak®, humano (Miltenyi Biotec Cat. 130-122-352). Las células T se dividieron en alícuotas y se crioconservaron para uso futuro en Cryostor® CS10 (StemCell Technologies Cat. 07930). Después de la descongelación, las células T se sembraron a una densidad de 1.0 x 10^6 células/mL en un medio de crecimiento para células T (TCGM) compuesto de CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM y T Cell Expansion Supplement (ThermoFisher, Cat. A1048501) que contenía 5% de suero AB humano (GeminiBio, Cat. 100-512), 1X Penicilina-Estreptomicina, 1X Glutamax, 10 mM HEPES, 1X citocinas (200 U/mL interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15)). Las células T se dejaron reposar en el medio de crecimiento de células T durante 24 horas, momento en el que se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec, Cat. 130-111-160).Las células T se activaron 48 horas antes del tratamiento de LNP.

10.2 Edición de células T con HTP LNP

[000978] Las células T se editaron en el locus HLA-B con mARN que codifica Nme2 BC22n (SEQ ID NO: 828) y UGI (SEQ ID NO: 821) para evaluar la eficacia de edición de sgARN y la pérdida correspondiente de la expresión de HLA-B7 y HLA-B8.

[000979] Cuarenta y ocho horas después de la activación, se recolectaron células T, se

centrifugaron a 500 g durante 5 minutos y se resuspendieron a una concentración de 1 x 10^6 células T/ml en medio de crecimiento para células T y se sembraron en placas de 96 pocillos en consecuencia. Para cada pocillo a tratar con LNP, se mezclaron 0.5 x 10^5 de células T en una proporción de 2:1 con LNP que contenía 4 µg/mL de mARN de Nme2 BC22n y LNP que contenía 2 µg/mL de mARN de UGI y 2:1 con LNP que contiene 12 µg/ml de sgARN de HLA-B en un volumen final de 100 µl de medio de crecimiento de células T. Las placas se incubaron a 37 °C durante 10 días. El día 10 después de la descongelación, las células T se recolectaron para análisis por citometría de flujo.

[000980]

[000981] 10.3 **Citometría de flujo**

[000982] Las células T se fenotiparon mediante citometría de flujo para determinar la expresión de la proteína HLA-B7 y HLA-B8. Brevemente, las células T se incubaron durante 30 minutos a 4 °C con una mezcla de anticuerpos contra CD3 (BioLegend, Cat. núm. 317334), CD4 (BioLegend, Cat. núm. 300536), CD8 (BioLegend, Cat. núm. 344740), Viakrome (Immunotech, Cat. núm. C36628), HLA-B7 (Milteny Biotech, Cat. núm. 130-120-234), HLA-B8 (Miltenyi Biotec, Cat. núm. 130-118-366), HLA-A2 (eBioscience, Cat. núm. 17-9876-42), HLA-A3 (eBioscience, Cat. núm. 12-5754-42). HLA-E (BioLegend, Cat. núm. 342612), y HLA-C (BD Pharmingen Cat. núm. 566372), diluida a 1:100 en amortiguador de tinción celular. Posteriormente, las células se lavaron y resuspendieron en 100 µl de amortiguador de tinción celular. Posteriormente, las células se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter) y se analizaron utilizando el paquete de software FlowJo. Las células T se seleccionaron según el tamaño, la forma, la viabilidad, la retención de CD8, CD3 y HLA-E, retención de HLA-C y expresión de HLA-B7 y HLA-B8. La **Tabla 22** y la **Fig. 8A** muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B7 después de la edición en el locus de HLA-B. La **Tabla 23** y la **Fig. 8B** muestran el porcentaje medio de células negativas para HLA-B8 después de la edición en el locus de HLA-B.

[000983] **Tabla 22 - % medio de células T HLA-B7$^-$ después de la edición en el locus HLA-B**

ID de guía	**%HLA-B7 -ve**		
	Media	**SD**	**N**
G032787	27.46	0.226274	2
G032788	49.24	4.723473	2
G032789	14.4	3.323402	2
G032790	2.48	0.650538	2
G032791	0.035	0.007071	2
G032792	76.87	5.996266	2
G032793	74.19	7.113494	2

ID de guía	%HLA-B7 -ve		
	Media	SD	N
G032794	88.33	3.422397	2
G032795	93.61	1.668772	2
G032796	2.365	0.869741	2
G028919	0.165	0.176777	2
G032797	0.125	0.021213	2
G032798	81.355	0.304056	2
G032799	4.075	0.374767	2
G032800	28.985	0.049497	2
G032801	16.63	0.296985	2
G032802	20.805	1.152584	2
G032803	1.035	0.049497	2
G032804	4.1	0.19799	2
G032805	9.765	0.304056	2
G032806	85.975	0.374767	2
G032807	38.13	0.042426	2
G032808	8.245	0.657609	2
G032809	34.675	2.750645	2
G032810	2.105	0.162635	2
G032811	47.61	0.268701	2
G032812	2.72	0.113137	2
G032813	3.965	0.120208	2

[000984]

[000985] **Tabla 23 - % medio de células T HLA-B8$^-$ después de la edición en el locus HLA-B**

ID de guía	%HLA-B8 -ve		
	Media	SD	N
G032787	4.215	0.799031	2
G032788	56.06	2.91328	2
G032789	31.46	3.563818	2
G032790	21.9	3.436539	2
G032791	0.7	0.056569	2
G032792	94.43	1.810193	2

ID de guía	%HLA-B8 -ve		
	Media	SD	N
G032793	92.05	3.719382	2
G032794	97.135	1.265721	2
G032795	98.2	1.117229	2
G032796	18.15	2.672864	2
G028919	1.64	0.141421	2
G032797	0.28	0.014142	2
G032798	88.635	0.431335	2
G032799	25.84	0.650538	2
G032800	51.57	0.070711	2
G032801	38.985	1.491995	2
G032802	44.305	0.544472	2
G032803	9.38	0.353553	2
G032804	19.48	0.551543	2
G032805	41.23	0.296985	2
G032806	91.28	0.46669	2
G032807	69.295	0.021213	2
G032808	37.38	0.876812	2
G032809	67.05	1.484924	2
G032810	46.075	0.275772	2
G032811	1.9	0.084853	2
G032812	16.26	0.509117	2
G032813	22.035	0.049497	2

[000986] Ejemplo 11: Ensayos de destrucción funcional de células NK

[000987] Las células T editadas en varias combinaciones para alterar CIITA, HLA-A, HLA-B, o B2M se analizaron para determinar su capacidad para resistir la destrucción mediada por linfocitos citolíticos naturales (NK).

[000988] 11.1. Células T modificadas genéticamente y purificación

[000989] Tras la descongelación, se sembraron células Pan CD3+ T (StemCell, HLA-A*02:01:01; B*08:01:01; C*07:01:01) a una densidad de 0.5 x 10^6 células/ml en medio TCAM de células T compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene 2.5 % (v/v) de suero AB

humano, 1 % (v/v) de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061) y amortiguador HEPES 1 M al 1 % (v/v) (Gibco, Cat. 15630080), 1 % de penicilina-estreptomicina, y complementado con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng /mL de interleucina 7 humana (Peprotech, Cat. 200-07) y 5 ng/mL de interleucina 15 humana (Peprotech, Cat. 200-15).

[000990] El día 1 (un día después de la descongelación), las células T se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec). Como se describe en la **Tabla 24**, las células T se editaron para alterar el gen HLA-A, HLA-B o B2M. Las composiciones LNP que contienen Spy Cas9 mARN y un sgARN G000529 dirigido a B2M, sgARN G018995 dirigido a HLA-A o sgARN G027488, G027490, G027994, G028001 y G028002 dirigidos a HLA-B se formularon como se describe en el **Ejemplo 1**. Las composiciones LNP se incubaron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente complementadas con 5 µg/ml de ApoE3 humana recombinante (Peprotech, Cat. 350-02) durante 15 minutos a 37 °C. Se añadió un volumen igual de mezcla de LNP a un millón de células T activadas para obtener una concentración final de 2.5 µg de LNP total/ml para B2M LNP; 1.25 µg de LNP total/ml para los HLA-B LNP y 0.625 µg de LNP total/ml para HLA-A LNP.

[000991] Tabla 24 – Orden de edición secuencial y transducción viral

Condición	**Día 1**	**Día 2**
Sin editar		
B2M KO	B2M LNP	
HLA-A KO	HLA-A LNP	
HLA-B KO (G027488)	HLA-B LNP	
HLA-B KO (G027490)	HLA-B LNP	
HLA-B KO (G027994)	HLA-B LNP	
HLA-B KO (G028001)	HLA-B LNP	
HLA-B KO (G028002)	HLA-B LNP	
HLA-A + HLA-B KO (G027488)	HLA-A LNP	HLA-B LNP
HLA-A + HLA-B KO (G027490)	HLA-A LNP	HLA-B LNP

Condición	Día 1	Día 2
HLA-A + HLA-B KO (G027994)	HLA-A LNP	HLA-B LNP
HLA-A + HLA-B KO (G028001)	HLA-A LNP	HLA-B LNP
HLA-A + HLA-B KO (G028002)	HLA-A LNP	HLA-B LNP

[000992] Un día después de la activación (es decir, Día 2), se editaron células T adicionales con composiciones LNP para alterar el gen HLA-B (consulte la **Tabla 24**, columna del Día 2). Esto se realizó para la edición de HLA-B utilizando composiciones LNP que contienen Spy Cas9 mARN y sgARN G027488, G027490, G027994, G028001 y G028002 dirigidos a HLA-B. Las composiciones LNP se incubaron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente complementadas con 25 µg/ml de ApoE3 humana recombinante (Peprotech, Cat. 350-02) durante 15 minutos a 37 °C. Se añadió un volumen igual a 1/10 del volumen de las células a cada pocillo que contenía aproximadamente 1 millón de células para obtener una concentración final de 1.25 µg de LNP total/ml para cada uno de los HLA-B LNP.

