

ARN GUÍA MODIFICADOS QUE INCLUYEN UNA REGION DE HORQUILLA ACORTADA PARA EDICIÓN DE GENES

[0001] La presente solicitud de patente reivindica la prioridad a la solicitud provisional estadounidense N.º 62/946.905, presentada el 11 de diciembre de 2019, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia en su totalidad para todos los fines.

[0002] La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó electrónicamente en formato ASCII y se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Dicha copia en ASCII, creada el 9 de diciembre de 2020, tiene el nombre 01155-0032-00PCT_ST25.txt y un tamaño de 614.499 bytes.

[0003] La presente divulgación se refiere al campo de la edición de genes mediante el uso de sistemas CRISPR/Cas, una parte del sistema inmunitario procariota que reconoce y corta elementos genéticos exógenos. El sistema CRISPR/Cas se basa en una única nucleasa, denominada proteína 9 asociada a CRISPR (Cas9), que induce roturas específicas del sitio en el ADN. Cas9 es guiada a secuencias de ADN específicas por pequeñas moléculas de ARN denominadas ARN guía (gARN). Un ARN guía completo comprende tracrARN (trARN) y crisprARN (crARN). Un crARN que comprende una región guía también puede denominarse gARN, con la comprensión de que para formar un gARN completo debe asociarse de manera covalente o no covalente con un trARN. El trARN y el crARN pueden estar contenidos dentro de un ARN guía único (sgARN) o en dos moléculas de ARN separadas de un ARN guía dual (dgARN). Cas9 en combinación con trARN y crARN o un sgARN se denomina complejo de ribonucleoproteína Cas9 (RNP).

[0004] Los oligonucleótidos, y en particular el ARN, a veces se degradan en las células y en el suero mediante escisión no enzimática, de endonucleasa o exonucleasa. Los oligonucleótidos se pueden sintetizar con modificaciones en diversas posiciones para reducir o prevenir tal degradación. Dada la naturaleza cíclica y el rendimiento imperfecto de la síntesis de oligonucleótidos, sería conveniente acortar el gARN al tiempo que se mantiene o incluso se mejora su actividad, por ejemplo, de modo que el gARN se pueda obtener con mayor rendimiento, y/o las composiciones que comprenden el gARN tengan mayor homogeneidad y/o menos productos incompletos o erróneos. Además, se desean métodos y composiciones mejorados para prevenir tal degradación, mejorar la estabilidad de los gARN y mejorar la eficacia de edición de genes, especialmente para aplicaciones terapéuticas.

SÍNTESIS

[0005] En algunas formas de realización, se proporcionan herramientas de edición de genoma que comprenden ARN guía (gARN) con una o más regiones acortadas y/o sustituciones como se describe en la presente. Las regiones acortadas o sustituciones descritas en la presente pueden facilitar la síntesis del gARN con mayor rendimiento y/u homogeneidad, y/o pueden mejorar la estabilidad del gARN y el complejo gARN/Cas9 y mejorar la actividad de Cas9 (por ejemplo, SaCas9, SpyCas9 y equivalentes) para escindir el ADN diana.

[0006] En algunas formas de realización, se proporcionan crisprARN (crARN) y/o tracrARN (trARN) con una o más regiones acortadas y/o sustituciones como se describe en

la presente. En algunas formas de realización, el crARN modificado y/o el trARN modificado comprenden un ARN guía dual (dgARN). En algunas formas de realización, el crARN modificado y/o el trARN modificado comprenden un ARN guía único (sgARN). Las regiones acortadas y/o sustituciones descritas en la presente pueden facilitar la síntesis del gARN con mayor rendimiento y/u homogeneidad, y/o pueden mejorar la estabilidad del gARN y el complejo gARN/Cas9 y mejorar la actividad de Cas9 (por ejemplo, SauCas9, SpyCas9 y equivalentes) para escindir el ADN diana. En comparación con los sgARN de 100 meros u otros ARN guía cortos, la síntesis de los ARN guía divulgados en la presente puede aumentar el rendimiento bruto de un ARN guía. De manera similar, se puede aumentar la pureza de la muestra de gARN según se mide mediante la proporción del producto de longitud completa, por ejemplo, pureza bruta. El gARN se puede obtener con mayor rendimiento, y/o las composiciones que comprenden el gARN pueden tener mayor homogeneidad y/o menos productos incompletos o erróneos. La pureza del ARN guía puede evaluarse mediante métodos de cromatografía de líquidos de alta resolución de fase reversa de pares iónicos (IP-RP-HPLC) y HPLC de intercambio iónico, por ejemplo, como en Kanavarioti *et al*, Sci Rep **9**, 1019 (2019) (doi:10.1038/s41598-018-37642-z). Mediante el uso de espectroscopía UV a una longitud de onda de 260 nm, la pureza bruta y la pureza final se pueden determinar mediante la relación de absorbancia del pico principal con respecto a la absorbancia acumulada de todos los picos en el cromatograma. El rendimiento sintético se determina como la relación de la absorbancia a 260 nm de la muestra final en comparación con la absorbancia teórica de los materiales de entrada.

[0007] Se abarcan las siguientes formas de realización.

La forma de realización 1 es un ARN guía (gARN) que comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada de un gARN que comprende uno o más de:

(a) una región de horquilla 1 acortada o una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde (i) la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos; y (A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o (B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o (ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 9-10 nucleótidos, incluso H1-1 y/o H1-12; o (iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos y una o más de las posiciones N18, H1-12 o N están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o (iv) al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece opcionalmente de (aa) uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8, (bb) 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/o H1-4 y H1-9, y/o (cc) 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1; y/o

(b) una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos; y/o

(c) una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14, en donde el nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina ni una adenina precedida por una pirimidina.

La forma de realización 1.01 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 1 nucleótido.

La forma de realización 1.02 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 2 nucleótidos.

La forma de realización 1.03 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 3 nucleótidos.

La forma de realización 1.04 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 4 nucleótidos.

La forma de realización 1.05 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 5 nucleótidos.

La forma de realización 1.06 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 6 nucleótidos.

La forma de realización 1.07 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 7 nucleótidos.

La forma de realización 1.08 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 sustituida y carece de 8 nucleótidos.

La forma de realización 1.09 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 1, en donde el gARN comprende una horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada en la que H1-1 y H1-12 están sustituidas con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick.

La forma de realización 1.10 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada en la que H1-2 y H1-11 están sustituidas con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick.

La forma de realización 1.11 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada en la que H1-3 y H1-10 están sustituidas con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick.

La forma de realización 1.12 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada en la que H1-4 y H1-9 están sustituidas con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick.

La forma de realización 1.13 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-5 está eliminada.

La forma de realización 1.14 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-6 está eliminada.

La forma de realización 1.15 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-7 está eliminada.

La forma de realización 1.16 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-8 está eliminada.

La forma de realización 1.17 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde dos de H1-5, H1-6, H1-7 y H1-8 están eliminadas.

La forma de realización 1.18 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-1 y H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 1.19 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-2 y H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 1.20 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-3 y H1-10 están eliminadas.

La forma de realización 1.21 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-4 y H1-9 están eliminadas.

La forma de realización 1.22 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde dos pares de posiciones H1-1 y H1-12, posiciones H1-2 y H1-11, posiciones H1-3 y H1-10 y posiciones H1-4 y H1-9 están eliminadas.

La forma de realización 1.23 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde tres pares de posiciones H1-1 y H1-12, posiciones H1-2 y H1-11, posiciones H1-3 y H1-10 y posiciones H1-4 y H1-9 están eliminadas.

La forma de realización 2 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-1 está eliminada.

La forma de realización 3 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-1.23, en donde la posición H1-1 está sustituida.

La forma de realización 4 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-2 está eliminada.

La forma de realización 5 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-3, en donde la posición H1-2 está sustituida.

La forma de realización 6 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-3 está eliminada.

La forma de realización 7 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-5, en donde la posición H1-3 está sustituida.

La forma de realización 8 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-4 está eliminada.

La forma de realización 9 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-7, en donde la posición H1-5 está eliminada.

La forma de realización 10 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-6 está eliminada.

La forma de realización 11 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-9, en donde la posición H1-6 está sustituida.

La forma de realización 12 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-7 está eliminada.

La forma de realización 13 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11, en donde la posición H1-7 está sustituida.

La forma de realización 14 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-8 está eliminada.

La forma de realización 15 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-13, en donde la posición H1-8 está sustituida.

La forma de realización 16 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-9 está eliminada.

La forma de realización 17 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-15, en donde la posición H1-9 está sustituida.

La forma de realización 18 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-10 está eliminada.

La forma de realización 19 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-17, en donde la posición H1-10 está sustituida.

La forma de realización 20 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-11 está eliminada.

La forma de realización 21 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-12 está eliminada.

La forma de realización 22 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-7, que comprende una región de horquilla 1 acortada que carece de 6-8 nucleótidos.

La forma de realización 23 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 4 nucleótidos.

La forma de realización 24 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-22, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 5 nucleótidos.

La forma de realización 25 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-22, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 6 nucleótidos.

La forma de realización 26 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 23-25, en donde los 4, 5 o 6 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada incluyen 2 sustituciones o menos.

La forma de realización 27 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 26, en donde los 4, 5 o 6 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada incluyen una sustitución.

La forma de realización 28 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 26, en donde los 4, 5 o 6 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada no están sustituidos.

La forma de realización 29 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-2 a H1-4 están eliminadas.

La forma de realización 30 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-2 a H1-5 están eliminadas.

La forma de realización 31 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-9 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 32 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-8 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 33 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 34 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 33, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AGAAAU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 35 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-32, en donde las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-9 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 36 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 35, en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada, opcionalmente en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación.

La forma de realización 37 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 35 o 36, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AAAAU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 38 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-32, en donde las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 39 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 38, en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada, opcionalmente en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación.

La forma de realización 40 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 38 o 39, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AAAU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 41 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-32, en donde las posiciones H1-1, H1-3 a H1-8 y H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 42 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 41, en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada, opcionalmente en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación.

La forma de realización 43 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 41 o 42, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia CAAG;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 44 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-1 a H1-8 están eliminadas.

La forma de realización 45 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-11 a H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 46 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-32, en donde las posiciones H1-2 a H1-8 están eliminadas.

La forma de realización 47 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 46, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AAAGU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 48 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-32, en donde las posiciones H1-3 a H1-9 están eliminadas.

La forma de realización 49 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 48, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia ACAGU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 50 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-7 está sustituida con una G.

La forma de realización 51 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-8 está sustituida con una C.

La forma de realización 52 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-7 y H1-8 están sustituidas.

La forma de realización 53 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-7 y H1-8 están sustituidas con una G y una C, respectivamente.

La forma de realización 54 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-7 y H1-8 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 55 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 54, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AGAGCU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 56 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-6 está sustituida con una C.

La forma de realización 57 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-7 está sustituida con una U.

La forma de realización 58 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-6 y H1-7 están sustituidas.

La forma de realización 59 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-6 y H1-7 están sustituidas con una C y una U, respectivamente.

