

REIVINDICACIONES

1. Un ARN guía para editar un gen KLKB1, en donde el ARN guía comprende una secuencia guía seleccionada de SEQ ID NO: 15, 8 y 41.
2. El ARN guía de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 15.
3. El ARN guía de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 202, en donde la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 202 es 3' de la secuencia guía.
4. El ARN guía de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además una secuencia de nucleótidos seleccionada de SEQ ID NO: 170, 171, 172 y 173, en donde la secuencia de SEQ ID NOs: 170, 171, 172, o 173, es 3' de la secuencia guía.
5. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el ARN guía comprende además una cola 3'.
6. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el ARN guía comprende una modificación.
7. El ARN guía de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la modificación comprende una modificación del extremo 5'.
8. El ARN guía de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde la modificación comprende una modificación del extremo 3'.

9. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el ARN guía comprende una modificación en una región de horquilla.
10. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en donde la modificación comprende un nucleótido modificado con 2'-O-metil (2'-O-Me).
11. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde la modificación comprende un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.
12. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde la modificación comprende un nucleótido modificado con 2'-fluor (2'F).
13. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4-12, que comprende además la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 171, en donde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 171 es 3' de la secuencia guía.
14. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 4-12, que comprende además la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 173, en donde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 173 es 3' de la secuencia guía.
15. El ARN guía de acuerdo con la reivindicación 14, que es modificado de acuerdo con el patrón de SEQ ID NO: 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, o 450.
16. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-11, en donde el ARN guía se modifica de acuerdo con el patrón de SEQ ID NO: 300, en donde las Ns son colectivamente la secuencia guía de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.
17. El ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde la secuencia guía consiste en la secuencia SEQ ID NO: 15.

18. El ARN guía de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o 5 a 11, que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 405: GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU, en donde "mA", "mC", "mU" o "mG" denotan cada uno un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), y un * denota un enlace fosforotioato (PS).

19. Un ARN guía para editar un gen KLKB, en donde el ARN guía comprende la secuencia nucleotídica SEQ ID NO:603: mG*mG*mA*UUGCGUAUGGGACACAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU, en donde "mA," "mC," "mU," o "mG" cada uno denotan un nucleótido que se ha modificado con 2'-O-metil (2'-O-Me), un * denota un enlace de fosforotioato (PS).

20. Una composición que comprende un ARN guía de cualquiera de las reivindicaciones 1-19 y un agente de fijación a ADN guiado por ARN o un ARN mensajero (ARNm) que comprende una secuencia que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN.

21. La composición de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la composición comprende el ARNm que comprende una secuencia que codifica el agente de fijación al ADN guiado por ARN.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en donde el agente de fijación a ADN guiado por ARN es una nucleasa Cas9.

23. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en donde la Cas9 es Streptococcus pyogenes Cas9 (SpyCas9).

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el ARNm que codifica el agente de fijación a ADN guiado por ARN comprende el ARN de secuencia de cualquiera de SEQ ID NOs: 501-516, en donde cada timidina en la SEQ ID Nos: 501 y 506-515 es reemplazada por una uridina o una uridina modificada.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el ARNm que codifica el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende la secuencia de ARN SEQ ID NO: 511, donde cada timidina en SEQ ID NO: 511 se reemplaza por uridina o uridina modificada.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 22, en la que el ARNm que codifica el agente de unión al ADN guiado por ARN comprende la secuencia de ARN SEQ ID NO: 516.

27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde el ARNm que codifica un agente de unión al ADN guiado por ARN comprende una uridina modificada en una, varias o todas las posiciones ocupadas por la uridina en el ARNm.

28. La composición de la reivindicación 27, en la que la uridina modificada es N1-metilpseudouridina.

29. Una composición que comprende:

(a) un ARN guía que comprende

mG*mG*mA*UUGCGUAUGGGACACAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmG
mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmG
mGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU (SEQ ID NO: 603),
donde * denota un enlace fosforotioato (PS) y “mA”, “mC”, “mU” y “mG” denotan cada uno
un nucleótido que contiene una modificación 2'-O-metilo (2'-O-Me); y

(b) un ARN mensajero (ARNm) que comprende una secuencia que codifica una proteína Cas9 (SpyCas9) de *Streptococcus pyogenes*, donde el ARNm comprende la secuencia de ARN de SEQ ID NO: 516 que comprende N1-metilpseudouridina en todas las posiciones ocupadas por uridina en SEQ ID NO: 516.

30. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-29, que comprende además un excipiente farmacéutico.

31. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-30, en donde la composición comprende una nanopartícula lipídica (LNP).

32. La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la LNP comprende un lípido ionizable.

33. La composición de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el lípido ionizable es (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato.

34. La composición de la reivindicación 32 o 33, en donde el LNP comprende además un lípido auxiliar y un lípido sigiloso.

35. La composición de la reivindicación 34, en la que el LNP comprende además un lípido neutral.

36. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31-32 o 35, en donde la LNP comprende (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato, DSPC, colesterol, y PEG2k-DMG.

37. Una composición farmacéutica que comprende un ARN guía de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19 o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20-36.