[000993] Dos días después de la activación (es decir, Día 3), todas las células se transfirieron a una placa GREX (Wilson Wolf, Cat. 80240M) para la expansión con medio TCEM compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene 5 % (v/v) de CTS™ Immune Cell SR (Gibco, Cat. A2596101), 1 % (v/v) de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061), amortiguador HEPES 1 M al 1 % (v/v) (Gibco, Cat. 15630080), 1 % de penicilina-estreptomicina, y complementado con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng /mL de interleucina 7 humana (Peprotech, Cat. 200-07) y 5 ng/mL de interleucina 15 humana (Peprotech, Cat. 200-15). La mitad del medio de los pocillos GREX se reemplazó con TCEM nuevo complementado con citocinas los Días 5, 7 y 9.

[000994] Cinco días después de la activación (es decir, Día 6), las células se tiñeron mediante anticuerpos de citometría de flujo para determinar la expresión de HLA-A2 (HLA-A+), la expresión de HLA-B8 (HLA-B8+) y la expresión de HLA-Clase-I (MHC I+) tras la inactivación génica de B2M. Las células T se incubaron con un cóctel de anticuerpos dirigido a las siguientes moléculas: HLA-A2 (Biolegend, Cat. 343326), HLA-B8 (Miltenyi Biotec, Cat. 130-118-366), y B2M (Biolegend, Cat. 316304).Posteriormente, las células se lavaron, y se analizaron en un instrumento Cytoflex LX (Beckman Coulter) utilizando el paquete de software FlowJo.

[000995] 11.2 Citometría de flujo

[000996] Se analizó la citotoxicidad mediada por células NK hacia células T modificadas genéticamente. Las células T se cultivaron conjuntamente con células NK marcadas con CTV compatibles con HLA-B/C en proporciones efector a diana (E:T) de 8:1, 4:1, 2:1, 1:1, 0.5:1, 0.25:1, y 0.125:1 durante 21 horas. Las células se tiñeron con 7AAD (BD Pharmingen, Cat. 559925), se procesaron en un citómetro de flujo Cytoflex (Beckman Coulter) y se analizaron utilizando el paquete de software FlowJo. Las células T se seleccionaron según la negatividad, el tamaño, la forma y la viabilidad de CTV. La **Tabla 25** y la **Fig. 9** muestran el porcentaje medio de lisis de células T después de la exposición a células NK.

[000997] Tabla 25 – Porcentaje de lisis de células T después de la exposición de células NK a células T modificadas genéticamente

NK:T	**WT**		**B2M KO**		**HLA-A KO G018995**		**HLA-B KO G027994**		**n**
	Media	**SD**	**Media**	**SD**	**Media**	**SD**	**Media**	**SD**	
8	12.45	1.272792	83.78	0.19799	10	0.565685	29.4	0.424264	2
4	8.95	0.141421	83.29	0.226274	13.1	4.525483	24.85	0.353553	2
2	7.65	0.282843	82.34	2.545584	10.7	1.131371	21.65	1.06066	2
1	5.85	0.707107	78.07	2.291026	8.8	2.687006	19.45	0.494975	2
0.5	3.3	0.919239	48.6	3.606245	7.45	1.909188	14.5	1.131371	2
0.25	2.25	0.282843	23.95	7.919596	7.25	0.919239	8.4	0.848528	2
0.125	0.8	0.212132	16.05	11.45513	1.25	0.212132	5.05	0.919239	2
(Basal) 0	0	0.070711	-5.225	7.389266	0	1.697056	0	0	2

NK:T	**HLA-B KO G028001**		**HLA-A+ B KO G027994**		**HLA-A+ B KO G028001**		**n**
	Media	**SD**	**Media**	**SD**	**Media**	**SD**	
8	44.25	1.979899	51.75	2.12132	61.6	0.070711	2
4	29.3	0.212132	46.85	2.545584	49.25	2.545584	2
2	19.7	1.484924	30.35	1.131371	34.85	3.676955	2
1	13.25	1.414214	23.85	1.555635	20.75	4.949747	2
0.5	8.9	1.626346	17.4	0.919239	15.5	7.2832	2

0.25	2	0.070711	14.65	6.788225	0.45	0.707107	2
0.125	4.35	5.23259	4.9	1.626346	9.1	14.21285	2
(Basal) 0	0	2.474874	0	0.353553	0	8.980256	2

Ejemplo 12: Curvas de dosis-respuesta (DRC) de LNP para guías seleccionadas de HLA-B Nme2 BC22n

[000998] Se realizó una DRC para los sgARN de HLA-B seleccionados junto con Nme2 BC22 para determinar las guías adecuadas para inactivar el gen HLA-B. Los sgARN se titularon en DRC de 8 puntos junto con una concentración fija de un mARN que codifica UGI (SEQ ID NO: 824) (3490 ng/µL) y un mARN que codifica el editor de bases Nme2 BC22n (SEQ ID NO: 828) (1709 ng/µL) en células T usando LNP. Las células T después se analizaron mediante citometría de flujo para determinar las eficiencias de edición. Se prepararon células T como se describe en el Ejemplo 1.

12.1 Edición de células T con guía LNP purificada por HPLC

[000999] Las células T se editaron en el locus HLA-B con mARN que codifica Nme2 BC22n (SEQ ID NO: 828) y UGI (SEQ ID NO: 824) para evaluar la eficacia de edición de sgARN y la pérdida correspondiente de la expresión de HLA-B7 y HLA-B8.

[0001000] Cuarenta y ocho horas después de la activación, las células T se ajustaron a una concentración de 1 x 10^6 células T/ml en medio de crecimiento para células T y se sembraron en placas de 96 pocillos en consecuencia. Para cada pocillo a tratar con LNP, se mezclaron 0.5 x 10^5 de células T en una proporción de 2:1 con LNP que contenía 10 µg/mL de Nme2 BC22n mARN y HLA-B sgARN; y LNP que contenía 0.4 µg/mL de UGI mARN en un volumen final de 100 µl de medio de crecimiento de células T. Las placas se incubaron a 37 ºC durante 10 días y el medio se renovó cada dos días. El día 10 después de la descongelación, las células T se recolectaron para análisis por citometría de flujo.

12.2 Citometría de flujo

[0001001] El día 10, las células se transfirieron a placas con fondo en U, se centrifugaron y se resuspendieron en una mezcla maestra que contenía anticuerpos para PerCP/Cy5.5 CD3 (BioLegend, Cat. 317336), BV605 CD4 (BioLegend, Cat. 300536), BV785 CD8 (BioLegend, Cat. 344740), BV510 HLA A2 (BioLegend Inc., Cat. 343320), APC HLA A3 (eBioscience, Cat. 12-5754-42), FITC HLA B7 (Miltenyi Biotec Inc., Cat. 130-120-234), FITC HLA B8 (Miltenyi Biotec Inc., Cat. 130-118-366), y BV421 HLA-E (Biolegend, Cat. 342612), PE HLA-C (BD Pharmigen, Cat. 566372) y Viakrome (Immunotech, Cat. C36628) a una concentración final de 1:100 en amortiguador FACs y después se incubaron a 4 ºC durante 30 minutos. Después de la incubación, las células se lavaron y resuspendieron en 100 µL de

amortiguador FACs (PBS + 2% FBS + 2 mM EDTA) y se procesaron mediante citometría de flujo usando un Beckman Coulter CytoflexS, y se analizaron usando el paquete de software FlowJo. Las **Tablas 26A y 26B** y las **Figs. 10A y 10C** muestran el porcentaje de edición en cada dosis de sgARN en un donante homocigoto o heterocigoto de HLA-B7.Las **Tablas 27A y 27B** y las **Figs. 10B y 10D** muestran el porcentaje de edición en cada dosis de sgARN en un donante homocigoto o heterocigoto de HLA-B8.