La forma de realización 60 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-6 y H1-7 están sustituidas con una C y una U, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 61 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 60, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AGCUAU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 62 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-1 está sustituida con una C.

La forma de realización 63 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-12 está sustituida con una G.

La forma de realización 64 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-1 y H1-12 están sustituidas.

La forma de realización 65 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-1 y H1-12 están sustituidas con una C y una G, respectivamente.

La forma de realización 66 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-1 y H1-12 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 67 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 66, en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada, opcionalmente en donde cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación.

La forma de realización 68 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 66 o 67, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia CGAAAG;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 69 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-22, que comprende una región de horquilla 1 acortada que carece de 9-10 nucleótidos.

La forma de realización 70 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 69, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 2 nucleótidos.

La forma de realización 71 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 69, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 3 nucleótidos.

La forma de realización 72 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 70 o 71, en donde los 2 o 3 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada no están sustituidos.

La forma de realización 73 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-11 a H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 74 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 73, en donde las posiciones H1-1 a H1-8 y H1-11 a H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 75 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 74, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AA; o
- (b) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 76 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-21 o 69-72, en donde las posiciones H1-1 a H1-9 y H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 77 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 76, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia AG;
- (b) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 78 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-21, que comprende una región de horquilla 1 acortada que carece de 5-10 nucleótidos.

La forma de realización 79 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 78, en donde la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 7 nucleótidos.

La forma de realización 80 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 78 o 79, en donde las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 81 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N18 está sustituida.

La forma de realización 82 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 81, en donde la posición N18 está sustituida con una C.

La forma de realización 83 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 82, en donde la posición N18 está sustituida con una C y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 84 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 83, en donde el gARN comprende un segmento que contiene la posición N18, la región de horquilla 1 acortada y la posición N, y el segmento comprende:

- (a) la secuencia CACUUG;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 85 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H1-12 está sustituida.

La forma de realización 86 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 85, en donde la posición H1-12 está sustituida con una C.

La forma de realización 87 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 86, en donde la posición H1-12 está sustituida con una A.

La forma de realización 88 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N está sustituida.

La forma de realización 89 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 88, en donde la posición N está sustituida con una A.

La forma de realización 90 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 89, en donde la posición H1-12 está sustituida con una C y la posición N está sustituida con una A.

La forma de realización 91 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 90, en donde la posición H1-12 está sustituida con una C, la posición N está sustituida con una A y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 92 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 91, en donde el gARN comprende un segmento que contiene la posición N18, la región de horquilla 1 acortada y la posición N, y el segmento comprende:

- (a) la secuencia AACUCA;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 93 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 85, en donde la posición H1-12 está sustituida con una A y la posición N está sustituida con una A.

La forma de realización 94 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 93, en donde la posición H1-12 está sustituida con una A, la posición N está sustituida con una A y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 95 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 94, en donde el gARN comprende un segmento que contiene la posición N18, la región de horquilla 1 acortada y la posición N, y el segmento comprende:

- (a) la secuencia AACUAA;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 96 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una región de tallo superior acortada.

La forma de realización 97 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 96, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos.

La forma de realización 98 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 97, en donde la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 6 nucleótidos.

La forma de realización 99 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 97, en donde la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 7 nucleótidos.

La forma de realización 100 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 97, en donde la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 8 nucleótidos.

La forma de realización 101 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 97, en donde la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 9 nucleótidos.

La forma de realización 102 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 97, en donde la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 10 nucleótidos.

La forma de realización 103 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 97,

en donde la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 11 nucleótidos.

La forma de realización 104 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 98-103, en donde los 6, 7, 8, 9, 10 u 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada incluyen 4 sustituciones o menos.

La forma de realización 105 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 98-103, en donde los 6, 7, 8, 9, 10 u 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada incluyen 2 sustituciones o menos.

La forma de realización 106 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 98-103, en donde los 6, 7, 8, 9, 10 u 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada incluyen una sustitución.

La forma de realización 107 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 98-103, en donde los 6, 7, 8, 9, 10 u 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada no están sustituidos.

La forma de realización 108 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US3 está eliminada.

La forma de realización 109 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US4 está eliminada.

La forma de realización 110 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US5 está eliminada.

La forma de realización 111 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US8 está eliminada.

La forma de realización 112 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US9 está eliminada.

La forma de realización 113 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US10 está eliminada.

La forma de realización 114 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones US4 y US9 están eliminadas.

La forma de realización 115 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 114, en donde las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 116 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 114 o 115, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

- (a) la secuencia GCUGAAAGGC (SEQ ID NO: 1004);
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 117 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones US3 y US4 están eliminadas.

La forma de realización 118 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones US9 y US10 están eliminadas.

La forma de realización 119 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 118, en donde las posiciones US3, US4, US9 y US10 están eliminadas.

La forma de realización 120 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 119, en donde las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 121 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 119 o 120, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

- (a) la secuencia GCGAAAGC;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 122 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 119 o 121, en donde las posiciones H1-1 y H1-4 a H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 123 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 119, en donde las posiciones US3, US4, US8, US9 y US10 están eliminadas.

La forma de realización 124 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 123, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

- (a) la secuencia GCGAAGC;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 125 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 119, en donde las posiciones US3, US4, US5, US9 y US10 están eliminadas.

La forma de realización 126 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 125, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

- (a) la secuencia GCAAAGC (SEQ ID NO: 1005);
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 127 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107, en donde la posición US3 está sustituida, opcionalmente con una G.

La forma de realización 128 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127, en donde la posición US4 está sustituida, opcionalmente con una C.

La forma de realización 129 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127-128, en donde la posición US9 está sustituida, opcionalmente con una G.

La forma de realización 130 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127-129, en donde la posición US10 está sustituida, opcionalmente con una C.

La forma de realización 131 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127-130, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas, opcionalmente con una G y una C, respectivamente.

La forma de realización 132 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127-131, en donde las posiciones US4 y US9 están sustituidas, opcionalmente con una C y una G, respectivamente.

La forma de realización 133 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 132, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están sustituidas con una C y una G, respectivamente.

La forma de realización 134 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 133, en donde la posición US5 está eliminada.

La forma de realización 135 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 133 o 134, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y la posición US8 está eliminada.

La forma de realización 136 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 135, en donde las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 137 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 135 o 136, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

- (a) la secuencia GCGCGAAGCGC (SEQ ID NO: 1008);
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 138 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127-131, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una C y una G, respectivamente.

La forma de realización 139 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 138, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están eliminadas.

La forma de realización 140 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 139, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

- (a) la secuencia GCGGAAACGC (SEQ ID NO: 1006);
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de

(a).

La forma de realización 141 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-107 o 127-131, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están eliminadas.

La forma de realización 142 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 141, en donde la región de tallo superior acortada comprende:

(a) la secuencia GCCGAAAGGC (SEQ ID NO: 1007);

(b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o

(c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 143 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición LS6 está sustituida.

La forma de realización 144 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición LS7 está sustituida.

La forma de realización 145 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US3 está sustituida.

La forma de realización 146 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición US10 está sustituida.

La forma de realización 147 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición B3 está sustituida.

La forma de realización 148 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 147, en donde la posición B3 está sustituida con una G.

La forma de realización 149 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N7 está sustituida.

La forma de realización 150 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 149, en donde la posición N7 está sustituida con una C.

La forma de realización 151 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 149, en donde la posición N7 está sustituida con una U.

La forma de realización 152 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N15 está sustituida.

La forma de realización 153 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 152, en donde la posición N15 está sustituida con una C.

La forma de realización 154 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 152, en donde la posición N15 está sustituida con una U.

La forma de realización 155 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N17 está sustituida.

La forma de realización 156 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 155, en donde la posición N17 está sustituida con una G.

La forma de realización 157 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H2-2 está sustituida.

La forma de realización 158 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H-14 está sustituida.

La forma de realización 159 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones LS 6 y LS7 están sustituidas.

La forma de realización 160 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 159, en donde las posiciones LS 6 y LS7 están sustituidas con una U y una A, respectivamente.

La forma de realización 161 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas.

La forma de realización 162 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 161, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente.

La forma de realización 163 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas.

La forma de realización 164 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 163, en donde las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas con una A y una U, respectivamente.

La forma de realización 165 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 164, en donde las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas con una G y una C, respectivamente.

La forma de realización 166 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de las posiciones US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 y H2-14 están sustituidas.

La forma de realización 167 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 166, en donde las posiciones US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 y H2-14 están sustituidas.

La forma de realización 168 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos 2, 3, 4 o 5 de los siguientes son verdaderos:

(a) las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente;

(b) las posiciones LS6 y LS7 están sustituidas con una U y una A, respectivamente;

(c) la posición B3 está sustituida con una G;

(d) la posición N15 está sustituida con una C;

(e) la posición N17 está sustituida con una G; y/o

(f) las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas con una A y una U, respectivamente.

La forma de realización 169 es el gARN de acuerdo con la forma de realización, en donde las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente;

las posiciones LS 6 y LS7 están sustituidas con una U y una A, respectivamente; la posición B3 está sustituida con una G; la posición N15 está sustituida con una C; la posición N17 está sustituida con una G; y las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas con una A y una U, respectivamente.

La forma de realización 170 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 171 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 170, en donde la región de horquilla 1 acortada comprende:

- (a) la secuencia ACUU;
- (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o
- (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

La forma de realización 172 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N2 está sustituida con una C, opcionalmente en donde las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 173 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones US1-US4 y US9-US12 están eliminadas, opcionalmente en donde las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 174 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 173, en donde las posiciones H1-2 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 175 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones H1-1 a H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 176 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las posiciones US2-US4 y US9-US11 están eliminadas.

La forma de realización 177 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 176, en donde las posiciones H1-2 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 178 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 176, en donde las posiciones H1-1 y H1-4 a H1-12 están eliminadas.

La forma de realización 179 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US3-US5 y US8-US10 están eliminadas.

La forma de realización 180 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US3-US4 y US7-US10 están eliminadas.

La forma de realización 181 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US3-US10 están eliminadas.

La forma de realización 182 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US2-US5 y US8-US11 están eliminadas.

La forma de realización 183 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US2-US6 y US8-US11 están eliminadas.

La forma de realización 184 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización 1-175, en donde las posiciones US2-US11 están eliminadas.

La forma de realización 185 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US1-US5 y US8-US12 están eliminadas.

La forma de realización 186 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-175, en donde las posiciones US1-US5 y US7-US12 están eliminadas.

La forma de realización 187 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición H2-15 está eliminada.

La forma de realización 188 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 187, en donde las posiciones H2-14 y H2-15 están eliminadas.

La forma de realización 189 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N6 está eliminada, opcionalmente en donde las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

La forma de realización 190 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición LS6 está sustituida, opcionalmente con una C.

La forma de realización 191 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición B3 está sustituida, opcionalmente con una C.

La forma de realización 192 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N1 está sustituida, opcionalmente con una C.

La forma de realización 193 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N7 está sustituida, opcionalmente con una G.

La forma de realización 194 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N15 está sustituida, opcionalmente con una G.

La forma de realización 195 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la posición N17 está sustituida con una no pirimidina, opcionalmente con una G.

