

REIVINDICACIONES

1. Un ARN guía (gARN), que es un ARN guía único (sgARN), que comprende una región guía y una porción conservada, en donde la porción conservada comprende del extremo 5' al extremo 3':

- (i) una porción de región de tallo inferior que son nucleótidos LS1 a LS6, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (ii) una porción de región de protuberancia que son nucleótidos B1 a B2, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (iii) una porción de región de tallo superior que son nucleótidos US1 a US12, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (iv) una porción de región de protuberancia que son nucleótidos B3 a B6, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (v) una porción de región de tallo inferior que son nucleótidos LS7 a LS12, con respecto a SEQ ID NO: 400;
- (vi) una porción de región de nexo que son nucleótidos N1 a N18, con respecto a SEQ ID NO: 400; y
- (vii) una región de horquilla, en donde la región de horquilla comprende, del extremo 5' al extremo 3':
 - (a) una región de horquilla 1 que son nucleótidos H1-1 a H1-12, con respecto a SEQ ID NO: 400, en donde la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos de H1-1 a H1-12, y en donde una o más posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 está eliminada;
 - (b) un nucleótido, con respecto a SEQ ID NO: 400; y
 - (c) una región de horquilla 2 que son nucleótidos H2-1 a H2-15, con respecto a SEQ ID NO: 400;

en donde el sgARN comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3'.

2. El gARN de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

- (a) la posición H1-1 está eliminada o sustituida;
- (b) la posición H1-2 está eliminada o sustituida;
- (c) la posición H1-3 está eliminada o sustituida;
- (d) la posición H1-4 está eliminada;
- (e) la posición H1-5 está eliminada;
- (f) la posición H1-6 está eliminada o sustituida;
- (g) la posición H1-7 está eliminada o sustituida;
- (h) la posición H1-8 está eliminada o sustituida;
- (i) la posición H1-9 está eliminada o sustituida;
- (j) la posición H1-10 está eliminada o sustituida;

- (k) la posición H1-11 está eliminada;
 - (l) la posición H1-12 está eliminada;
 - (m) las posiciones H1-11 y H1-12 están eliminadas; o
 - (n) una combinación de dos o más de (a)-(m).
3. El gARN de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:
- (a) la posición H1-7 está sustituida con una G;
 - (b) la posición H1-8 está sustituida con una C;
 - (c) la posición H1-6 está sustituida con una C;
 - (d) la posición H1-7 está sustituida con una U;
 - (e) la posición H1-1 está sustituida con una C;
 - (f) la posición H1-12 está sustituida con una G;
 - (g) la posición N18 está sustituida;
 - (h) la posición N18 está sustituida con una C;
 - (i) la posición H1-12 está sustituida;
 - (j) la posición H1-12 está sustituida con una C o una A;
 - (k) la posición n está sustituida;
 - (l) la posición n está sustituida con una A; o
 - (m) una combinación de dos o más de (a)-(l).
4. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la región de tallo superior carece de 1-6 nucleótidos de US1 a US12.
5. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la región de horquilla 1 carece de 6 nucleótidos de H1-1 a H1-12.
6. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde uno, dos o tres de los nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-3 y H1-10, o H1-4 y H1-9, están eliminados.
7. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-3 y H1-10, y H1-4 y H1-9, están eliminados.
8. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la región de horquilla 1 comprende:
- (i) una secuencia seleccionada de cualquiera de AGAGCU, AGAAAU, CGAAAG, AAAAU, AAAGU, ACAGU, CAAG o AAAU;
 - (ii) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con cualquier secuencia

- seleccionada de (i); o
- (iii) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con cualquier secuencia de (i).
9. El gARN de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la región de horquilla 1 comprende una secuencia seleccionada de cualquiera de AGAGCU, AGAAAU, CGAAAG, AAAAU, AAAGU, ACAGU, CAAG o AAAU.
10. El gARN de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la región de horquilla 1 consiste en una secuencia seleccionada de cualquiera de AGAGCU, AGAAAU, CGAAAG, AAAAU, AAAGU, ACAGU, CAAG o AAAU, y en donde el gARN comprende una modificación en la región de horquilla 1, en donde la modificación en la región de horquilla 1 comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, o una combinación de los mismos.
11. El gARN de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la región de horquilla 1 comprende la secuencia CGAAAG.
12. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el gARN comprende (i) una modificación del extremo 5', (ii) una modificación del extremo 3', o ambas (i) y (ii).
13. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el gARN comprende una cola 3'.
14. El gARN de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la cola 3' comprende 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10 nucleótidos o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos.
15. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el gARN no comprende una cola 3'.
16. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende una modificación en la región de horquilla.
17. El gARN de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además (i) una modificación del extremo 5', (ii) una modificación del extremo 3', o ambas (i) y (ii).

18. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones a 1 a 17, en donde la región guía es de 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud.
19. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende una modificación del extremo protector, 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 de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido o una combinación de los mismos.
20. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende una modificación en la región de horquilla, en donde la modificación en la región de horquilla comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos o una combinación de estos.
21. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome).
22. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).
23. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.
24. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado abásico invertido.
25. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, que comprende una modificación en la región de horquilla, en donde la modificación en la región de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome).
26. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende una modificación en la región de horquilla, en donde la modificación en la región de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

27. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y 16 a 26, en donde el sgARN comprende una cola 3', en donde la cola 3' comprende una modificación de uno o más cualesquiera de los nucleótidos presentes en la cola 3'.

28. El gARN de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la cola 3' está completamente modificada.

29. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde la región de tallo superior comprende al menos una modificación.

30. El gARN de acuerdo con la reivindicación 29, en donde la modificación del tallo superior comprende uno o más cualesquiera de:

- (i) una modificación de uno o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior; y
- (ii) 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.

31. El gARN de acuerdo con la reivindicación 30, en donde la modificación del tallo superior comprende uno o más de:

- (i) un nucleótido modificado con 2'-OMe;
- (ii) un nucleótido modificado con 2'-O-moe;
- (iii) un nucleótido modificado con 2'-F; y
- (iv) combinaciones de dos o más de (i) – (iii).

32. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de:

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGC
ACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 281);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAG
GGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 481);

N₂₀GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 681);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 5);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 6);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 7);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 8);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 9);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 10);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 11);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 12);

ACACAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG
UUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 90);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGC
ACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 205);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGC
ACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 206);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCA
CCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 208);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUGGCA
CCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 209);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCA
CCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 210);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCAC
CGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 211);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCAC
CGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 212);

GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCG
AGUCGGUGC (SEQ ID NO: 290);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCU
GGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 405);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAA
GGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 406);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 408);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAGUG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 409);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 410);

N₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGG

CACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 411);

N_3N_x GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUAUGG
CACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 412);

N_3N_x GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAUUGGCA
CCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 490);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 605);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAUUG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 606);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUAUGG
CACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 608);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGUG
GCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 609);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGG
CACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 610);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGC
ACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 611);

N_{20} GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUAUGG
ACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 612);

N_{20} GUUUUAGAGCGAAAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAUUGGCAC
CGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 690);

ACGCAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 809);

GCCGAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 813);

UGCUCUGUAAGCUUACCCAGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 814);

ACACAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGCUAGAAUAGCAAGUGAAAAUAAGGCUAG
UCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 852);

ACACAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUGAGGCUA
GUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 853);

ACACAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUGAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 855);

ACACAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA
GUCCGUUAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 857); o

ACACAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAGCUAGAAUAGCAAGUGAAAAUGAGGCUA
GUCCGUGAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO: 859);

en donde N_x representa x nucleótidos contiguos, donde x es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25.

33. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, que comprende la secuencia modificada de nucleótidos de cualquiera de:

GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC
GUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 381);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 581);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 781);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 105);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 106);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 107);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 108);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 109);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 110);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 111);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUA
AGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 112);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 181);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGU
UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO:
190);

GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAGCUGGC
ACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 305);

GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAGAAAUGGC
ACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 306);

GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGC
ACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 307);

GUUUUAGAGCUAGAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAAUGGCA
CCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 308);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAGUGGCA
CCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 309);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACAGUGGCA
CCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 310);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACAAGGGCAC
CGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 311);

GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAUAUGGCAC
CGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 312);

GUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAG
AAUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 390);

GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC
GUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 391);

GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC
GUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 393);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAG
AGCUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 505);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAG
AAUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 506);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG
AAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 507);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA
AUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 508);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA
GUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 509);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA
GUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 510);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAC
GGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 511);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA
UGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 512);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU
AUCAAGAAUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 590);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU
*mG*mC (SEQ ID NO: 591);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*

mG*mC (SEQ ID NO: 593);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAG
AGCUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 705);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAG
AAUAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 706);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG
AAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 707);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAA
AAUAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 708);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAA
AGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 709);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAC
AGUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 710);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACA
AGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 711);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAA
AUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 712);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmGmAmAmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU
UAUCAAGAAUAGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 790);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU
*mG*mC (SEQ ID NO: 791);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*
mG*mC (SEQ ID NO: 793);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmC
mGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 795);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmG
mAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 797);

mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m
C (SEQ ID NO: 909);

mA*mC*mG*CAAAUAUCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmC
mGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 911);

mG*mC*mC*GAGUCUGGAGAGCUGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 913);