[0001002] **Tabla 26A -** Curva dosis respuesta para el porcentaje de HLA-B7$^-$ y células CD8$^+$ en un donante homocigoto de HLA-B7

Guía	**G034206**			**G034207**			**G034208**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**
5.83	89.65	0.13	2	85.47	1.44	2	96.39	0.17	2
1.46	84.24	1.87	2	82.77	0.01	2	95.17	0.13	2
0.36	45.40	2.73	2	43.17	0.74	2	63.27	2.40	2
0.09	1.83	0.42	2	2.40	0.08	2	2.95	0.49	2
0.02	0.43	0.10	2	0.46	0.06	2	0.53	0.19	2
0.005	0.52	0.18	2	0.52	0.32	2	0.50	0.43	2
0.001	0.48	0.15	2	0.39	0.11	2	0.37	0.23	2
0	0.43	0.02	2	0.30	0.06	2	0.49	0.23	2
Guía	**G034209**			**G034210**			**G034211**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**	**% medio de células CD8$^+$**	**SD %células CD8$^+$**	**N**
5.83	97.30	0.42	2	78.29	1.00	2	86.19	2.25	2
1.46	97.60	0.01	2	69.27	0.65	2	86.42	1.47	2
0.36	79.96	0.37	2	22.22	3.06	2	77.08	1.28	2
0.09	6.58	0.50	2	1.10	0.13	2	17.57	2.56	2
0.02	0.68	0.08	2	0.92	0.13	2	1.21	0.06	2
0.005	0.64	0.01	2	0.70	0.06	2	0.63	0.29	2
0.001	0.29	0.02	2	0.31	0.20	2	0.24	0.15	2
0	0.46	0.06	2	0.45	0.18	2	0.70	0.04	2

[0001003] **Tabla 26B -** Curva dosis respuesta para el porcentaje de HLA-B7$^-$ y células CD8$^+$ en un donante heterocigoto de HLA-B7

Guía	**G034206**	**G034207**	**G034208**

sgARN (µg/mL)	% medio de células $CD8^+$	SD %células $CD8^+$	N	% medio de células $CD8^+$	SD %células $CD8^+$	N	% medio de células $CD8^+$	SD %células $CD8^+$	N
5.83	96.82	0.08	2	95.45	0.01	2	99.55	0.07	2
1.46	92.36	1.27	2	92.25	0.88	2	98.53	0.32	2
0.36	41.46	0.18	2	51.70	1.21	2	62.67	4.94	2
0.09	2.02	0.45	2	2.06	0.37	2	4.28	0.81	2
0.02	0.20	0.06	2	0.15	0.02	2	0.35	0.04	2
0.005	0.13	0.08	2	0.11	0.01	2	0.14	0.02	2
0.001	0.18	0.01	2	0.18	0.03	2	0.15	0.08	2
0	0.11	0.01	2	0.21	0.08	2	0.17	0.01	2
Guía	**G034209**			**G034210**			**G034211**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**
5.83	99.84	0.01	2	94.04	0.43	2	93.08	0.25	2
1.46	99.52	0.04	2	83.31	0.78	2	91.28	0.13	2
0.36	78.88	3.32	2	24.51	0.30	2	83.39	1.46	2
0.09	7.19	1.50	2	1.46	0.05	2	18.89	1.68	2
0.02	0.28	0.11	2	0.30	0.14	2	1.32	0.86	2
0.005	0.23	0.03	2	0.27	0.01	2	0.21	0.00	2
0.001	0.14	0.07	2	0.24	0.02	2	0.18	0.01	2
0	0.17	0.05	2	0.22	0.06	2	0.18	0.06	2

[0001004] **Tabla 27A -** Curva dosis respuesta para el porcentaje de HLA-$B8^-$ y células $CD8^+$ en un donante homocigoto de HLA-B8

Guía	G034206			G034207			G034208		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**
5.83	84.88	1.32	2	80.95	0.42	2	92.87	0.18	2
1.46	71.55	2.94	2	67.64	1.03	2	83.77	1.66	2
0.36	29.04	3.68	2	22.14	2.69	2	31.88	0.41	2
0.09	0.29	0.10	2	0.21	0.06	2	0.40	0.04	2
0.02	0.01	0.00	2	0.01	0.01	2	0.00	0.00	2
0.005	0.01	0.01	2	0.02	0.03	2	0.02	0.02	2

0.001	0.01	0.01	2	0.00	0.00	2	0.00	0.00	2
0	0.01	0.00	2	0.00	0.00	2	0.05	0.01	2
Guía	**G034209**			**G034210**			**G034211**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**
5.83	96.75	0.34	2	57.29	4.96	2	82.85	0.35	2
1.46	93.01	0.52	2	38.65	0.18	2	79.35	0.54	2
0.36	53.42	3.96	2	5.28	0.22	2	64.19	0.30	2
0.09	1.17	0.16	2	0.04	0.01	2	6.25	0.87	2
0.02	0.03	0.01	2	0.02	0.01	2	0.09	0.07	2
0.005	0.01	0.01	2	0.02	0.03	2	0.02	0.01	2
0.001	0.00	0.00	2	0.01	0.00	2	0.02	0.01	2
0	0.00	0.00	2	0.00	0.00	2	0.01	0.01	2

[0001005] **Tabla 27B -** Curva dosis respuesta para el porcentaje de HLA-$B8^-$ y células $CD8^+$ en un donante heterocigoto de HLA-B8

Guía	**G034206**			**G034207**			**G034208**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**
5.83	97.98	0.23	2	96.75	0.55	2	99.44	0.18	2
1.46	94.16	0.66	2	92.78	0.26	2	98.16	0.11	2
0.36	49.19	1.39	2	52.56	0.23	2	64.63	0.85	2
0.09	3.25	0.48	2	1.89	0.11	2	5.70	0.64	2
0.02	0.19	0.04	2	0.02	0.00	2	0.24	0.14	2
0.005	0.11	0.06	2	0.04	0.01	2	0.07	0.07	2
0.001	0.07	0.04	2	0.10	0.02	2	0.12	0.00	2
0	0.14	0.01	2	0.17	0.11	2	0.16	0.05	2
Guía	**G034209**			**G034210**			**G034211**		
sgARN (µg/mL)	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células $CD8^+$**	**SD %células $CD8^+$**	**N**	**% medio de células**	**SD %células $CD8^+$**	**N**

							CD8$^+$		
5.83	99.66	0.11	2	88.96	0.16	2	92.88	0.25	2
1.46	99.31	0.04	2	72.50	0.57	2	91.49	0.72	2
0.36	80.98	0.74	2	19.39	1.07	2	82.62	0.29	2
0.09	10.34	0.35	2	1.59	0.06	2	24.49	0.51	2
0.02	0.79	0.52	2	0.14	0.03	2	0.74	0.07	2
0.005	0.13	0.13	2	0.14	0.01	2	0.13	0.05	2
0.001	0.11	0.06	2	0.11	0.03	2	0.10	0.06	2
0	0.14	0.01	2	0.17	0.11	2	0.16	0.05	2

Ejemplo 13: Análisis inespecífico de guías de HLA-B humano

[0001006] Se realizó el cribado de posibles sitios genómicos inespecíficos escindidos por Cas9 dirigidas a HLA-B. (Véase, por ejemplo, Cameron et al., *Nature Methods*. 6, 600-606; 2017). En este experimento, se examinaron 6 sgARN dirigidos a HLA-B humano y tres guías de control dirigidas a VEGFA con perfiles inespecíficos conocidos utilizando ADN genómico purificado de la línea celular de linfoblastos NA24385 (Instituto Coriell). El número de posibles sitios inespecíficos se detectó utilizando un sgARN como se muestra en la **Tabla 28** a una concentración de 192 nM sgARN y 64 nM RNP en el ensayo bioquímico. El ensayo identificó posibles sitios inespecíficos para los sgARN analizados.

[0001007] **Tabla 28**. Análisis de inespecíficos

ID de gARN	Diana	Secuencia guía (SEQ ID NO:)	Recuento de sitios inespecíficos
G034206	HLA-B	CAAACUCAGGACACUGAGCUUGUG (SEQ ID NO: 163)	1
G034207	HLA-B	UCAGGACACUGAGCUUGUGGAGAC (SEQ ID NO: 164)	1
G034208	HLA-B	UCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGAG (SEQ ID NO: 165)	1
G034209	HLA-B	CUCUGGGAAAGGAGGGGAAGAUGA (SEQ ID NO: 166)	1
G034210	HLA-B	CUGGAGGGUGUGAGACCCUGGCCC (SEQ ID NO: 169)	3
G034211	HLA-B	UCCCAGAGCCGUCUUCCCAGUCCA (SEQ ID NO: 177)	2

G021557	VEGFA	GCAUGGGCAGGGGCUGGGGUGCAC (SEQ ID NO: 610)	2
G021558	VEGFA	GAAUGGCAGGCGGAGGUUGUACUG (SEQ ID NO: 611)	1
G021567	VEGFA	GUGAGCAGGCACCUGUGCCAACAU (SEQ ID NO: 612)	1

[0001008] En ensayos conocidos de detección de inespecíficos, como el método bioquímico utilizado anteriormente, normalmente se recupera un gran número de posibles sitios inespecíficos, por diseño, para "lanzar una red amplia" para posibles sitios que pueden validarse en otros contextos, por ejemplo, en una celda primaria de interés. Por ejemplo, el método bioquímico normalmente representa en exceso el número de posibles sitios inespecíficos, ya que el ensayo utiliza ADN genómico purificado de alto peso molecular libre del entorno celular y depende de la dosis de Cas9 RNP utilizada. En consecuencia, los posibles sitios inespecíficos identificados mediante estos métodos pueden validarse utilizando una secuenciación específica de los posibles sitios inespecíficos identificados.