La forma de realización 196 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN es un sgARN.

La forma de realización 197 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-195, en donde el gARN es un crARN o dgARN.

La forma de realización 198 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una modificación del extremo 5'.

La forma de realización 199 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una modificación del extremo 3'.

La forma de realización 200 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una modificación del extremo 5' y

una modificación del extremo 3'.

La forma de realización 201 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una cola 3'.

La forma de realización 202 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 201, en donde la cola 3' comprende alrededor de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10, al menos 1-5, al menos 1-3, al menos 1-4, al menos 1-5, al menos 1-5, al menos 1-7 o al menos 1-10 nucleótidos.

La forma de realización 203 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 202, en donde la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos.

La forma de realización 204 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN no comprende una cola 3'.

La forma de realización 205 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación en la región de horquilla.

La forma de realización 206 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación del extremo 3' y una modificación en la región de horquilla.

La forma de realización 207 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación del extremo 3', una modificación en la región de horquilla y una modificación del extremo 5'.

La forma de realización 208 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación del extremo 5' y una modificación en la región de horquilla.

La forma de realización 209 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende además una región guía.

La forma de realización 210 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende una modificación del extremo protector, tal como 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 de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido o combinaciones de estos.

La forma de realización 211 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación en la región de horquilla comprende un nucleótido modificado seleccionado de nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos o combinaciones de estos.

La forma de realización 212 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome).

La forma de realización 213 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o

comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

La forma de realización 214 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

La forma de realización 215 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado abásico invertido.

La forma de realización 216 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación en la región de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome).

La forma de realización 217 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación en la región de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

La forma de realización 218 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' comprende cualquiera de:

- i. una modificación de uno o más cualesquiera de los últimos 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótidos;
- ii. un nucleótido modificado;
- iii. dos nucleótidos modificados;
- iv. tres nucleótidos modificados;
- v. cuatro nucleótidos modificados;
- vi. cinco nucleótidos modificados;
- vii. seis nucleótidos modificados; y
- viii. siete nucleótidos modificados.

La forma de realización 219 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' comprende uno o más de:

- i. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;
- ii. un nucleótido modificado con 2'-Ome;
- iii. un nucleótido modificado con 2'-O-moe;
- iv. un nucleótido modificado con 2'-F;
- v. un nucleótido modificado abásico invertido; y
- vi. una combinación de uno o más de (i.) – (v.).

La forma de realización 220 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una cola 3' que comprende uno o más de:

- i. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;

- ii. un nucleótido modificado con 2'-Ome;
- iii. un nucleótido modificado con 2'-O-moe;
- iv. un nucleótido modificado con 2'-F;
- v. un nucleótido modificado abásico invertido; y
- vi. una combinación de uno o más de (i.) – (v.).

La forma de realización 221 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende uno o más de:

- i. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 enlaces de PS entre nucleótidos;
- ii. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16 o 18 enlaces de PS entre nucleótidos;
- iii. alrededor de 1-3, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9 o 1-10 enlaces de PS entre nucleótidos;
- iv. alrededor de 1-3, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18 o 1-20 enlaces de PS entre nucleótidos; y
- v. enlaces de PS entre cada nucleótido.

La forma de realización 222 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' comprende al menos un enlace de PS, y en donde uno o más de:

- i. hay un enlace de PS, y el enlace está entre el último y penúltimo nucleótidos;
- ii. hay dos enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos;
- iii. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los últimos cuatro nucleótidos;
- iv. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los últimos cinco nucleótidos; y
- v. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los últimos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos.

La forma de realización 223 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 222, en donde la modificación del extremo 3' comprende además al menos un nucleótido modificado con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F o abásico invertido.

La forma de realización 224 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 3' comprende:

- i. una modificación de uno o más de los últimos 1-7 nucleótidos, en donde la modificación es un enlace de PS, nucleótido abásico invertido, 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos;
- ii. una modificación del último nucleótido con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y uno o dos enlaces de PS opcionales al siguiente nucleótido y/o al primer nucleótido de la cola 3';
- iii. una modificación del último y/o penúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS;
- iv. una modificación del último, penúltimo y/o antepenúltimo nucleótidos con 2'-

Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS;

v. una modificación del último, penúltimo, antepenúltimo y anteantepenúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS; o

vi. una modificación del último, penúltimo, antepenúltimo, anteantepenúltimo y anteanteantepenúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

La forma de realización 225 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, 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'.

La forma de realización 226 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 225, en donde la cola 3' está completamente modificada.

La forma de realización 227 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 225, en donde el gARN comprende una región de horquilla 1 acortada y el gARN comprende modificaciones en al menos H2-1 a H2-12.

La forma de realización 228 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende uno o más cualesquiera de:

i. la modificación del extremo 3' como se muestra en cualquiera de SEQ ID NO: 101-190, 301-394 o 795-798;

ii. (i) un nucleótido modificado con 2'-OMe en el último nucleótido de la región conservada del gARN, (ii) tres nucleótidos modificados con 2'-O-moe consecutivos inmediatamente en la dirección 5' con respecto al nucleótido modificado con 2'-OMe y (iii) tres enlaces de PS consecutivos entre los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN;

iii. (i) cinco nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos del extremo 3' del terminal 3' y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN;

iv. un nucleótido modificado abásico invertido en el último nucleótido de la región conservada del gARN;

v. (i) un nucleótido modificado abásico invertido en el último nucleótido de la región conservada del gARN y (ii) tres nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos en los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN;

vi. (i) 15 nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos del extremo 3' del terminal 3', (ii) cinco nucleótidos modificados con 2'-F consecutivos inmediatamente en la dirección 5' con respecto a los nucleótidos modificados con 2'-OMe y (iii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN;

vii. (i) nucleótidos modificados con 2'-OMe y nucleótidos modificados con 2'-F alternos en los últimos 20 nucleótidos de la región conservada del gARN y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN;

viii. (i) dos o tres nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos y (ii) tres

enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN;

ix. un enlace de PS entre el último y penúltimo nucleótidos de la región conservada del gARN; y

x. 15 o 20 nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos de la región conservada del gARN.

La forma de realización 229 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 5' comprende uno o más cualesquiera de:

i. una modificación de uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1-7 de la región guía;

ii. un nucleótido modificado;

iii. dos nucleótidos modificados;

iv. tres nucleótidos modificados;

v. cuatro nucleótidos modificados;

vi. cinco nucleótidos modificados;

vii. seis nucleótidos modificados; y

viii. siete nucleótidos modificados.

La forma de realización 230 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 5' comprende una modificación de entre 1 y 7, entre 1 y 5, entre 1 y 4, entre 1 y 3 o entre 1 y 2 nucleótidos.

La forma de realización 231 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 5' comprende uno o más de:

i. un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos;

ii. un nucleótido modificado con 2'-OMe;

iii. un nucleótido modificado con 2'-O-moe;

iv. un nucleótido modificado con 2'-F;

v. un nucleótido modificado abásico invertido;

vi. un desoxirribonucleótido;

vii. una inosina; y

viii. combinaciones de uno o más de (i.) – (vii.).

La forma de realización 232 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 5' comprende:

i. 1, 2, 3, 4, 5, 6 y/o 7 enlaces de PS entre nucleótidos; o

ii. alrededor de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 o 1-7 enlaces de PS entre nucleótidos.

La forma de realización 233 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN es un sgARN y la modificación del extremo 5' comprende al menos un enlace de PS, y en donde:

- i. hay un enlace de PS, y el enlace está entre los nucleótidos 1 y 2 de la región guía;
- ii. hay dos enlaces de PS, y los enlaces están entre los nucleótidos 1 y 2, y 2 y 3 de la región guía;
- iii. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región guía;
- iv. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, y 4 y 5 de la región guía;
- v. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región guía;
- vi. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, 5 y 6, y 6 y 7 de la región guía; o
- vii. hay enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, 5 y 6, 6 y 7, y 7 y 8 de la región guía.

La forma de realización 234 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 233, en donde la modificación del extremo 5' comprende además al menos un nucleótido modificado con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F o abásico invertido.

La forma de realización 235 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN es un sgARN que comprende:

- i. una modificación de uno o más de los nucleótidos 1-7 de la región variable, en donde la modificación es un enlace de PS, nucleótido abásico invertido, 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F, 2'-H (un desoxirribonucleótido), una inosina y/o combinaciones de estos;
- ii. una modificación del primer nucleótido de la región guía con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F, 2'-H, una inosina o combinaciones de estos, y un enlace de PS opcional al siguiente nucleótido;
- iii. una modificación del primer y/o segundo nucleótidos de la región variable con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F, 2'-H, una inosina o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS;
- iv. una modificación del primer, segundo y/o tercer nucleótidos de la región variable con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F, 2'-H, una inosina o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS;
- v. una modificación del primer, segundo, tercer y/o cuarto nucleótidos de la región variable con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F, 2'-H, una inosina o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS; o
- vi. una modificación del primer, segundo, tercer, cuarto y/o quinto nucleótidos de la región variable con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F, 2'-H, una inosina o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

La forma de realización 236 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN es un sgARN que comprende uno o más cualesquiera de:

i. una modificación del extremo 5' como se muestra en cualquiera de SEQ ID NO: 101-190 o 795-798;

ii. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía;

iii. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región guía;

iv. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, 3, 4 y 5 de la región guía;

v. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, 3, 4 y 5 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región guía;

vi. nucleótidos modificados con 2'-O-moe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía;

vii. nucleótidos modificados con 2'-O-moe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región guía;

viii. un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región guía;

ix. un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región guía y nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía; y

x. un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región guía, nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región variable.

La forma de realización 237 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región de tallo superior comprende al menos una modificación.

La forma de realización 238 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, 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;

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; y

iii. una modificación de alrededor de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10 o 1-12 nucleótidos en la región de tallo superior.

La forma de realización 239 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 238, 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 uno o más de (i.) – (iii.).

La forma de realización 240 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la modificación del extremo 5' comprende uno o más cualesquiera de:

- i. una modificación del extremo 5' como se muestra en cualquiera de SEQ ID NO: 101-190 o 795-798;
- ii. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región variable;
- iii. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región variable y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región variable;
- iv. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, 3, 4 y 5 de la región variable;
- v. nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, 3, 4 y 5 de la región variable y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región variable;
- vi. nucleótidos modificados con 2'O-moe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región variable;
- vii. nucleótidos modificados con 2'O-moe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región variable y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región variable;
- viii. un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región variable;
- ix. un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región variable y nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región variable; y
- x. un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región variable, nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región variable y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región variable.