mU*mG*mC*UCUGUAAGCUUACCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m
C (SEQ ID NO: 914);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGGCACCGAGUCGG*
mU*mG*mC (SEQ ID NO: 921);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGmGmCmAmCmCmGmAmGmU
mCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 922);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAUUAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA*C*GAAAGGGCACCGA
GUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 923);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAUUAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA*C*mGmAmAmAmGm
GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 924);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA*C*mGmAmAmAmGmGmGmCm
AmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 925);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAUUAAU*AAGGCUAGUCCGUUAUCA*C*mGmAmAmAmGmGmGmC
mAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 926);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAUUAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCACmGmAmAmAmGmG
mGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 927);

mA*mC*ACAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm
GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 928);

mA*mC*mA*CAA*AUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m
C (SEQ ID NO: 929);

mA*mC*mA*CAAAUACC*AGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m
C (SEQ ID NO: 930);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGmGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmU
mAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*
mC (SEQ ID NO: 931);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGU*UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 932);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAG*AmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 933);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGA*mGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 934);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCmAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 935);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAA*GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 936);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAG*UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 937);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAU*AAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 938);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAG*GCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 939);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGG*CUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 940);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGC*UAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 941);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUmAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 942);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCmCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 943);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA*UCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 944);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA*CGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 945);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAC*GAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*m

C (SEQ ID NO: 946);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

(SEQ ID NO: 947);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmA
mUmAmGmCmAA*G*UUAAAAU*AAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*
mU*mG*mC (SEQ ID NO: 948);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*
mG*mC (SEQ ID NO: 949);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCA*C*GAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*
mC (SEQ ID NO: 950);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUGAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 951);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUGAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 952);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAAAAU*GAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA*C*mGmAmAmAmGm
GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 953);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUGAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 954);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUGA*UCA*C*mGmAmAmAmGm
GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 955);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 956);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCC*C*mGmAmAmAmGm
GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 957);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUCGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUGAAAAUGAGGCUAGUCCGUGAUCCCGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC

(SEQ ID NO: 958);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUCG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UGAAAAU*GAG*G*C*UmAGUCmCGUGA*UCC*C*mGmAmAmAmGm
GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 959);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUU*AG*A*mGmCmUmAmGmAmAmA
mUmAmGmCmAA*G*UU*AAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUU*A*UC*A*C*mGmAmAm
AmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 960);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGGGCACCGAGUCGG*mU
*mG*mC (SEQ ID NO: 962);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGmGmCmAmCmCmGfAfGfUfCm
GmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 963);

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmA
mGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGmGmCmAmCmCmGAGUCmGm
G*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 964);

mA*mC*mACAAAUACCAGUCCAGCGmGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm
AmGmCmAAGUUAAAAUAAGGCUmAGUCmCGUUUAUCACmGmAmAmAmGG*mGmCmAmC
mCmGAGUCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 965);

mA*mC*fAfCAfA*fUfAfCfC*fAGUCCfAfGCfGmGU*UUUAG*fA*mGmCmUmAmGmA
mAmAmUmAmGmCmAfA*G*UUfAAfAAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGUCmCfGUUA*fUfCA*C*f
G*mAmAmAmGfG*mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUfCmGmGmU*mG*mC (SEQ ID NO: 966);

mA*mC*ACAA*AUACC*AGUCCAGCGmGU*UUUAG*A*mGmCmUmAmGmAmAmAm
UmAmGmCmAA*G*UUAAAAU*AAG*G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA*C*G*mAmAmAmGG*
mGmCmAmCmCmGA*G*UCmGmGmU*mG*mC (SEQ ID NO: 967);

mA*mC*fAfCAfAAfUfAfCfCAfGUCCfAfGCfGmGU*UUUAG*fAmGmCmUmAmGmAmA
mAmUmAmGmCmAfAG*UUfAAfAAfUfAfAfGfGfCfUmAGUCmCfGUUA*fUfCA*C*fGmA
mAmGfGmGmCmAmCmCmGfAfGfUfCmGmGmU*mG*mC (SEQ ID NO: 968);

mA*mC*ACAAUACCAGUCCAGCGmGU*UUUAG*fA*mGmCmUmAmGmAmAmAmU
mAmGmCmAfA*G*UUfAAfAAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGUCmCfGUGA*fUfCA*C*fG*mAmA
mAmGfG*mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUfCmGmGmU*mG*mC (SEQ ID NO: 969);

mA*mC*fAfCAfA*fUfAfCfC*fAGUCCfAfGCfGmGU*UUUfAfG*fA*mGmCmUmAmG
mAmAmAmUmAmGmCmAfA*fG*fUfUfAAfAfAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGfUCmCfGUUfA*f
UfCfA*fC*fG*mAmAmAmGfG*mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUfCmGmGmU*mG*mC (SEQ ID
NO: 970);

mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC*fCAfGfUCC*fAfGCGmGUUUfUAGmAmGmCmUmA
mGmAmAmAmUmAmGmCmAmAGUfUmAfAmAfAmUAmAmGmGmCmUmAGUmCmCGUf
UAmUmCmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 971);

mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC*fCAfGfUCC*fAfGCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGm
AmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCG
G*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 972);

mA*mC*mA*mCAAfU*ACfCAfGUCC*AGCGmGUUUfUAGmAmGmCmUmAmGmAm
AmAmUmAmGmCmAmAGUfUAAAAmUAAGGCUAGUCCGUfUAUmCACGAAAGGmGmCm
AmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 973);

mA*mC*mA*mCAAfU*ACfCAfGUCC*AGCGmGUUUUAmGmAmGmCmUAmGmAmA
mAmUAmGmCmAmAGUfUAAAAmUAAGGCUAGUCCGUfUA*mUmCA*CmGmAmAmAmG
mGGmCAmCCGfAfGfUCmGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 974); o

mA*mC*mA*CAAAUACCAGUCCAGCGGUUUUAGAmGmCmUAmGmAmAmAmUAmGC
AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGmCAmCCGfAfGfUCmGG*mU*mG*m
C (SEQ ID NO: 975);

en donde N_x representa x nucleótidos contiguos, donde x es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, $(mN^*)_3$ representa tres nucleótidos consecutivos cada uno teniendo cualquier base, un 2'-OMe y un 3' enlace de fosforotioato (PS) al siguiente nucleótido, m representa un nucleótido que ha sido modificado con 2'-Ome, f representa un nucleótido que ha sido modificado con 2'-F, y * representa un nucleótido que está unido al siguiente nucleótido con un enlace de PS.

34. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende la secuencia de nucleótidos de GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCG AGUCGGUGC (SEQ ID NO: 281).

35. El gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, que comprende una secuencia modificada de nucleótidos seleccionada de cualquiera de:

GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC
GUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 381);

GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC
GUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 391);

GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC
GUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
(SEQ ID NO: 393);

$(mN^*)_3N_x$ GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG
AAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 507);

$(mN^*)_3N_x$ GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 581);

$(mN^*)_3N_x$ GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG

CUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU
*mG*mC (SEQ ID NO: 591);

(mN*)₃N_xGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*
mG*mC (SEQ ID NO: 593);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACG
AAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 707);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC (SEQ ID NO: 781);

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU
*mG*mC (SEQ ID NO: 791); o

(mN*)₃N₁₇GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGG
CUAGUCCGUUAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*
mG*mC (SEQ ID NO: 793);

en donde N_x representa x nucleótidos contiguos, donde x es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, (mN*)₃ representa tres nucleótidos consecutivos cada uno teniendo cualquier base, un 2'-OMe y un 3' enlace de fosforotioato (PS) al siguiente nucleótido, m representa un nucleótido que ha sido modificado con 2'-Ome, y * representa un nucleótido que está unido al siguiente nucleótido con un enlace de PS.

36. Una composición de nanopartícula lipídica (LNP) que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35.

37. Una composición que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 que comprende además una nanopartícula lipídica (LNP).

38. Una composición que comprende el gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, o la composición de acuerdo con la reivindicación 36 o 37, que comprende además una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica la proteína Cas.

39. La composición o composición LNP de acuerdo con la reivindicación 38, en donde la proteína Cas es una Cas9.

40. La composición o composición LNP de acuerdo con la reivindicación 39, en donde la Cas9 es una Cas9 de *S. pyogenes* o una Cas 9 de *S. aureus*.

41. La composición o composición LNP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones

38 a 40, en donde la proteína Cas es una nickasa o una dCas.

42. La composición o composición LNP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, en donde la proteína Cas está modificada.

43. La composición o composición LNP de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la proteína Cas modificada comprende una señal de localización nuclear (NLS).

44. La composición o composición LNP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, que comprende un ácido nucleico que codifica la proteína Cas.

45. La composición o composición LNP de acuerdo con la reivindicación 44, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 1099-1127 o 1129-1146.

46. Una formulación farmacéutica que comprende el gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o la composición o composición LNP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 45 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

47. Un método *in vitro* o *ex vivo* para modificar un ADN diana que comprende administrar una proteína Cas o un ácido nucleico que codifica una proteína Cas y uno o más cualesquiera de los siguientes a una célula:

- i. el gARN de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35;
- ii. la composición o composición LNP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 45; y
- iii. la formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, en donde el método da como resultado una inserción o eliminación en un gen.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 47 o 48, que comprende además administrar a la célula una plantilla, en donde al menos una parte de la plantilla se incorpora en un ADN diana en un sitio de rotura bicatenaria o cerca de este inducido por la proteína Cas.