Ejemplo 14: Destrucción de células NK *in vivo* de células T modificadas genéticamente en un modelo de ratón

[0001009] A ratones hembra NOG-hIL-15 se les injertaron $1.5x10^6$ de células NK primarias. Se inyectaron células T modificadas genéticamente que contenían luciferasa y editadas de acuerdo con la **Tabla 29** (varias combinaciones de B2M/HLA-A/HLA-B/TRAC/CIITA KO) 4 semanas después para evaluar la protección de las células T modificadas genéticamente contra la destrucción de células NK.

14.1. Preparación de células T que contienen luciferasa +/-B2M/HLA-A/HLA-B/TRAC/CIITA KO y HD1 TCR

[0001010] En el día 0, después de la descongelación, las células Pan CD3+ T (StemCell, HLA-A*02:01:01 A*11:01:01; B*08:01:01; C*07:01:01) se sembraron a una densidad de 1-1.5 x 10^6 células/mL en un medio TCAM para células T compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene 2.5% (v/v) de suero AB humano, 1% (v/v) de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061) y 1% (v/v) de amortiguador 10 1M HEPES (Gibco, Cat. 15630080), 1% de Penicilina-Estreptomicina, y complementado con 200 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15).

[0001011] En el día 1, las células T se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec).

[0001012] En el día 2, las células se transdujeron con un Lentivirus - LV-SFFV-Luc2-P2A-EmGFP

para expresar luciferasa GFP/Firefly (Imanis, Cat. LV050L) a una MOI de 0.5. Esto se realizó centrifugando las células T a 500 x g durante 5 minutos, se resuspendieron a 2E6 células/ml y se transfirieron a tubos Eppendorf estériles de 1.5 ml de manera que cada tubo recibiera 1E6 células en 0.5 ml. Se agregaron 100 µl de LV-SFFV-Luc2-P2A-EmGFP (Imanis, Cat. LV050L) a cada tubo y la transducción se realizó centrifugando los tubos a 1000 x g durante 60 minutos a 37 ºC. Después de la centrifugación, las células se combinaron y se transfirieron nuevamente a un matraz de cultivo celular y se dejaron reposar durante la noche en una incubadora a 37 ºC.

[0001013] En el día 3, como se describe en la **Tabla 29**, se editaron células T con LNP para alterar los genes HLA-A o CIITA. Brevemente, se formularon LNP para cada uno de los BC22 mARN , UGI mARN y sgARN G028918 dirigidos a HLA-A o sgARN G026584 dirigido a CIITA como se describe en el **Ejemplo 1**. Las composiciones LNP se incubaron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente complementadas con 20 µg/mL de ApoE3 humana recombinante (Peprotech, Cat. 350-02). Se añadió un volumen igual de mezcla de LNP a un millón de células T activadas para obtener una concentración final de 0.266 µg de LNP total/ml para HLA-A LNP y 0.34 µg de LNP total/mL para CIITA LNP.

[0001014] **Tabla 29** – Orden de edición secuencial y transducción viral

Condición	**Día 3**	**Día 4**	**Día 8**
Sin editar			
B2M+CIITA KO	CIITA LNP	B2M LNP	TRAC LNP
HLA-A+CIITA	HLA-A LNP, CIITA LNP		TRAC LNP
HLA-B+CIITA	CIITA LNP	HLA-B LNP	TRAC LNP
HLA-A+HLA-B+CIITA	HLA-A LNP, CIITA LNP		TRAC LNP

[0001015] En el día 4, se contaron las células T de cada grupo, se volvieron a sembrar en placas a 2×10^6 células/ml y se editaron con composiciones LNP para alterar los genes HLA-B o B2M (donde se indica en la Tabla 29, columna del Día 4). Esto se realizó con LNP coformulados con Nme2 BC22n mARN y sgARN G032795 dirigidos al gen HLA-B o Spy Cas9 mARN y sgARN G000529 dirigidos al gen B2M. Las composiciones LNP se incubaron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente complementadas con 5 µg/mL de ApoE3 humana recombinante (Peprotech, Cat. 350-02). Se añadió un volumen igual al volumen de las células a cada pocillo que contenía ~ 2 millones de células para obtener una concentración final de 1.25 µg de LNP total/ml para HLA-B LNP y 2.5 µg de LNP total/mL para B2M

LNP.

[0001016] En el día 5, todas las células se transfirieron a una placa GREX (Wilson Wolf, Cat. 80240M) para la expansión con medio TCAM compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene 2.5% (v/v) de suero AB humano, 1% (v/v) de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061) y 1% (v/v) de amortiguador 10 1M HEPES (Gibco, Cat. 15630080), 1% de Penicilina-Estreptomicina, y complementado con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15).

[0001017] En el día 7, cada uno de los grupos de células T se distribuyeron en la población de GFP+, y las células se volvieron a colocar en cultivo en medio TCAM compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene 2.5% (v/v) de suero AB humano, 1% (v/v) de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061) y 1% (v/v) de amortiguador 10 1M HEPES (Gibco, Cat. 15630080), 1% de Penicilina-Estreptomicina, y complementado con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15).

[0001018] En el día 8, las células distribuidas se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec), y se editaron con formulaciones de LNP para alterar el gen TRAC. Brevemente, se formularon LNP para cada Nme2 BC22 mARN (mRNA100418), UGI mARN (mRNA100032) y sgARN G028939 dirigidos a TRAC como se describe en el **Ejemplo 1**. Las composiciones LNP se incubaron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente complementadas con 20 µg/mL de ApoE3 humana recombinante (Peprotech, Cat. 350-02). Se añadió un volumen igual de mezcla de LNP a un millón de células T activadas para obtener una concentración final de 0.209 µg de LNP total/ml para TRAC LNP.

[0001019] En el día 10, todas las células se transfirieron a una placa GREX (Wilson Wolf, Cat. 80240M) para la expansión con medio TCAM compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene 2.5% (v/v) de suero AB humano, 1% (v/v) de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061) y 1% (v/v) de amortiguador 10 1M HEPES (Gibco, Cat. 15630080), 1% de Penicilina-Estreptomicina, y complementado con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5 ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15).

[0001020] La mitad del medio de los pocillos GREX se reemplazó con TCEM nuevo complementado con citocinas los Días 12 y 14.

[0001021] En el día 17, se tiñó una alícuota de células mediante anticuerpos de citometría de flujo para determinar la expresión de HLA-A2 (HLA-A+), la expresión de HLA-B8 (HLA-B8+), la expresión de

HLA-Clase-I (MHC I+) después de la inactivación génica de B2M, expresión de HLA-Clase-II (MHC II+) después de la inactivación génica de CIITA y expresión de CD3 después de la inactivación génica de TRAC. Las células T se incubaron con un cóctel de anticuerpos dirigido a las siguientes moléculas: HLA-A2 (B eBioscience, Cat. 17-9876-42), HLA-B8 (Miltenyi Biotec, Cat. 130-118-960), CD3 (Biolegend, Cat. 317334), CD4 (Biolegend, Cat. 300536), CD8 (Biolegend, Cat. 344740), HLA-DR, DP, DQ (HLA Clase-II) (Biolegend, Cat. 361712), HLA-E (Biolegend, Cat. 342612), y ViaKrome 808 Fixable Viability Dye (Beckman Coulter, Cat. C36628). Posteriormente, las células se lavaron, se analizaron en un instrumento Cytoflex LX (Beckman Coulter) utilizando el paquete de software FlowJo. El resto de las células se congelaron para inyecciones posteriores de células T en ratones usando una dilución 1:1 para CSB (Stemcells, 100-0237) y CS10 (Stemcells, 7930).

14.2. HLA-A y/o HLA-B con células T con inactivación génica de CIITA muestran una mayor protección contra la destrucción de NK que las células B2M/CIITA KO T

[0001022] Se aislaron células NK de un leukopak mediante métodos conocidos en la técnica, se lavaron con HBSS (Gibco, Cat. núm. 14025-092) y se resuspendieron a $10x10^6$ células/ml para inyección en 150 µl de HBSS. A treinta ratones hembra NOG-hIL-15 (Taconic) se les administró mediante inyección en la vena de la cola 1.5×10^6 de células NK aisladas. Otras veinticinco hembras NOG-hIL-15 sirvieron como controles no inyectados con NK.

[0001023] Veintisiete días después de la inyección de células NK, a los ratones se les inyectaron células T sin editar o modificadas genéticamente como se describe en la **Tabla 29**. Brevemente, se inyectaron células T modificadas genéticamente 16 días después de la primera activación después de lavarlas en PBS y resuspenderlas en una solución de HBSS a una concentración de 6.0×10^6 células/150 µl.