La forma de realización 241 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende uno o más cualesquiera de:

- i. una modificación del extremo 3' mostrada en cualquiera de SEQ ID NO: 101-190, 301-395 o 795-798;
- ii. (i) un nucleótido modificado con 2'-OMe en el último nucleótido de la región conservada de un sgARN o gARN, (ii) tres nucleótidos modificados con 2'O-moe consecutivos inmediatamente 5' con respecto al nucleótido modificado con 2'-OMe y (iii) tres enlaces de PS consecutivos entre los últimos tres nucleótidos;
- iii. (i) cinco nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos;
- iv. un nucleótido modificado abásico invertido en el último nucleótido de la región conservada de un sgARN o gARN;

v. (i) un nucleótido modificado abásico invertido en el último nucleótido de la región conservada de un sgARN o gARN y (ii) tres nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos en los últimos tres nucleótidos de la región conservada de un sgARN o gARN;

vi. (i) 15 nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos, (ii) cinco nucleótidos modificados con 2'-F consecutivos inmediatamente 5' con respecto a los nucleótidos modificados con 2'-OMe y (iii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos;

vii. (i) nucleótidos modificados con 2'-OMe y nucleótidos modificados con 2'-F alternos en los últimos 20 nucleótidos de la región conservada de un sgARN o gARN y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos;

viii. (i) dos o tres nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos;

ix. un enlace de PS entre el último y penúltimo nucleótidos; y

x. 15 o 20 nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos.

La forma de realización 242 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-90, 201-290, 401-490 o 601-690.

La forma de realización 243 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 101-190, 301-394, 501-594 o 701-798, en donde la modificación en cada nucleótido del gARN que corresponde a un nucleótido del identificador de secuencia de referencia en la Tabla 1A es idéntica o equivalente a la modificación mostrada en el identificador de secuencia de referencia en la Tabla 1A.

La forma de realización 244 es un ARN guía que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 1-90, 201-290, 401-490 o 601-690.

La forma de realización 245 es un ARN guía que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 101-190, 301-394, 501-594 o 701-798, incluso las modificaciones de la Tabla 1A.

La forma de realización 246 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en al menos un sitio YA de región guía.

La forma de realización 247 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en al menos un sitio YA de región guía que no es una modificación del extremo 5'.

La forma de realización 248 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía, en donde el sitio YA de región guía está en o después del nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5'.

La forma de realización 249 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización anteriores, que comprende una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía, en donde el gARN comprende uno o más de:

- i. una modificación en una o más de H1-1 y H2-1;
- ii. una modificación YA en 1, 2, 3, 4 o 5 sitios YA de región guía;
- iii. una modificación YA en 1, 2, 3, 4 o 5 sitios YA de región guía, en donde la modificación de al menos un sitio YA de región guía es diferente de cualquier modificación del extremo 5' del sgARN;
- iv. una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía, en donde el sitio YA de región guía está en o después del nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5';
- v. una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía, en donde el sitio YA de región guía está dentro de los nucleótidos 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5';
- vi. una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía, en donde el sitio YA de región guía está dentro de 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos del nucleótido del terminal 3' de la región guía;
- vii. una modificación YA en un sitio YA de región guía distinta de una modificación del extremo 5';
- viii. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía, en donde los sitios YA de región guía están en o después del nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5';
- ix. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía, en donde los dos sitios YA de región guía están dentro de los nucleótidos 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5';
- x. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía, en donde los sitios YA de región guía están a 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos de distancia o menos del nucleótido del terminal 3' de la región guía;
- xi. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía distinta de una modificación del extremo 5'; y
- xii. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía, en donde las modificaciones de los sitios YA de región guía comprenden una modificación que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía no comprende.

La forma de realización 250 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en donde la modificación comprende 2'-fluoro, 2'-H, 2'-OMe, ENA, UNA, inosina o PS.

La forma de realización 251 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en donde la modificación altera la estructura del motivo de dinucleótido para reducir la actividad de endonucleasa de ARN.

La forma de realización 252 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en donde la modificación interfiere con el reconocimiento o la escisión de un sitio YA por parte de una RNasa y/o estabiliza una estructura de ARN.

La forma de realización 253 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en donde la modificación comprende uno o más de:

- i. una modificación de ribosa seleccionada de 2'-O-alkilo, 2'-F, 2'-moe, 2'-F arabinosa y 2'-H (desoxirribosa);
 - ii. un análogo de ribosa bicíclico, tal como LNA, BNA y ENA;
 - iii. una modificación de ácido nucleico desbloqueada;
 - iv. una modificación de base, tal como inosina, pseudouridina y 5'-metilcitosina;
- y
- v. una modificación de enlace internucleósido tal como fosforotioato.

La forma de realización 254 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en uno o más sitios YA de región conservada.

La forma de realización 255 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en uno o más de los sitios YA de región conservada 2, 3, 4 y 10.

La forma de realización 256 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA en uno o más de los sitios YA de región conservada 1 y 8.

La forma de realización 257 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 1.

La forma de realización 258 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 2.

La forma de realización 259 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 3.

La forma de realización 260 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 4.

La forma de realización 261 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 5.

La forma de realización 262 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 6.

La forma de realización 263 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 7.

La forma de realización 264 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 8.

La forma de realización 265 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 9.

La forma de realización 266 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA del sitio YA de región conservada 10.

La forma de realización 267 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una o más de:

- i. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3, 4 y 10;
- ii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3 y 4;
- iii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3 y 10;
- iv. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 4 y 10;
- v. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 3, 4 y 10;
- vi. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2 y 10;
- vii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2 y 4;
- viii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2 y 3;
- ix. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 3 y 4;
- x. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 3 y 10;
- xi. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 4 y 10;
- xii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 5;
- xiii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 6;
- xiv. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 7;
- xv. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 8;
- xvi. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 9;
- xvii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 5;
- xviii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 6;
- xix. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 7; y
- xx. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 9;

xxi. opcionalmente en donde el sgARN comprende además modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3, 4 y/o 10.

La forma de realización 268 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos un sitio YA modificado comprende una modificación de 2'-OMe, opcionalmente en la pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 269 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las

formas de realización anteriores, en donde al menos un sitio YA modificado comprende una modificación de 2'-fluoro, opcionalmente en la pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 270 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde al menos un sitio YA modificado comprende una modificación de PS, opcionalmente en la pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 271 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o todos los siguientes nucleótidos: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 y 18, opcionalmente en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-OMe, 2'-fluoro, 2'-H, inosina o fosforotioato.

La forma de realización 272 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones en los nucleótidos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 y 18, opcionalmente en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-OMe, 2'-fluoro, 2'-H, inosina o fosforotioato.

La forma de realización 273 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-272, en donde las modificaciones de 2'-OMe no están presentes en la región guía en los nucleótidos 6-11 y 13-extremo.

La forma de realización 274 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-273, en donde las modificaciones de 2'-fluoro no están presentes en la región guía en los nucleótidos 1-7, 15, 16 y 19-extremo.

La forma de realización 275 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-274, en donde no hay modificaciones de fosforotioato en la región guía en los nucleótidos 4, 5, 11-14, 17 y 18.

La forma de realización 276 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-275, en donde la región guía comprende un nucleótido 20 no modificado.

La forma de realización 277 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-276, en donde la región guía consiste en 20 nucleótidos.

La forma de realización 278 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-277, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 5-6 y una modificación en el nucleótido 5.

La forma de realización 279 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-278, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 12-13 y una modificación en el nucleótido 12.

La forma de realización 280 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-279, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 15-16 y una modificación en el nucleótido 15.

La forma de realización 281 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-280, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 16-17 y una modificación en el nucleótido 16.

La forma de realización 282 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización 271-281, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 19-20 y una modificación en el nucleótido 19.

La forma de realización 283 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-277 o 279-282, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 5-6 y el nucleótido 5 no está modificado.

La forma de realización 284 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-278 o 280-283, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 12-13 y el nucleótido 12 no está modificado.

La forma de realización 285 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-279 o 281-284, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 15-16 y el nucleótido 15 no está modificado.

La forma de realización 286 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-280 o 282-285, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 16-17 y el nucleótido 16 no está modificado.

La forma de realización 287 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-281 o 283-286, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 19-20 y el nucleótido 19 no está modificado.

La forma de realización 288 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-287, en donde el gARN comprende una región guía que comprende uno o más de los siguientes:

- i. modificaciones de 2'-OMe y fosforotioato en el nucleótido 1;
- ii. modificaciones de 2'-OMe y fosforotioato en el nucleótido 2;
- iii. modificaciones de 2'-OMe y fosforotioato en el nucleótido 3;
- iv. una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 4;
- v. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 6;
- vi. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 7;
- vii. modificaciones de 2'-fluoro y fosforotioato en el nucleótido 8;
- viii. modificaciones de 2'-fluoro y fosforotioato en el nucleótido 9;
- ix. modificaciones de 2'-fluoro y fosforotioato en el nucleótido 10;
- x. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 11;
- xi. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 13;
- xii. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 14;
- xiii. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 17; y
- xiv. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 18.

La forma de realización 289 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-288, en donde la región guía comprende cada una de las modificaciones establecidas en la forma de realización anterior.

La forma de realización 290 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-289, en donde la región guía comprende al menos 1, 2, 3 o 4 de las

siguientes:

- i. una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 5 si los nucleótidos 5 y 6 forman un sitio YA;
- ii. una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 12 si los nucleótidos 12 y 13 forman un sitio YA;
- iii. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 15 si los nucleótidos 15 y 16 forman un sitio YA;
- iv. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 16 si los nucleótidos 16 y 17 forman un sitio YA; y
- v. una modificación de fosforotioato o 2'-fluoro en el nucleótido 19 si los nucleótidos 19 y 20 forman un sitio YA.

La forma de realización 291 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-290, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 5-6 y una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 5.

La forma de realización 292 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-291, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 12-13 y una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 12.

La forma de realización 293 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-292, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 15-16 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 15.

La forma de realización 294 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-293, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 16-17 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 16.

La forma de realización 295 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-294, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 19-20 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 19.

La forma de realización 296 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-295, en donde la región guía comprende una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 19.

La forma de realización 297 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-296, en donde la región guía comprende un nucleótido 15 no modificado o solo una modificación de fosforotioato en el nucleótido 15.

La forma de realización 298 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 271-297, en donde la región guía comprende un nucleótido 16 no modificado o solo una modificación de fosforotioato en el nucleótido 16.

La forma de realización 299 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende:

- i. una modificación YA en 1, 2, 3, 4 o 5 sitios YA de región guía;
- ii. una modificación YA en 1, 2, 3, 4 o 5 sitios YA de región guía, en donde la modificación de al menos un sitio YA de región guía es diferente de cualquier modificación

del extremo 5' del sgARN;

iii. una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía que están en o después del nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5';

iv. una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía que están dentro de los nucleótidos 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5';

v. una modificación YA en uno o más sitios YA de región guía que están a 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos de distancia o menos del nucleótido del terminal 3' de la región guía;

vi. una modificación YA en un sitio YA de región guía distinta de una modificación del extremo 5'; o

vii. una modificación YA en un sitio YA de región guía, en donde la modificación del sitio YA de región guía comprende una modificación que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía no comprende.

La forma de realización 300 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 300, que comprende:

i. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía que están en o después del nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5';

ii. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía que están dentro de los nucleótidos 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5';

v. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía que están a 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos de distancia o menos del nucleótido del terminal 3' de la región guía;

iv. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía distinta de una modificación del extremo 5'; o

v. una modificación YA en dos o más sitios YA de región guía, en donde las modificaciones de los sitios YA de región guía comprenden una modificación que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía no comprende.