[0001024] Se tomaron imágenes IVIS de ratones vivos para identificar células T positivas para luciferasa mediante el espectro IVIS. Las imágenes IVIS se realizaron a las 24 horas, 7 días, 14 días, 16 días, 19 días, 22 días, 26 días, 29 días, 33 días, 36 días, 43 días, 49 días y 61 días después de la inyección de células T. Los ratones se prepararon para obtener imágenes con una inyección de D-luciferina i.p. a 10 µl/g de peso corporal según la recomendación del fabricante, aproximadamente 150 µl por animal. Los animales se anestesiaron y después se colocaron en la unidad de obtención de imágenes IVIS. La visualización se realizó con el tiempo de exposición configurado en automático, el campo de visión D, el agrupamiento medio y F/stop establecido en 1.La **Tabla 30** y la **FIG. 11** muestran el flujo total (fotones/s) de las células T que expresan luciferasa presentes en los diversos puntos de tiempo después de la inyección. In vivo, las células editadas con B2M mostraron sensibilidad a la destrucción por NK, mientras que las células editadas con HLA-A, HLA-B, TRAC y CIITA (como se

muestra en la Tabla 29) mostraron protección contra la lisis mediada por NK.

[0001025] **Tabla 30 – Flujo total (fotones/s) de células T que expresan luciferasa en ratones tratados a intervalos después de la inyección de células T.**

Grupo	**Días posteriores a la inyección de células T**	**Sin inyección de NK**			**Inyección de NK**		
		Media	**SD**	**N**	**Media**	**SD**	**N**
TRAC KO	1	1.03E+08	1.70E+07	4	7.70E+07	1.04E+07	5
	7	2.15E+08	1.36E+07	4	1.57E+08	2.85E+07	5
	14	2.66E+08	4.04E+07	4	3.01E+08	5.64E+07	5
	16	3.27E+08	4.84E+07	4	1.69E+08	4.40E+07	5
	19	2.57E+08	5.99E+07	4	2.22E+08	7.06E+07	5
	22	2.74E+08	3.40E+07	4	2.38E+08	1.19E+08	5
	26	2.33E+08	3.74E+07	4	2.45E+08	1.45E+08	5
	29	2.39E+08	5.41E+07	4	2.70E+08	1.46E+08	5
	33	1.85E+08	4.72E+07	4	2.42E+08	1.47E+08	5
	36	1.62E+08	1.71E+07	4	2.67E+08	1.51E+08	5
	43	2.05E+08	6.97E+07	4	3.45E+08	2.75E+08	5
	49	2.62E+08	1.85E+08	4	4.34E+08	3.66E+08	5
	61	2.07E+08	1.80E+08	4	2.63E+09	3.35E+09	5
B2M	1	7.23E+07	1.05E+07	4	7.14E+06	1.44E+06	5
	7	8.40E+07	1.00E+07	4	5.57E+06	7.80E+05	5
	14	1.07E+08	1.65E+07	4	4.06E+06	6.93E+05	5
	16	8.41E+07	2.04E+07	4	4.05E+06	5.02E+05	5
	19	1.38E+08	3.78E+07	4	2.96E+06	2.46E+05	5
	22	6.59E+07	1.77E+07	4	3.38E+06	4.43E+05	5
	26	5.09E+07	2.33E+07	4	3.26E+06	4.57E+05	5
	29	5.20E+07	1.76E+07	4	3.11E+06	5.11E+05	5
	33	4.86E+07	1.75E+07	4	2.65E+06	2.23E+05	5
	36	3.13E+07	7.28E+06	4	2.64E+06	2.87E+05	5
	43	3.96E+07	1.47E+07	4	2.10E+06	2.80E+05	5

Grupo	Días posteriores a la inyección de células T	Sin inyección de NK			Inyección de NK		
		Media	SD	N	Media	SD	N
	49	3.56E+07	3.23E+06	4	2.18E+06	2.29E+05	5
	61	1.94E+07	3.89E+06	4	1.86E+06	2.74E+05	5
HLA-A	1	5.93E+07	5.19E+06	4	5.92E+07	1.01E+07	5
	7	1.99E+08	2.97E+07	4	1.80E+08	4.31E+07	5
	14	3.23E+08	8.66E+07	4	3.01E+08	9.32E+07	5
	16	3.05E+08	9.72E+07	4	3.13E+08	8.01E+07	5
	19	1.88E+08	3.55E+07	4	3.41E+08	1.10E+08	5
	22	2.75E+08	2.41E+07	4	4.14E+08	1.68E+08	5
	26	1.89E+08	3.99E+07	4	3.24E+08	1.40E+08	5
	29	1.67E+08	4.29E+07	4	3.60E+08	1.65E+08	5
	33	1.67E+08	4.25E+07	4	3.03E+08	1.59E+08	5
	36	1.91E+08	5.23E+07	4	2.63E+08	1.43E+08	5
	43	1.17E+08	2.24E+07	4	2.62E+08	1.50E+08	5
	49	6.79E+07	1.14E+07	4	2.64E+08	1.27E+08	5
	61	6.99E+07	2.02E+07	4	4.09E+08	2.92E+08	5
HLA-B	1	7.56E+07	4.17E+07	4	6.13E+07	8.43E+06	5
	7	1.81E+08	1.85E+07	4	8.47E+07	1.53E+07	5
	14	1.04E+08	9.88E+06	4	9.54E+07	8.16E+06	5
	16	9.11E+07	5.68E+06	4	1.01E+08	2.80E+07	5
	19	1.90E+08	2.08E+07	4	7.30E+07	1.48E+07	5
	22	9.67E+07	3.17E+06	4	1.00E+08	2.37E+07	5
	26	1.08E+08	2.21E+07	4	7.96E+07	2.17E+07	5
	29	7.63E+07	1.59E+07	4	5.30E+07	8.34E+06	5
	33	5.77E+07	1.32E+07	4	7.60E+07	2.91E+07	5
	36	5.23E+07	9.16E+06	4	7.50E+07	3.48E+07	5
	43	5.72E+07	8.07E+06	4	8.64E+07	4.06E+07	5
	49	7.81E+07	3.27E+07	4	6.60E+07	3.65E+07	5
	61	4.10E+07	7.65E+06	4	6.60E+07	4.21E+07	5

Grupo	Días posteriores a la inyección de células T	Sin inyección de NK			Inyección de NK		
		Media	SD	N	Media	SD	N
HLA-AB	1	6.89E+07	5.43E+06	4	8.32E+07	6.69E+06	5
	7	8.96E+07	8.11E+06	4	1.53E+08	1.17E+08	5
	14	1.13E+08	1.06E+07	4	4.65E+08	6.03E+08	5
	16	7.28E+07	1.70E+07	4	6.94E+08	9.88E+08	5
	19	9.11E+07	2.35E+07	4	1.27E+09	2.15E+09	5
	22	1.20E+08	5.52E+07	4	2.58E+09	4.72E+09	5
	26	9.65E+07	5.94E+07	4	2.95E+09	5.40E+09	5
	29	8.27E+07	5.16E+07	4	3.10E+09	5.72E+09	5
	33	5.52E+07	3.10E+07	4	1.66E+08	1.11E+08	5
	36	7.34E+07	8.04E+07	4	1.47E+08	9.66E+07	5
	43	1.55E+08	2.13E+08	4	1.60E+08	9.99E+07	5
	49	2.02E+08	3.05E+08	4	1.29E+08	5.71E+07	5
	61	1.53E+09	2.56E+09	4	3.08E+08	3.14E+08	5
solo NK	1				8.88E+05	8.15E+04	5
	7				9.56E+05	4.69E+04	5
	14				1.03E+06	9.95E+04	5
	16				1.28E+06	1.22E+05	5
	19				1.06E+06	5.24E+04	5
	22				1.38E+06	1.30E+05	5
	26				1.24E+06	1.03E+05	5
	29				1.14E+06	1.48E+05	5
	33				1.32E+06	1.81E+05	5
	36				1.24E+06	8.79E+04	5
	43				1.17E+06	9.95E+04	5
	49				1.25E+06	1.65E+05	5
	61				9.40E+05	3.32E+04	5
HBSS	1	9.41E+05	7.08E+04	5			

Grupo	Días posteriores a la inyección de células T	Sin inyección de NK			Inyección de NK		
		Media	SD	N	Media	SD	N
	7	9.77E+05	9.09E+04	5			
	14	8.80E+05	4.23E+04	5			
	16	1.15E+06	7.44E+04	5			
	19	8.56E+05	1.00E+05	5			
	22	1.19E+06	2.02E+05	5			
	26	1.19E+06	9.09E+04	5			
	29	9.74E+05	8.72E+04	5			
	33	1.07E+06	6.09E+04	5			
	36	1.10E+06	8.36E+04	5			
	43	9.89E+05	5.35E+04	5			
	49	1.12E+06	1.46E+05	5			
	61	9.24E+05	7.21E+04	5			

Ejemplo 15: Destrucción por células NK *in vivo* de células T modificadas genéticamente en un modelo de ratón

[0001026] A ratones hembra NOG-hIL-15 se les injertaron 1.5 x 10^6 de células NK primarias. Se inyectaron células T modificadas genéticamente que contenían luciferasa y editadas de acuerdo con la **Tabla 29** (varias combinaciones de HLA-A/HLA-B/TRAC/CIITA KO) 4 semanas después para evaluar la protección de las células T modificadas genéticamente contra la destrucción de células NK.

15.1. Preparación de células T que contienen luciferasa +/-B2M/HLA-A/HLA-B/TRAC/CIITA KO y HD1 TCR

[0001027] Las células T se prepararon como en el Ejemplo 14.1, excepto que el día 4 la edición se realizó con LNP coformuladas con Spy Cas9 mARN gARN G027994 dirigido al gen HLA-B.

15.2. HLA-A y/o HLA-B con células T con inactivación génica de CIITA muestran una mayor protección contra la destrucción de NK que las células B2M/CIITA KO T

[0001028] Las células NK y los ratones se prepararon como en el Ejemplo 14.2.

[0001029] Se tomaron imágenes IVIS de ratones vivos para identificar células T positivas para luciferasa mediante el espectro IVIS. Las imágenes IVIS se realizaron a las 24 horas, 7 días, 14 días, 16 días, 19 días, 22 días, 26 días, 29 días, 33 días, 36 días y 40 días después de la inyección de células T. Se prepararon ratones para obtener imágenes como en el Ejemplo 14.2. **Tabla 31** y **FIG.** 12 muestran

el flujo total (fotones/s) de las células T que expresan luciferasa presentes en los diversos puntos de tiempo después de la inyección. In vivo, las células editadas con B2M mostraron sensibilidad a la destrucción por NK, mientras que las células editadas con HLA-A, HLA-B, TRAC y CIITA (como se muestra en la Tabla 29) mostraron protección contra la lisis mediada por NK.

[0001030] **Tabla 31 –**Flujo total (fotones/s) de células T que expresan luciferasa en ratones tratados en los días indicados después de la inyección de células T.

Grupo	**Días**	**Sin inyección de NK**			**Inyección de NK**		
		Media	**SD**	**N**	**Media**	**SD**	**N**
TRAC KO	1	60237500	19287091	4	78610000	5481726	5
	5	79142500	21375333	4	42522000	7716803	5
	8	48687500	4504023	4	50922000	5762317	5
	18	28987500	7896542	4	59024000	19425221	5
	22	38695000	11931246	4	69482000	23737977	5
	26	62917500	12062851	4	54070000	21862370	5
	29	59235000	17354556	4	1.05E+08	51444384	5
	33	70220000	18308445	4	81094000	30428047	5
	36	38415000	10687349	4	1.06E+08	50005246	5
	40	40777500	8983302	4	1.66E+08	1.14E+08	5
B2M	1	61697500	3710178	4	4625200	1017123	5
	5	40126000	7705511	4	2337400	244229.9	5
	8	66758000	14162942	4	2650600	417803.6	5
	18	44676000	16960004	4	2997800	477095.1	5
	22	56008000	25277849	4	2953600	344565	5
	26	71536000	36732385	4	2469720	916718.8	5
	29	64236000	29804451	4	3688200	846342.1	5
	33	64786000	33498350	4	2378200	408716.7	5
	36	70582000	38523286	4	2803200	512631	5
	40	59696000	33547829	4	2952000	459698.6	5
HLA-A	1	1.03E+08	18126125	4	72340000	10886537	5

Grupo	Días	Sin inyección de NK			Inyección de NK		
		Media	SD	N	Media	SD	N
	5	67105000	14635427	4	47038000	4848218	5
	8	68767500	7969433	4	40606000	10750222	5
	18	38107500	9255540	4	96062000	25313313	5
	22	56917500	7445550	4	1.1E+08	60299107	5
	26	44572500	8581807	4	2.89E+08	1.86E+08	5
	29	60602500	18917399	4	5.74E+08	5.45E+08	5
	33	83882500	30944594	4	6.68E+08	6.13E+08	5
	36	75797500	29148427	4	1.42E+09	1.44E+09	5
	40	1.09E+08	61468496	4	1.7E+09	1.83E+09	5
HLA-B	1	75120000	13263039	4	95964000	11361716	5
	5	1.14E+08	2656478	4	54178000	11174948	5
	8	1.53E+08	30114147	4	86706000	15060945	5
	18	1.12E+08	19480373	4	70712000	17193704	5
	22	1.29E+08	23319638	4	1.31E+08	28386687	5
	26	2.18E+08	1.76E+08	4	1.02E+08	36123989	5
	29	3.19E+08	4.79E+08	4	1.79E+08	1.28E+08	5
	33	4.15E+08	6.04E+08	4	3.96E+08	4.33E+08	5
	36	5.16E+08	7.64E+08	4	6.5E+08	7.98E+08	5
	40	8.16E+08	1.3E+09	4	1.2E+09	1.63E+09	5
HLA-AB	1	54503800	31113691	4	40374000	5322889	5
	5	79315000	10423954	4	41694000	7467100	5
	8	79832500	12777999	4	34938000	8491715	5
	18	55077500	14565978	4	64404000	21336274	5
	22	46923250	33468493	4	43546000	16951128	5
	26	52755000	25167748	4	54498000	15582203	5
	29	66772500	37915812	4	51224000	14570855	5
	33	64415000	41401597	4	54594000	25814216	5
	36	52932500	30505738	4	52580000	16331823	5

Grupo	Días	Sin inyección de NK			Inyección de NK		
		Media	SD	N	Media	SD	N
	40	56737500	39401755	4	61682000	21887079	5
solo NK	1				1659800	144107.5	5
	5				1252000	143766	5
	8				1468667	21746.01	5
	18				1321667	85253.87	5
	22				1393333	114106.2	5
	26				1329000	97857.04	5
	29				1786000	227694.2	5
	33				1290667	190931.6	5
	36				1475000	197293.4	5
	40				1505333	81667.35	5
HBSS	1	1335000	150939.7	5			
	5	1086560	154003	5			
	8	1116000	43446.52	5			
	18	1023540	60430.84	5			
	22	1214800	96373.03	5			
	26	1295000	109750.6	5			
	29	1145520	120455	5			
	33	1211400	60546.18	5			
	36	1319200	85889.23	5			
	40	1357000	112189.1	5			

Ejemplo 16: Análisis funcional de células T con ediciones de inactivación génica (KO) doble/triple y expresión de anti-CD30 CAR-T

[0001031] 16.1. Células T modificadas genéticamente

[0001032] Tras la descongelación (día 0), se sembraron células CD4+ CD8+ T (Cellex) a una proporción de 1:1 a una densidad de ~1.2 x 10^6 células/ml en medio de activación de células T (TCAM) compuesto por CTS OpTmizer T cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene CTS Supplement, 2.5% (v/v) de suero AB humano (Valley Biomedical, HP1022HI), 1x de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061), 10 mM de amortiguador HEPES, 1% de penicilina-estreptomicina, y 200 IU/mL de

interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15). Las células se incubaron en una incubadora a 37 °C durante la noche.

[0001033] 24 horas después de la descongelación (día 1), las células se contaron y se resuspendieron a 1 x 10^6 células/ml en TCAM. Las células se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec).

[0001034] Se editaron diferentes grupos de células T como se describe en la **Tabla 32**. Brevemente, las composiciones LNP que contienen 1) Nme2 BC22 mARN y 2) sgARN G034202 dirigido a HLA-A; o sgARN G034201 dirigido a CIITA; o sgARN G025420 dirigido a TRAC; o sgARN G034209 dirigido a HLA-B. El UGI mARN LNP se separó al formularse. Véase el **Ejemplo 1** que describe la formulación de LNP.

[0001035] **Tabla 32** – Esquema de edición y transducción viral

Condición	**Día 0**	**Día 1**	**Día 3**	**Día 5**
CD30 CAR KO doble	Descongelación	TransAct	Nme2 BC22 HLA-A + CIITA + Spy Cas9 TRAC + AAV	Transferencia de GREX 6
CD30 CAR KO triple	Descongelación	TransAct	Nme2 BC22 HLA-A + CIITA + HLA-B + Spy Cas9 TRAC + AAV	Transferencia de GREX 6
Sin transducir/solo TCR KO	Descongelación	TransAct	Spy Cas9 TRAC	Transferencia de GREX 6
Sin editar	Descongelación	TransAct		Transferencia de GREX 6

[0001036] En el día 3, las células se contaron y se resuspendieron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente a 1 x 10^6 células/mL. Se preparó una mezcla de LNP, ApoE, AAV en TCAM a una concentración 2X de manera que cuando se añadiera un volumen igual de mezcla de LNP a las células T, la concentración sería de 1.5 µg/ml para cada HLA-A, CIITA, o HLA-B sgARN, con LNP de coformulación de BC22 mARN, 0.2 µg/ml para UGI mARN LNP, 1µg/mL para TRAC sgARN LNP, 10µg/mL para ApoE, 1E5 GC/célula para AAV y las células tendrían una densidad final de 0.5 x 10^6 células/mL. Las células se incubaron en una incubadora a 37°C durante la noche.

[0001037] 24 horas después de la transfección (día 4), las células se contaron y se llevaron de nuevo a una densidad de 0.5 x 10^6 células/ml.

[0001038] 48 después de la descongelación (día 5), se cultivaron células en GREX de 6 pocillos (Wilson Wolf, Cat. 80240M) en medio de expansión de células T (TCEM) compuesto por CTS OpTmizer

T cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene CTS Supplement, 5% (v/v) de suero AB humano (Valley Biomedical, HP1022HI), 1x de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061), 10 mM de amortiguador HEPES, 1% de Penicilina-Estreptomicina, y 200 IU/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15). Las células se cultivaron hasta el día 9 con cambios regulares de medio.