La forma de realización 301 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 300, que comprende:

i. una modificación YA en tres o más sitios YA de región guía que están en o después del nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5';

ii. una modificación YA en tres o más sitios YA de región guía que están dentro de los nucleótidos 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5';

v. una modificación YA en tres o más sitios YA de región guía que están a 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos de distancia o menos del nucleótido del terminal 3' de la región guía;

iv. una modificación YA en tres o más sitios YA de región guía distinta de una

modificación del extremo 5'; o

v. una modificación YA en tres o más sitios YA de región guía, en donde las modificaciones de los sitios YA de región guía comprenden una modificación que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía no comprende.

La forma de realización 302 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-301, en donde al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 desde el extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA.

La forma de realización 303 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 302, en donde la modificación de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 desde el extremo 5' del terminal 5' comprende 2'-fluoro, 2'-H, 2'-OMe o PS.

La forma de realización 304 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 303, en donde la modificación es 2'-fluoro.

La forma de realización 305 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 303, en donde la modificación es 2'-OMe o 2'-H.

La forma de realización 306 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 303, en donde la modificación es PS.

La forma de realización 307 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-306, en donde al menos 1, 2, 3, 4 o 5 de los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, opcionalmente en donde la modificación comprende 2'-fluoro, 2'-H, 2'-OMe, inosina o PS.

La forma de realización 308 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 307, en donde la modificación es PS.

La forma de realización 309 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 307, en donde la modificación es 2'-fluoro o 2'-H.

La forma de realización 310 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 307, en donde la modificación es 2'-OMe.

La forma de realización 311 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-310, que comprende uno o más cualesquiera de los siguientes:

i. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 modificaciones YA de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones YA son opcionalmente modificaciones de 2'-fluoro, y una modificación distinta de 2'-fluoro en uno o más de los nucleótidos 6-10 del terminal 5';

ii. una modificación YA distinta de PS en uno o más de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', y 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones YA en los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5', opcionalmente en donde las modificaciones son modificaciones de PS;

iii. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 modificaciones YA en los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones YA son opcionalmente modificaciones de 2'-fluoro, y modificaciones distintas de 2'-fluoro en los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5';

iv. modificaciones YA distintas de PS en cada uno de los nucleótidos 8-11, 13-

14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', y 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones YA en los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones son opcionalmente modificaciones de PS;

v. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 modificaciones YA en los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones YA son opcionalmente modificaciones de 2'-fluoro, y una o más modificación de PS en cualquiera de los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5';

vi. al menos una modificación de 2'-fluoro en cualquiera de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', y 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones YA de los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones son opcionalmente modificaciones de PS;

vii. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 modificaciones YA de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones YA son opcionalmente modificaciones de 2'-fluoro, y una modificación de PS en cada uno de los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5'; o

viii. una modificación de 2'-fluoro en cada uno de los nucleótidos 8-11, 13-14 y 17-18 del extremo 5' del terminal 5', y 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones YA de los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5', en donde las modificaciones son opcionalmente modificaciones de PS.

La forma de realización 312 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-311, en donde:

i. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 2, 3 o 4 sitios YA modificados, incluso un primer sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-OMe y un segundo sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-fluoro o una modificación de PS;

ii. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 2, 3 o 4 sitios YA modificados, incluso un primer sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-fluoro y un segundo sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-OMe o una modificación de PS;

iii. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 2, 3 o 4 sitios YA modificados, incluso un primer sitio YA modificado que comprende una modificación de PS y un segundo sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-OMe o una modificación de 2'-fluoro;

iv. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 2, 3 o 4 sitios YA modificados, incluso una modificación YA;

v. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 3 o 4 sitios YA modificados, incluso un primer sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-OMe, un segundo sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-fluoro y un tercer sitio YA modificado que comprende una modificación de PS;

vi. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 3 o 4 sitios YA modificados, incluso un primer sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-OMe, un segundo sitio YA modificado que comprende una modificación

de 2'-fluoro, un tercer sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-fluoro y un cuarto sitio YA modificado que comprende una modificación de PS;

vii. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 3 o 4 sitios YA modificados, incluso una modificación YA;

viii. los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 4 sitios YA modificados, incluso un primer sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-OMe, un segundo sitio YA modificado que comprende una modificación de 2'-fluoro, un tercer sitio YA modificado que comprende una modificación de PS y un cuarto sitio YA modificado que comprende una modificación de PS; o

ix. los nucleótidos 4-40 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 4 sitios YA modificados, incluso una modificación YA.

La forma de realización 313 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-312, en donde los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 5 sitios YA modificados.

La forma de realización 314 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-313, en donde los al menos 5 sitios YA modificados incluyen un quinto sitio YA modificado que comprende una modificación de PS, opcionalmente en donde el tercer sitio YA modificado comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 315 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-314, en donde el primero, segundo y (si corresponde) tercero, cuarto y quinto de los al menos 5 sitios YA modificados están dispuestos en la dirección de 5' a 3'.

La forma de realización 316 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-315, en donde el primero, segundo y (si corresponde) tercero, cuarto y quinto de los al menos 5 sitios YA modificados no están dispuestos en la dirección de 5' a 3'.

La forma de realización 317 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-316, en donde los nucleótidos 4-20 del extremo 5' del terminal 5' comprenden al menos 2, 3, 4 o 5 sitios YA modificados que comprenden un desoxirribonucleótido, opcionalmente en donde el desoxirribonucleótido es la pirimidina de los sitios YA.

La forma de realización 318 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-317, en donde:

i. al menos 1, 2, 3 o 4 de los nucleótidos 8-11 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, que es opcionalmente una modificación de 2'-fluoro;

ii. al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, opcionalmente en donde las modificaciones YA son 2'-OMe si están presentes en los nucleótidos 8-11 y 2'-fluoro si están presentes en los nucleótidos 13, 14, 17 o 18;

iii. al menos uno o ambos de los nucleótidos 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, que es opcionalmente una modificación de 2'-fluoro;

iv. al menos uno o ambos de los nucleótidos 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, que es opcionalmente una modificación de 2'-fluoro; o

v. al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 de los nucleótidos 4-14, 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, que es opcionalmente una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 319 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-318, en donde al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de los nucleótidos 4-10 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, que es opcionalmente una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 320 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-319, en donde los nucleótidos 4-10 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación YA, que es opcionalmente una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 321 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-320, en donde:

i. al menos uno de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprende una modificación del extremo protector 5', que es opcionalmente una modificación de 2'-OMe;

ii. al menos dos de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación del extremo protector 5', que es opcionalmente una modificación de 2'-OMe; o

iii. cada uno de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprende una modificación del extremo protector 5', que es opcionalmente una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 322 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-321, en donde al menos 1, 2, 3, 4 o 5 de los nucleótidos 11, 13, 14, 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación del extremo 5', que es opcionalmente una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 323 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-322, en donde el nucleótido 15 del extremo 5' del terminal 5' no está modificado o está modificado solo con fosforotioato.

La forma de realización 324 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-323, en donde el nucleótido 16 del terminal 5' no está modificado o está modificado solo con fosforotioato.

La forma de realización 325 es el gARN de acuerdo con cualquiera de 299-324, en donde el nucleótido 3 del extremo 5' del terminal 5' no está modificado o está modificado solo con fosforotioato.

La forma de realización 326 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 1.

La forma de realización 327 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 2.

La forma de realización 328 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 3.

La forma de realización 329 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 4.

La forma de realización 330 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 5.

La forma de realización 331 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 6.

La forma de realización 332 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 7.

La forma de realización 333 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 8.

La forma de realización 334 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 9.

La forma de realización 335 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, que comprende una modificación YA o sustitución del sitio YA de región conservada 10.

La forma de realización 336 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 326-335, que comprende:

- i. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3, 4 y 10;
- ii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3 y 4;
- iii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3 y 10;
- iv. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 4 y 10;
- v. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 3, 4 y 10;
- vi. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2 y 10;
- vii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2 y 4;
- viii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2 y 3;
- ix. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 3 y 4;
- x. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 3 y 10; o
- xi. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 4 y 10.

La forma de realización 337 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 326-336, que comprende:

- i. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 5;
- ii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 6;
- iii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 7;
- iv. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 8;
- v. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 1 y 9;
- vi. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 5;
- vii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 6;
- viii. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 7; o
- ix. modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 8 y 9;

opcionalmente en donde el sgARN comprende además modificaciones YA de los sitios YA de región conservada 2, 3, 4 y 10.

La forma de realización 338 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-337, en donde al menos un sitio YA modificado comprende una modificación de 2'-OMe, opcionalmente en la pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 339 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-338, en donde al menos un sitio YA modificado comprende una modificación de 2'-fluoro, opcionalmente en la pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 340 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-339, en donde al menos un sitio YA modificado comprende una modificación de PS, opcionalmente en la pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 341 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-340, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA modificados comprenden una modificación de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA.

La forma de realización 342 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-341, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA modificados comprenden una modificación de 2'-fluoro, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA.

La forma de realización 343 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-342, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA modificados comprenden una modificación de PS, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA.

La forma de realización 344 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-343, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA modificados comprenden una modificación de ribosa en la posición 2', opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA, y opcionalmente elegida de una modificación de 2'-O-alquilo, 2'-H y 2'-fluoro.

La forma de realización 345 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-344, en donde:

i. los sitios YA de región conservada 1 y 8 comprenden modificaciones de 2'-fluoro, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA;

ii. los sitios YA de región conservada 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA;

iii. el sitio YA de región conservada 1 comprende una modificación de 2'-fluoro y los sitios YA de región conservada 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA;

iv. el sitio YA de región conservada 8 comprende una modificación de 2'-fluoro y los sitios YA de región conservada 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA;

v. el sitio YA de región conservada 1 comprende una modificación de 2'-fluoro en la pirimidina de los sitios YA y los sitios YA 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA;

vi. el sitio YA de región conservada 8 comprende una modificación de 2'-fluoro en la pirimidina del sitio YA y los sitios YA 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA;

vii. los sitios YA de región conservada 1 y 8 comprenden modificaciones de 2'-fluoro y los sitios YA de región conservada 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA; o

viii. los sitios YA de región conservada 1 y 8 comprenden modificaciones de 2'-fluoro en las pirimidinas de los sitios YA y los sitios YA de región conservada 5 y 6; 5 y 7; 5 y 9; 6 y 7; 6 y 9; 5, 6 y 7; 5, 6 y 9; 6, 7 y 9; o 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en las pirimidinas de los sitios YA.

La forma de realización 346 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-345, en donde los sitios YA de región conservada 7 y 9 comprenden modificaciones YA, que son opcionalmente modificaciones de 2'-OMe.

La forma de realización 347 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-346, en donde los sitios YA de región conservada 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones YA, que son opcionalmente modificaciones de 2'-OMe.

La forma de realización 348 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-347, en donde el sitio YA de región conservada 8 comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 349 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-348, en donde el sitio YA de región conservada 8 comprende una modificación de desoxirribonucleótido.