[0001039] Además, también se modificaron genéticamente células T para alterar B2M y CIITA, para generar un KO doble de estos dos genes.

[0001040] Después de la descongelación (día 0), las células DR26 T de donante (Cellex) se sembraron a una densidad de ~1.5 x 10^6 células/mL en un medio de activación de células T (TCAM) compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene CTS Supplement, 2.5% (v/v) de suero AB humano (Valley Biomedical, HP1022HI), 1x de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061), 10 mM de amortiguador HEPES, 1% de Penicilina-estreptomicina, y 200 IU/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15). Las células se dejaron reposar en una incubadora a 37 °C durante la noche.

[0001041] Se editaron diferentes grupos de células T como se describe en la **Tabla 33**. Brevemente, las composiciones LNP que contienen sgARN G000529 (SEQ ID NO: 993) dirigido a B2M y sgARN G013675 (SEQ ID NO: 3118) dirigido a CIITA.

[0001042]

Tabla 33 – Orden de edición y recolección

Condición	**Día 0**	**Día 1**	**Día 2**	**Día 3**	**Día 8**
B2M + CIITA	Descongelación	TransAct + CIITA	B2M	Transferencia Grex de 24 pocillos	Recolección
Sin editar	Descongelación	TransAct		Transferencia Grex de 24 pocillos	Recolección

[0001043] 24 horas después de la descongelación (día 1), las células se contaron y se resuspendieron en TCAM con citocinas como se describió anteriormente a 2 x 10^6 células/mL. Las células se activaron con TransAct™ (dilución 1:100, Miltenyi Biotec). Se preparó una mezcla de LNP y ApoE3 en TCAM a una concentración 2X de modo que cuando se añadiera un volumen igual de mezcla de LNP a las células T, la concentración sería de 1.25 µg/ml para las LNP de formulación con CIITA sgARN, y 2.5 µg/ml para ApoE y la densidad celular sería 1 x 10^6 células/mL. Las células se incubaron

en una incubadora a 37 °C durante la noche.

[0001044] En el día 2, las células se contaron y se llevaron de nuevo a una densidad de 1 x 10^6 células/ml. Se preparó una mezcla de LNP y ApoE3 en TCAM a una concentración de 10X de modo que cuando se añadió un volumen igual de mezcla de LNP a las células T resuspendidas a 1 x 10^6 células/ml, la concentración sería de 2.5 µg/ml para B2M y 2.5 µg/ml para ApoE3. Las células se incubaron en una incubadora a 37 °C durante la noche

[0001045] 24 horas después (en el día 3), las células se cultivaron en GREX de 24 pocillos (Wilson Wolf, Cat. 80192M) en medio de expansión para células T (TCEM) compuesto por CTS OpTmizer T Cell Expansion SFM (Gibco, Cat. A3705001) que contiene CTS Supplement, 5% (v/v) de suero AB humano (Valley Biomedical, HP1022HI), 1x de Glutamax (Gibco, Cat. 35050-061), 10 mM de amortiguador HEPES, 1% de Penicilina-estreptomicina, y 200 IU/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5ng/mL de interleucina 7 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-07), y 5ng/mL de interleucina 15 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-15). Las células se cultivaron hasta el día 8 con cambios regulares de medio y se congelaron el día 8.

[0001046] Ejemplo 16.2. Ensayo de destrucción de células tumorales utilizando células T modificadas genéticamente que expresan células anti-CD30 CAR-T y con ediciones de inactivación génica dobles y triples

[0001047] Las células T se modificaron genéticamente con construcciones anti-CD30 CAR y diferentes ediciones como se describe en el Ejemplo 16.1 y se analizaron para determinar su citotoxicidad contra CD30 que expresa líneas celulares tumorales HH y MOLT-4. Las células HH y las células MOLT-4 se descongelaron y se mantuvieron en cultivo durante al menos 7 días antes de configurar el ensayo de destrucción. Las células CD30 CAR-T y las células T de control se retiraron del nitrógeno líquido, se descongelaron y se dejaron reposar durante la noche en medio de células T precalentado. El ensayo de destrucción se configuró al día siguiente sembrando primero 20,000 células/pocillo de células HH o MOLT-4 en 100 µl en una placa de 96 pocillos. Las células CD30-CAR T y las células T de control se contaron, centrifugaron y resuspendieron en medio de células T sin citocinas. Luego se diluyeron en serie 3 veces comenzando con una relación E:T de 3.3 y luego se diluyeron hasta 5 puntos. Luego se agregaron a las células diana en sus respectivos pocillos y se mantuvieron en una incubadora a 37 °C.

[0001048] El sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ (Promega, Cat. E2620) se descongeló previamente en la oscuridad a temperatura ambiente. La placa de ensayo de destrucción se sacó de la incubadora. Se agregaron 50 µl de sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo™ a cada pocillo y la placa se agitó brevemente en un agitador y luego se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante

5 minutos. Luego se leyó la luminiscencia de la placa con un lector de placas CLARIOstar. El porcentaje de muerte se calculó a partir de la luminiscencia con el promedio de la proporción 0 de células T con respecto a células tumorales como 0% de destrucción. Los resultados del porcentaje de destrucción se muestran para las células HH en la Tabla 34 y la Fig. 13A y los resultados del porcentaje de destrucción para las células MOLT-4 se muestran en la Tabla 35 y la Fig. 13B.

[0001049] **Tabla 34:** Porcentaje de destrucción en células HH para ediciones KO dobles y triples

	Sin transducir		**KO doble**		**KO triple**	
E:T	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**
3.33	13.48	2.23	99.94	0.02	99.92	0.04
1.11	11.84	0.42	99.53	0.12	99.26	0.13
0.37	2.71	1.91	91.74	0.65	85.62	0.81
0.12	-0.93	0.57	56.45	0.02	51.78	2.09
0.04	-3.92	1.43	31.10	2.18	31.44	2.59

[0001050] **Tabla 35:** Porcentaje de destrucción en células MOLT-4 para ediciones KO dobles y triples

	Sin transducir		**KO doble**		**KO triple**	
E:T	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**
3.33	32.73	0.48	97.37	0.17	97.29	0.64
1.11	15.28	1.08	94.08	0.01	93.36	0.99
0.37	12.97	0.28	84.65	1.60	86.61	0.90
0.12	8.90	0.81	65.51	2.59	71.31	1.11
0.04	8.79	0.72	34.37	0.95	44.03	2.53

16.3. Ensayo MLR

PBMC de hospedador descongeladas y en reposo y células T de donante modificadas genéticamente

[0001051] Se descongelaron PBMC de hospedador crioconservadas y células T de donante modificadas genéticamente como se describe en la Tabla 36 a una concentración celular de $1.5x10^6$ células/ml en medio de crecimiento para células T (TCGM) compuesto por OpTmizer TCGM (Gibco, A1048501), suero AB humano (GeminiBio, 100-512), HEPES 1M (Gibco, 15630-080), GlutaMAX Supplement (Gibco, 35050-061), y Penicilina-estreptomicina (Gibco, 15070-063) y complementado

adicionalmente con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL IL-7 (Peprotech, Cat. 200-07), 5 ng/mL IL-15 (Peprotech, Cat. 200-15). Las células se dejaron reposar en una incubadora a 37 °C durante la noche.

[0001052] **Tabla 36** - Esquema de edición de células T de donante y PBMC de hospedador

Tipo de célula		**Donante**	**HLA-A**	**HLA-A**	**HLA-B**	**HLA-B**	**HLA-C**	**HLA-C**
Células T de donante	WT (sin editar)	Donante 1	A*02:01	A*02:01	B*08:01	B*08:01	C*07:01	C*07:01
	KO triple (HLA-A/HLA-B/CIITA)	Donante 1	A*02:01	A*02:01	B*08:01	B*08:01	C*07:01	C*07:01
PBMC de hospedador	HLA-C de hospedador compatible	Hospedador 1	A*03:02	A*03:02	B*49:01	B*49:01	C*07:01	C*07:01
	Autólogo	Auto hospedador (Donante 1)	A*02:01	A*02:01	B*08:01	B*08:01	C*07:01	C*07:01

Configuración del ensayo con células T de donante modificadas genéticamente y PBMC de hospedador

[0001053] Al día siguiente, se irradiaron células T de donante modificadas genéticamente como se describe en la Tabla 36 a 5000 rad (Programa C) y se centrifugaron, y cada grupo se resuspendió a $1x10^6$/mL en TCGM sin citocinas. Las PBMC de hospedador sufrirán un agotamiento de CD56 utilizando microperlas CD56 de miltenyi como se describe en el protocolo del fabricante. Luego se contaron los CD56 agotados utilizando el contador celular Nexcelom Celleca y se recolectó el número deseado de células en un tubo cónico de 15 ml y luego se centrifugaron en una centrífuga a 500XG durante 5 minutos, seguido de la resuspensión a $1X10^6$ células/ml en solución salina amortiguada con fosfato (Corning, Cat. núm. 21-040-CV). Un vial de Cell Trace Violet (Thermo Fisher, Cat. núm. C34571) por donante se llevó a temperatura ambiente y se reconstituyó usando 20 µl de DMSO para generar una solución madre de CTV 5 mM. Se transfirieron un total de 10 millones de PBMC de hospedador a un tubo cónico de 50 ml y se tiñeron con 10 µl de CTV a una concentración de 5 µM y se incubaron durante 15 minutos en una incubadora a 37 °C. Luego, las células hospedadoras marcadas se centrifugaron a 500xg durante 5 minutos. Luego se resuspendieron las PBMC de hospedador marcadas con CTV a

$1X10^6$ células/ml en medio TCGM precalentado compuesto por OpTimizer TCGM como se describe en el Ejemplo 16.1. Para el cocultivo Donante+Hospedador en una proporción donante:huésped 3:1, se agregaron 50 µl de PBMC de hospedador y 150 µl de células T de donante por cada pocillo en una placa estéril de fondo redondo de 96 pocillos. La placa se transfirió a una incubadora a 37°C y se incubó durante 6 días. El día 6 después del cocultivo, la mitad del medio (~100 µL) de cada pocillo se reemplazó con medio nuevo (TCGM sin citocinas).