La forma de realización 350 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización 299-349, en donde el sitio YA de región conservada 8 se elimina mediante una sustitución de base, opcionalmente en donde la sustitución de base elimina el uracilo del sitio YA 8, además opcionalmente en donde la sustitución de base es una sustitución de uracilo por guanina.

La forma de realización 351 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-350, en donde el sitio YA de región conservada 1 comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 352 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-351, en donde el sitio YA de región conservada 1 comprende una modificación de PS.

La forma de realización 353 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-352, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de LS5, LS7, LS8, LS9, LS10, LS11 y LS12 comprenden modificaciones, opcionalmente en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-fluoro y/o 2'-OMe.

La forma de realización 354 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-353, en donde las modificaciones en LS5, LS7, LS9 y LS11, si están presentes, comprenden modificaciones de 2'-fluoro, opcionalmente en donde cada una de LS5, LS7, LS9 y LS11 comprende modificaciones de 2'-fluoro.

La forma de realización 355 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-354, en donde las modificaciones en LS8, LS10 y LS12, si están presentes, comprenden modificaciones de 2'-OMe, opcionalmente en donde cada una de LS8, LS10 y LS12 comprende modificaciones de 2'-OMe.

La forma de realización 356 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-355, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, N11, N16 y N17 comprenden modificaciones, que son opcionalmente modificaciones de 2'-OMe.

La forma de realización 357 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-356, en donde H2-2 comprende una modificación, opcionalmente en donde H2 no está modificada de otro modo.

La forma de realización 358 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-357, en donde H2-2 comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 359 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-358, en donde US3, US9 y US12 comprenden modificaciones, opcionalmente en donde la US no está modificada de otro modo.

La forma de realización 360 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-359, en donde US3, US9 y US12 comprenden modificaciones de 2'-OMe.

La forma de realización 361 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-360, en donde los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación de PS y los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 362 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización 299-361, en donde cada sitio YA de región guía comprende una modificación de 2'-fluoro, excepto opcionalmente los nucleótidos 15 y/o 16 del extremo 5' del terminal 5'.

La forma de realización 363 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-362, en donde los nucleótidos 4, 8 y 11 del extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones YA, opcionalmente en donde el nucleótido 4 comprende una modificación de 2'-OMe y los nucleótidos 8 y 11 comprenden una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 364 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-363, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más sitios YA modificados comprenden una modificación YA en la posición de pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 365 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 364, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA de región conservada modificados comprenden una modificación YA en la posición de pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 366 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-365, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más sitios YA modificados comprenden una modificación YA en la posición de adenina del sitio YA.

La forma de realización 367 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 366, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA de región conservada modificados comprenden una modificación de sitio YA en la posición de adenina del sitio YA.

La forma de realización 368 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-367, que comprende:

- i. una modificación de H1-1;
- ii. una modificación de H2-1; o
- iii. modificaciones de H1-1 y H2-1.

La forma de realización 369 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 368, en donde H1-1 y/o H2-1 comprenden una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 370 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 369, en donde H1-1 y/o H2-1 comprenden una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 371 es el gARN de acuerdo con la forma de realización 370, en donde H1-1 y/o H2-1 comprenden una modificación de PS.

La forma de realización 372 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-371, que comprende una modificación en B3, opcionalmente en donde B6 no comprende una modificación de 2'-OMe o comprende una modificación distinta de 2'-OMe.

La forma de realización 373 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-372, que comprende una modificación en B4, opcionalmente en donde B6 no comprende una modificación de 2'-OMe o comprende una modificación distinta de 2'-OMe.

La forma de realización 374 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-373, que comprende una modificación en B5, opcionalmente en donde B6 no comprende una modificación de 2'-OMe o comprende una modificación distinta de 2'-OMe.

La forma de realización 375 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-374, que comprende una modificación en LS10, opcionalmente en donde LS10 comprende una modificación distinta de 2'-fluoro.

La forma de realización 376 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-375, que comprende una modificación en N2.

La forma de realización 377 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-376, que comprende una modificación en N3.

La forma de realización 378 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-377, que comprende una modificación en N4.

La forma de realización 379 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-378, que comprende una modificación en N5.

La forma de realización 380 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-379, que comprende una modificación en N6.

La forma de realización 381 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-380, que comprende una modificación en N7.

La forma de realización 382 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-381, que comprende una modificación en N10.

La forma de realización 383 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-382, que comprende una modificación en N11.

La forma de realización 384 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-383, en donde:

- i. el nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- ii. el nucleótido 9 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- iii. el nucleótido 10 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- iv. el nucleótido 11 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- v. el nucleótido 13 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- vi. el nucleótido 14 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- vii. el nucleótido 17 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro; y/o
- viii. el nucleótido 18 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 385 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-384, en donde:

- i. el nucleótido 6 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- ii. el nucleótido 7 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- iii. el nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- iv. el nucleótido 9 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro; y/o
- v. el nucleótido 10 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 386 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-385, en donde:

- i. el nucleótido 6 del extremo 5' del terminal 5' no comprende un enlace de fosforotioato;
- ii. el nucleótido 7 del extremo 5' del terminal 5' no comprende un enlace de fosforotioato;
- iii. el nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5' no comprende un enlace de fosforotioato;
- iv. el nucleótido 9 del extremo 5' del terminal 5' no comprende un enlace de fosforotioato; y/o
- v. el nucleótido 10 del extremo 5' del terminal 5' no comprende un enlace de fosforotioato.

La forma de realización 387 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-386, en donde:

- i. el nucleótido 7 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-OMe;
- ii. el nucleótido 8 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-OMe;
- iii. el nucleótido 9 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-OMe; y/o
- iv. el nucleótido 10 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 388 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-387, en donde el nucleótido 20 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 389 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-388, en donde el ARN guía comprende una modificación de 2'-fluoro en uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1-11 y 13-20 del extremo 5' del terminal 5' y el nucleótido 12 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 390 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas

de realización 299-389, en donde el ARN guía comprende una modificación de 2'-fluoro en uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1-20 del extremo 5' del terminal 5' y:

- i. el nucleótido 11 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- ii. el nucleótido 12 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- iii. el nucleótido 13 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- iv. el nucleótido 14 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro;
- v. el nucleótido 17 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro; y/o
- vi. el nucleótido 18 del extremo 5' del terminal 5' no comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 391 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-390, en donde:

- i. B2 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- ii. B3 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- iii. B4 no comprende una modificación de 2'-OMe; y/o
- iv. B5 no comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 392 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-391, en donde:

- i. LS1 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- ii. LS8 no comprende una modificación de 2'-OMe; y/o
- iii. LS10 no comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 393 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-392, en donde:

- i. N2 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- ii. N3 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- iii. N4 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- iv. N5 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- v. N6 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- vi. N7 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- vii. N10 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- viii. N11 no comprende una modificación de 2'-OMe;
- ix. N16 no comprende una modificación de 2'-OMe; y/o
- x. N17 no comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 394 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-393, en donde:

- i. H1-2 no comprende un enlace de fosforotioato;
- ii. H1-3 no comprende un enlace de fosforotioato;
- iii. H1-4 no comprende un enlace de fosforotioato;
- iv. H1-5 no comprende un enlace de fosforotioato;
- v. H1-6 no comprende un enlace de fosforotioato;
- vi. H1-7 no comprende un enlace de fosforotioato;
- vii. H1-8 no comprende un enlace de fosforotioato;
- viii. H1-9 no comprende un enlace de fosforotioato;
- ix. H1-10 no comprende un enlace de fosforotioato;
- x. H2-1 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xi. H2-2 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xii. H2-3 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xiii. H2-4 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xiv. H2-5 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xv. H2-6 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xvi. H2-7 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xvii. H2-8 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xviii. H2-9 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xix. H2-10 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xx. H2-11 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xxi. H2-12 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xxii. H2-13 no comprende un enlace de fosforotioato;
- xxiii. H2-14 no comprende un enlace de fosforotioato; y/o
- xxiv. H2-15 no comprende un enlace de fosforotioato.

La forma de realización 395 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-394, en donde los sitios YA de región conservada 1, 5, 6, 7 y 9 comprenden modificaciones YA, que son opcionalmente modificaciones de 2'-OMe; y el sitio YA de región conservada 8 comprende una modificación, que es opcionalmente una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 396 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde una o más de las siguientes son verdaderas:

- i. el nucleótido 4 del extremo 5' del terminal 5' comprende una modificación de 2'-OMe;
- ii. los nucleótidos 6-10 del extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones de PS;

- iii. los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18 del extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones de 2'-fluoro;
- iv. LS5, LS7, LS9 y LS11 comprenden modificaciones de 2'-fluoro;
- v. LS8, LS10 y LS12 comprenden modificaciones de 2'-OMe;
- vi. N2, N3, N4, N5, N6, N7, N10, N11, N16 y N17 comprenden modificaciones de 2'-OMe; y
- vii. N14 comprende una modificación de 2'-fluoro.

La forma de realización 397 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-396, en donde al menos una modificación YA comprende una modificación de la posición de pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 398 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-397, en donde al menos una modificación YA comprende una modificación de la posición de adenina del sitio YA.

La forma de realización 399 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-398, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA comprenden modificaciones YA en las posiciones de pirimidinas de los sitios YA.

La forma de realización 400 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-399, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA comprenden modificaciones YA en las posiciones de adeninas de los sitios YA.

La forma de realización 401 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-400, en donde al menos una modificación YA comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 402 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-401, en donde al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA comprenden una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 403 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-402, en donde cada sitio YA de región conservada modificado comprende una modificación en la posición de pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 404 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-403, en donde cada sitio YA de región guía modificado, o cada sitio YA de región guía y región conservada modificado comprende una modificación en la posición de pirimidina del sitio YA.

La forma de realización 405 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-404, en donde cada sitio YA de región conservada modificado comprende una modificación en la posición de adenina del sitio YA.

La forma de realización 406 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-405, en donde cada sitio YA de región guía modificado o cada sitio YA de región guía y la región conservada modificado comprende una modificación en la posición de adenina del sitio YA.

La forma de realización 407 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-406, que es un sgARN que comprende una modificación en LS5.

La forma de realización 408 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-407, que es un sgARN que comprende una modificación en LS7.

La forma de realización 409 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-408, que es un sgARN que comprende una modificación en LS9, opcionalmente en donde si LS9 está modificado y LS5, LS7 y LS12 no, entonces la modificación de LS9 es diferente de 2'-fluoro.

La forma de realización 410 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-409, que es un sgARN que comprende una modificación en LS12, opcionalmente en donde si LS12 está modificado y LS9 no, entonces la modificación de LS12 es diferente de 2'-OMe.

La forma de realización 411 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-410, que es un sgARN que comprende al menos una modificación YA que estabiliza una estructura secundaria, opcionalmente en donde la estructura secundaria es el tallo inferior.

La forma de realización 412 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-411, que es un sgARN que comprende al menos una modificación de LS8 y/o LS11, opcionalmente en donde la modificación de LS8 y/o LS11 estabiliza una estructura secundaria.

La forma de realización 413 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-412, que comprende una modificación YA que estabiliza una estructura secundaria elegida de:

- i. ENA;
- ii. LNA; o
- iii. una modificación de ribosa bicíclica.

La forma de realización 414 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-413, que es un sgARN que comprende una modificación en N6.

La forma de realización 415 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-414, que es un sgARN que comprende una modificación en N14.

La forma de realización 416 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-415, que es un sgARN que comprende una modificación en N17, opcionalmente en donde si N17 está modificado y N6 y N14 no, entonces la modificación de N17 es diferente de 2'-fluoro y de 2'-OMe.

La forma de realización 417 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-416, en donde al menos 1, 2 o 3 de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprende desoxirribonucleótidos, opcionalmente en donde los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones de PS.

La forma de realización 418 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-417, en donde el gARN es un sgARN y al menos 1, 2 o 3 de los nucleótidos 1-3 del extremo 3' del terminal 3' comprende desoxirribonucleótidos, opcionalmente en donde los nucleótidos 2-3 del extremo 3' del terminal 3' comprenden modificaciones de PS.

La forma de realización 419 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-418, en donde el gARN es un sgARN y el nucleótido 4 del extremo 3' del terminal 3' comprende una modificación de PS, opcionalmente en donde el nucleótido 4 del extremo 3' del terminal 3' comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 420 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-419, en donde el gARN es un sgARN y la horquilla 2 comprende desoxirribonucleótidos, opcionalmente en donde todos o todos excepto los nucleótidos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de la horquilla 1 y horquilla 2 son desoxirribonucleótidos.

La forma de realización 421 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-420, en donde el gARN es un sgARN y la horquilla 1 y horquilla 2 comprenden desoxirribonucleótidos, opcionalmente en donde todos o todos excepto los nucleótidos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 de la horquilla 1 y horquilla 2 son desoxirribonucleótidos.

La forma de realización 422 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-421, en donde el gARN es un sgARN y todos o todos excepto los nucleótidos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 del comienzo de la horquilla 1 al extremo 3' del sgARN son desoxirribonucleótidos, opcionalmente en donde los nucleótidos 1-3 del extremo 3' del terminal 3' son desoxirribonucleótidos.

La forma de realización 423 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-422, en donde el gARN es un sgARN y el tallo superior comprende desoxirribonucleótidos.

La forma de realización 424 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-423, en donde el gARN es un sgARN y todos o todos excepto los nucleótidos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 del tallo superior son desoxirribonucleótidos.

La forma de realización 425 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-424, en donde al menos 1, 2 o 3 de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprende ENA, opcionalmente en donde los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones de PS.

La forma de realización 426 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-425, en donde el gARN es un sgARN y al menos 1, 2 o 3 de los nucleótidos 2-4 del extremo 3' del terminal 3' comprende ENA, opcionalmente en donde los nucleótidos 2-3 del extremo 3' del terminal 3' comprenden modificaciones de PS.

La forma de realización 427 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-426, en donde al menos 1, 2 o 3 de los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprende UNA, opcionalmente en donde los nucleótidos 1-3 del extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones de PS.

La forma de realización 428 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-427, en donde el gARN es un sgARN y al menos 1, 2 o 3 de los nucleótidos 2-4 del extremo 3' del terminal 3' comprende UNA, opcionalmente en donde los nucleótidos 2-3 del extremo 3' del terminal 3' comprenden modificaciones de PS.

La forma de realización 429 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-428, en donde el gARN es un sgARN y el nucleótido 4 del extremo 3' del

terminal 3' comprende una modificación de PS, opcionalmente en donde el nucleótido 4 del extremo 3' del terminal 3' comprende una modificación de 2'-OMe.

La forma de realización 430 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-429, en donde la modificación reduce la degradación de gARN sin alterar de forma significativa la capacidad de la guía para escindir un ácido nucleico diana.

La forma de realización 431 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-430, que comprende una modificación YA en donde la modificación comprende 2'-fluoro, 2'-H, 2'-OMe, ENA, UNA o PS.

La forma de realización 432 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-431, que comprende una modificación YA en donde la modificación altera la estructura del motivo de dinucleótido para reducir la actividad de endonucleasa de ARN.

La forma de realización 433 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-432, que comprende una modificación YA en donde la modificación interfiere con el reconocimiento o la escisión de un sitio YA por parte de una RNasa y/o estabiliza una estructura de ARN.

La forma de realización 434 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 299-433, que comprende una modificación YA en donde la modificación comprende uno o más de:

- i. una modificación de ribosa seleccionada de 2'-O-alquilo, 2'-F, 2'-moe, 2'-F arabinosa y 2'-H (desoxirribosa);
 - ii. un análogo de ribosa bicíclico, tal como LNA, BNA y ENA;
 - iii. una modificación de ácido nucleico desbloqueada;
 - iv. una modificación de base, tal como inosina, pseudouridina y 5'-metilcitosina;
- y
- v. una modificación de enlace internucleósido tal como fosforotioato.

La forma de realización 435 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación en el nucleótido 5, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 436 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación en el nucleótido 12, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 437 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 5 y/o nucleótido 12, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos

8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 438 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación de 2'-F en el nucleótido 5 y/o nucleótido 12, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 439 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación de 2'-H en el nucleótido 5 y/o nucleótido 12, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 440 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación de fosforotioato en el nucleótido 5 y/o nucleótido 12, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 441 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones en:

- i. los nucleótidos 8-10;
- ii. los nucleótidos 8 y 9;
- iii. los nucleótidos 8 y 10; o
- iv. los nucleótidos 9 y 10,

opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-7 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 442 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en:

- i. los nucleótidos 8-10;
- ii. los nucleótidos 8 y 9;
- iii. los nucleótidos 8 y 10;
- iv. los nucleótidos 9 y 10; o
- v. el nucleótido 8;

opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-7 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 443 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en:

- i. los nucleótidos 8-10;
- ii. los nucleótidos 8 y 9;
- iii. los nucleótidos 8 y 10;
- iv. los nucleótidos 9 y 10; o
- v. el nucleótido 8;

en donde los nucleótidos 8-10 no comprenden modificaciones de fosforotioato, y opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-7 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 444 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-10 y:

- i. las modificaciones de fosforotioato en 1, 2 o 3 de los nucleótidos 8-10;
- ii. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 8;
- iii. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 9;
- iv. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 10;
- v. una modificación de fosforotioato en los nucleótidos 8 y 9;
- vi. una modificación de fosforotioato en los nucleótidos 8 y 10;
- vii. una modificación de fosforotioato en los nucleótidos 9 y 10; o
- viii. una modificación de fosforotioato en los nucleótidos 8-10

opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-7 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 445 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende:

- i. una modificación de fosforotioato o de 2'-F en los nucleótidos 5 y 6;
- ii. una modificación de 2'-F en los nucleótidos 5 y 6;
- iii. una modificación de fosforotioato en los nucleótidos 5 y 6;
- iv. una modificación de 2'-F en el nucleótido 5 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 6; o
- v. una modificación de 2'-F en el nucleótido 6 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 5;

opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 7-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 446 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de los nucleótidos 6-11, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 447 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de los nucleótidos 1-4 y 6-11, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 448 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 6-11, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 449 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 1-4, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 6-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 450 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende una modificación de 2'-F en el nucleótido 9 y no una modificación de fosforotioato en el nucleótido 9, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-8 y 10 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8, 10, 11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 451 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que no comprende modificaciones de 2'-F en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4 y/o modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10.

La forma de realización 452 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que no comprende modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4 y/o modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10.

La forma de realización 453 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-OMe en al menos 1, 2, 3 o 4 de los nucleótidos 9, 11, 13 y 14, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4 y/o modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10.

La forma de realización 454 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 9, 11, 13 y 14, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4 y/o modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-10.

La forma de realización 455 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones de fosforotioato en uno o ambos nucleótidos 8 y 10, opcionalmente en donde la región guía comprende modificaciones de 2'-OMe en los nucleótidos 1-4, modificaciones de fosforotioato en los nucleótidos 1-3 y 6-7 y/o modificaciones de 2'-F en los nucleótidos 8-11, 13, 14, 17 y 18.

La forma de realización 456 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones en al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o todos los siguientes nucleótidos: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 y 18, opcionalmente en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-OMe, 2'-fluoro o fosforotioato.

La forma de realización 457 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende modificaciones en los nucleótidos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 17 y 18, opcionalmente en donde las modificaciones son modificaciones de 2'-OMe, 2'-fluoro o fosforotioato.

La forma de realización 458 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las modificaciones de 2'-OMe no están presentes en la región guía en los nucleótidos 6-11 y 13.

La forma de realización 459 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las modificaciones de 2'-fluoro no están presentes en la región guía en los nucleótidos 1-7, 15, 16 y 19.

La forma de realización 460 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde las modificaciones de fosforotioato no están presentes en la región guía en los nucleótidos 4, 5, 11-14, 17 y 18.

La forma de realización 461 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un nucleótido 20 no modificado.

La forma de realización 462 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía consiste en 20 nucleótidos.

La forma de realización 463 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 5-6 y una modificación en el nucleótido 5.

La forma de realización 464 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 12-13 y una modificación en el nucleótido 12.

La forma de realización 465 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos

15-16 y una modificación en el nucleótido 15.

La forma de realización 466 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 16-17 y una modificación en el nucleótido 16.

La forma de realización 467 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 19-20 y una modificación en el nucleótido 19.

La forma de realización 468 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 5-6 y el nucleótido 5 no está modificado.

La forma de realización 469 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 12-13 y el nucleótido 12 no está modificado.

La forma de realización 470 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 15-16 y el nucleótido 15 no está modificado.

La forma de realización 471 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 16-17 y el nucleótido 16 no está modificado.

La forma de realización 472 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía no comprende un sitio YA en los nucleótidos 19-20 y el nucleótido 19 no está modificado.

La forma de realización 473 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde el gARN comprende una región guía que comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o todas las siguientes:

- i. modificaciones de 2'-OMe y fosforotioato en el nucleótido 1;
- ii. modificaciones de 2'-OMe y fosforotioato en el nucleótido 2;
- iii. modificaciones de 2'-OMe y fosforotioato en el nucleótido 3;
- iv. una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 4;
- v. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 6;
- vi. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 7;
- vii. modificaciones de 2'-fluoro y fosforotioato en el nucleótido 8;
- viii. modificaciones de 2'-fluoro y fosforotioato en el nucleótido 9;
- ix. modificaciones de 2'-fluoro y fosforotioato en el nucleótido 10;
- x. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 11;
- xi. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 13;
- xii. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 14;
- xiii. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 17; y
- xiv. una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 18.

La forma de realización 474 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende cada una de las modificaciones establecidas en la forma de realización anterior.

La forma de realización 475 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende al menos 1, 2, 3 o 4 de los siguientes:

- i. una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 5 si los nucleótidos 5 y 6 forman un sitio YA;
- ii. una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 12 si los nucleótidos 12 y 13 forman un sitio YA;
- iii. una modificación de fosforotioato o de 2'-H en el nucleótido 15 si los nucleótidos 15 y 16 forman un sitio YA;
- iv. una modificación de fosforotioato en el nucleótido 16 si los nucleótidos 16 y 17 forman un sitio YA; y
- v. una modificación de fosforotioato o 2'-fluoro en el nucleótido 19 si los nucleótidos 19 y 20 forman un sitio YA.