Lectura de alorreactividad por citometría de flujo.

[0001054] El día 8 después del cocultivo, la placa de ensayo se tiñó y se analizó mediante citometría de flujo. Para la tinción, la placa se centrifugó a 600 x g durante 3 minutos, se agitó para eliminar el medio y se agregaron 100 µl de una solución 1:100 v/v de bloqueador de Fc (Biolegend, Cat # 422302) en amortiguador FACS (solución salina amortiguada con fosfato (Corning, Cat. 21-040-CV), se añadió suero fetal bovino (Gibco, Cat. A3840201), UltraPure 0.5 M EDTA (Invitrogen, Cat. 15575-020)) a cada pocillo. Las células se resuspendieron en el bloqueador de Fc y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las células T se incubaron con un cóctel de anticuerpos dirigido a las siguientes moléculas: CD3 (Biolegend, Cat. 317336), CD56 (Biolegend, Cat. 362546), CD4 (Biolegend, Cat. 300518), CD8 (Biolegend, Cat. 344742) y ViaKrome 808 Fixable Viability Dye (Beckman Coulter, Cat. C36628). Cada anticuerpo se preparó en una dilución de 1:100 v/v y se agregaron 100 µL de esta mezcla de anticuerpos a cada pocillo de muestra. La placa se protegió de la luz cubriéndola con papel de aluminio y se incubó a 2-8 ºC durante 20-30 minutos. Después de la tinción, la placa se centrifugó a 600 x g durante 3 minutos, se agitó para eliminar el medio y se lavó con 200 µl de amortiguador FACS. La placa se lavó nuevamente y los sedimentos celulares se resuspendieron en 60 µl de amortiguador FACS. A cada pocillo, se agregaron y se mezclaron bien 10 µL de Count Bright Absolute Counting Beads. La placa se leyó y registró en modo rápido con un volumen total de 70 µl como regla de parada en el citómetro de flujo Cytoflex. Las Figs. 15A y 15B muestran el porcentaje de proliferación de células T hospedadoras como resultado del tratamiento con células T de donante. La Fig. 15A muestra que, en un contexto autólogo, las células T hospedadoras cocultivadas con células T no editadas (UED) o células T editadas (KO triple) muestran una proliferación similar a la de las células T hospedadoras solas. La Fig. 15B muestra que las células T hospedadoras cocultivadas con células T no editadas (UED) muestran una mayor proliferación debido a la disparidad de los alelos HLA-A y B (mientras que C coincide) en comparación con el control del hospedador solo. Además, las células T hospedadoras cocultivadas con células T no editadas (UED) muestran una mayor proliferación debido a una disparidad de los alelos HLA-A y B (mientras que C coincide), en comparación con las células modificadas

genéticamente con KO triple, donde HLA-A y HLA-B se alteran y el HLA-C coincide.

Ensayos de destrucción con células NK in vitro

[0001055] Las células CD30-CAR T editadas en varias combinaciones para alterar CIITA, HLA-A, HLA-B, y/o B2M se analizaron como se describe en el Ejemplo 16.1 para determinar su capacidad para resistir la destrucción mediada por linfocitos citolíticos naturales (NK).

[0001056] PBMC de hospedador descongeladas y en reposo y células T de donante modificadas genéticamente

[0001057] Se descongelaron células NK crioconservadas y células T de donante como se describe en la Tabla 36 a una concentración celular de 1.5 x 10^6 células/ml en medio de crecimiento para células T (TCGM) compuesto por OpTmizer TCGM como se describe en el Ejemplo 16.3 y complementado adicionalmente con 100 U/mL de interleucina 2 humana recombinante (Peprotech, Cat. 200-02), 5 ng/mL IL-7 (Peprotech, Cat. 200-07), 5ng/mL IL-15 (Peprotech, Cat. 200-15) para células T y 500 U/mL de IL-2 sola para células NK. Las células se dejaron reposar en una incubadora a 37 °C durante la noche.

[0001058] La citometría de flujo se realizó como en el Ejemplo 11.2. La Tabla 37 muestra los genotipos de las células T de donante. La Tabla 38 y la Fig. 14 muestran el porcentaje medio de lisis de células T después de la exposición a células NK.

[0001059] **Tabla 37** - Células T de donante y células NK de hospedador

Tipo de célula		**ID de donante**	**HLA-A**	**HLA-A**	**HLA-B**	**HLA-B**	**HLA-C**	**HLA-C**
Células T de donante	WT	Donante 1	A*02:01	A*02:01	B*08:01	B*08:01	C*07:01	C*07:01
	B2M+CIITA	Donante 1	A*02:01	A*02:01	B*08:01	B*08:01	C*07:01	C*07:01
	KO triple (HLA-A/HLA-B/CIITA)	Donante 1	A*02:01	A*02:01	B*08:01	B*08:01	C*07:01	C*07:01

[0001060] **Tabla 38** - Lisis de células T después de la exposición a células NK

	Sin editar		**Sin transducir**		**B2M/CIITA KO**		**KO triple**	
E:T	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**	**% medio de destrucción**	**SD % de destrucción**
7.00	18.65	1.91	20.35	4.88	87.98	4.50	23.60	6.93
3.50	20.90	3.11	39.65	7.42	89.18	4.07	23.55	1.48
1.75	16.45	0.21	22.45	5.59	83.00	2.97	25.25	10.68
0.88	13.85	2.62	19.20	12.16	69.65	11.81	32.85	2.76
0.44	12.20	2.69	16.50	1.70	44.90	0.42	24.45	6.86
0.22	10.70	0.28	13.70	2.69	24.00	0.00	22.60	2.26

[0001061]

Ejemplo 17: Ediciones de inactivación génica doble y triple en celdas iPSC diferenciadas

[0001062] Las iPSC se reprogramaron a partir de PBMC humanas en el CCRM (Centro de Comercialización de Medicina Regenerativa). Después de múltiples ensayos de caracterización de clones, incluida la expresión de marcadores de pluripotencia y el cariotipo, se seleccionó un único clon de iPSC para la edición de genes mediada por CRISPR/Cas9. Las células iPSC seleccionadas se editaron utilizando la guía HLA-A G018995, la guía HLA-B G022020 y la guía CIITA G013675 para generar muestras con inactivación génica doble (HLA-A y CIITA DKO) o inactivación génica triple (HLA-A, HLA-B y CIITA TKO).

[0001063] Como se muestra en la **Tabla 39** a continuación, los datos de ddPCR mostraron una alta eficiencia de edición en las tres dianas en células iPSC masivas.

[0001064] **Tabla 39** – Eficiencias de edición para HLA-A, CIITA y HLA-B

	Edición de HLA-A (%)	Edición de CIITA (%)	Edición de HLA-B (%)
WT sin editar	-5	0	-8
DKO	87	84	N/A
TKO	87	84	79

[0001065] Después del cultivo en placas unicelulares, la expansión clonal y la caracterización del clon, se seleccionó adicionalmente un clon de iPSC DKO o TKO para diferenciarse en cardiomiocitos o progenitores pancreáticos. La diferenciación también se llevó a cabo en el CCRM.

[0001066] En el CCRM se verificaron cardiomiocitos diferenciados y progenitores pancreáticos. Brevemente, se analizó la presencia de un marcador cardíaco en los cardiomiocitos diferenciados. Más del 80% de las iPSC diferenciadas de diferentes grupos (tipo salvaje, DKO y TKO) resultaron positivas para troponina cardíaca (cTNT), un marcador cardíaco. De manera similar, después de la diferenciación, se observó que más del 80% de las células de tipo salvaje o TKO expresaban la homeobox 1 (PDX1) pancreática y duodenal y la homeobox 1 NK6 (NKX6.1), dos factores de transcripción clave que impulsan el desarrollo de las células beta. Estos datos sugieren que las iPSC DKO o TKO tienen una capacidad de diferenciación comparable a la de las iPSC de tipo salvaje.