La forma de realización 476 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 5-6 y una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 5.

La forma de realización 477 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 12-13 y una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 12.

La forma de realización 478 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 15-16 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 15.

La forma de realización 479 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 16-17 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 16.

La forma de realización 480 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un sitio YA en los nucleótidos 19-20 y una modificación de fosforotioato en el nucleótido 19.

La forma de realización 481 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende una modificación de 2'-fluoro en el nucleótido 19.

La forma de realización 482 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un nucleótido 15 no modificado o solo una modificación de fosforotioato en el nucleótido 15.

La forma de realización 483 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde la región guía comprende un nucleótido 16 no modificado o solo una modificación de fosforotioato en el nucleótido 16.

La forma de realización 484 es una composición de LNP que comprende un gARN

de acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores.

La forma de realización 485 es una composición que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-483 asociado con una nanopartícula lipídica (LNP).

La forma de realización 486 es una composición que comprende el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-483, o la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 452-453, que comprende además una nucleasa o un mRNA que codifica la nucleasa.

La forma de realización 487 es la composición de acuerdo con la forma de realización 486, en donde la nucleasa es una proteína Cas.

La forma de realización 488 es la composición de acuerdo con la forma de realización 487, en donde la proteína Cas es una Cas9.

La forma de realización 489 es la composición de acuerdo con la forma de realización 488, en donde la Cas9 es una Cas9 de *S. pyogenes* o una Cas9 de *S. aureus*.

La forma de realización 490 es la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 485-489, en donde la nucleasa es una nickasa o una dCas.

La forma de realización 491 es la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 485-490, en donde la nucleasa está modificada.

La forma de realización 492 es la composición de acuerdo con la forma de realización 491, en donde la nucleasa modificada comprende una señal de localización nuclear (NLS).

La forma de realización 493 es la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 484-492, que comprende un mRNA que codifica la nucleasa.

La forma de realización 494 es la composición de acuerdo con la forma de realización 493, en donde el mRNA comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 1099-1127 o 1129-1146.

La forma de realización 495 es una formulación farmacéutica que comprende el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-483 o la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 484-494 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La forma de realización 496 es un método 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 formas de realización 1-483;
- ii. la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 484-494; y
- iii. la formulación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 495.

La forma de realización 497 es el método de acuerdo con la forma de realización 496, en donde el método da como resultado una inserción o eliminación en un gen.

La forma de realización 498 es el método de acuerdo con la forma de realización

496 o la forma de realización 497, 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.

La forma de realización 499 es el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-483, la composición de acuerdo con las formas de realización 484-494 o la formulación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 495 para su uso en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

La forma de realización 500 es un uso del gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-483, la composición de acuerdo con las formas de realización 484-494 o la formulación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización 495 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

Forma de realización A1. Un ARN guía (gARN) que comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada de un gARN que comprende uno o más de:

(a) una región de horquilla 1 acortada o una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde

(i) al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece opcionalmente de

(aa) uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8,

(bb) 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/o H1-4 y H1-9, y/o

(cc) 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1; o

(ii) 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 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o

(B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o

(iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos, preferentemente 5-6 nucleótidos, y una o más de las posiciones N18, H1-12 o n están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; y/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 nucleótidos 6, 7, 8, 9, 10 u 11 de la región de tallo superior acortada incluyen 4 sustituciones o menos con respecto a SEQ ID NO: 400; y/o

(c) una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14, en donde el nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina, ni una adenina precedida por una pirimidina; y/o

(d) una región de tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación a una o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior.

Forma de realización A2. El gARN de acuerdo con la forma de realización A1, en donde la posición H1-1 está eliminada.

Forma de realización A3. El gARN de acuerdo con la forma de realización A1, en donde la posición H1-1 está sustituida.

Forma de realización A4. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A3, en donde la posición H1-2 está eliminada.

Forma de realización A5. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A3, en donde la posición H1-2 está sustituida.

Forma de realización A6. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A5, en donde la posición H1-3 está eliminada.

Forma de realización A7. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A5, en donde la posición H1-3 está sustituida.

Forma de realización A8. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A7, en donde la posición H1-4 está eliminada.

Forma de realización A9. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A7, en donde la posición H1-5 está eliminada.

Forma de realización A10. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A9, en donde la posición H1-6 está eliminada.

Forma de realización A11. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A9, en donde la posición H1-6 está sustituida.

Forma de realización A12. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A11, en donde la posición H1-7 está eliminada.

Forma de realización A13. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A11, en donde la posición H1-7 está sustituida.

Forma de realización A14. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A13, en donde la posición H1-8 está eliminada.

Forma de realización A15. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A13, en donde la posición H1-8 está sustituida.

Forma de realización A16. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A15, en donde la posición H1-9 está eliminada.

Forma de realización A17. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A15, en donde la posición H1-9 está sustituida.

Forma de realización A18. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A17, en donde la posición H1-10 está eliminada.

Forma de realización A19. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A17, en donde la posición H1-10 está sustituida.

Forma de realización A20. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A19, en donde la posición H1-11 está eliminada.

Forma de realización A21. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A20, en donde la posición H1-12 está eliminada.

Forma de realización A22. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A21, en donde las posiciones H1-11 a H1-12 están eliminadas.

Forma de realización A23. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A22, en donde la posición H1-7 está sustituida con una G y/o H1-8 está sustituida con una C.

Forma de realización A24. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A23, en donde las posiciones H1-6 y/o H1-7 están sustituidas.

Forma de realización A25. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A24, en donde la posición H1-6 está sustituida con una C y/o la posición H1-7 está sustituida con una U.

Forma de realización A26. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A25, en donde las posiciones H1-1 y/o H1-12 están sustituidas.

Forma de realización A27. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A26, en donde la posición H1-1 está sustituida con una C y/o la posición H1-12 está sustituida con una G.

Forma de realización A28. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A27, en donde la posición N18 está sustituida.

Forma de realización A29. El gARN de acuerdo con la forma de realización A28, en donde la posición N18 está sustituida con una C.

Forma de realización A30. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A29, en donde la posición H1-12 está sustituida.

Forma de realización A31. El gARN de acuerdo con la forma de realización A30, en donde la posición H1-12 está sustituida con una C o una A.

Forma de realización A32. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A31, en donde la posición n está sustituida.

Forma de realización A33. El gARN de acuerdo con la forma de realización A32, en donde la posición n está sustituida con una A.

Forma de realización A34. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A33, que comprende una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos.

Forma de realización A35. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A34, en donde el gARN es un sgARN.

Forma de realización A36. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A35, en donde el gARN comprende una modificación del extremo 5'.

Forma de realización A37. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A36, en donde el gARN comprende una modificación del extremo 3'.

Forma de realización A38. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A37, en donde el gARN comprende una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3'.

Forma de realización A39. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A38, en donde el gARN comprende una cola 3'.

Forma de realización A40. El gARN de acuerdo con la forma de realización A39, 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.

Forma de realización A41. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A38, en donde el gARN no comprende una cola 3'.

Forma de realización A42. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A41, que comprende una modificación en la región de horquilla.

Forma de realización A43. El gARN de acuerdo con la forma de realización A42, que comprende además una modificación del extremo 3'.

Forma de realización A44. El gARN de acuerdo con la forma de realización A42, que comprende además una modificación del extremo 3' y una modificación del extremo 5'.

Forma de realización A45. El gARN de acuerdo con la forma de realización A42, que comprende además una modificación del extremo 5'.

Forma de realización A46. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A45, que comprende además una modificación de región guía.

Forma de realización A47. El gARN de acuerdo con la forma de realización A46, en donde la región guía es de 17, 18, 19 o 20 nucleótidos de longitud.

Forma de realización A48. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A47, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende una modificación del extremo protector, opcionalmente 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 de fosforotioato (PS) entre nucleótidos, un nucleótido modificado abásico invertido o una combinación de estos.

Forma de realización A49. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A48, 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.

Forma de realización A50. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A49, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome).

Forma de realización A51. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A50, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

Forma de realización A52. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de

realización A1-A51, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un enlace de fosforotioato (PS) entre nucleótidos.

Forma de realización A53. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A52, en donde la modificación del extremo 3' y/o 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado abásico invertido.

Forma de realización A54. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A53, en donde la modificación en la región de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-Ome).

Forma de realización A55. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A54, en donde la modificación en la región de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

Forma de realización A56. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A55, 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'.

Forma de realización A57. El gARN de acuerdo con la forma de realización A56, en donde la cola 3' está completamente modificada.

Forma de realización A58. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A57, en donde la región de tallo superior comprende al menos una modificación.

Forma de realización A59. El gARN de acuerdo con la forma de realización A58, 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.

Forma de realización A60. El gARN de acuerdo con la forma de realización A59, 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 uno o más de (i.) – (iii.).

Forma de realización A61. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A60, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 u 801-875.

Forma de realización A62. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A61, que comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con la secuencia de nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 o 901-975,

en donde la modificación en cada nucleótido del gARN que corresponde a un nucleótido del identificador de secuencia de referencia en la Tabla 1A es idéntica o equivalente a la modificación mostrada en el identificador de secuencia de referencia en la Tabla 1A.

Forma de realización A63. Un ARN guía que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 u 801-875.

Forma de realización A64. Un ARN guía que comprende cualquiera de SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 o 901-975, incluso las modificaciones de la Tabla 1A.

Forma de realización A65. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A64, que comprende una modificación YA de uno o más sitios YA de región guía.

Forma de realización A66. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A65, que comprende una modificación YA en donde la modificación comprende una modificación de 2'-fluoro, 2'-H, 2'-OMe, ENA, UNA, inosina o PS.

Forma de realización A67. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A66, que comprende una modificación YA de uno o más sitios YA de región conservada.

Forma de realización A68. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A67, en donde al menos un sitio YA modificado comprende

- (i) una modificación de 2'-OMe, opcionalmente de la pirimidina del sitio YA;
- (ii) una modificación de 2'-fluoro, opcionalmente de la pirimidina del sitio YA; y/o
- (iii) una modificación de PS, opcionalmente de la pirimidina del sitio YA.

Forma de realización A69. Una composición de LNP que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A68.

Forma de realización A70. Una composición que comprende un gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A68 asociada con una nanopartícula lipídica (LNP).

Forma de realización A71. Una composición que comprende el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A68 o la composición de acuerdo con la forma de realización A69 o A70, que comprende además una nucleasa o un mRNA que codifica la nucleasa.

Forma de realización A72. La composición de acuerdo con la forma de realización A71, en donde la nucleasa es una proteína Cas.

Forma de realización A73. La composición de acuerdo con la forma de realización A72, en donde la proteína Cas es una Cas9.

Forma de realización A74. La composición de acuerdo con la forma de realización A73, en donde la Cas9 es una Cas9 de *S. pyogenes* o una Cas9 de *S. aureus*.

Forma de realización A75. La composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A71-A74, en donde la nucleasa es una nickasa o una dCas.

Forma de realización A76. La composición de acuerdo con cualquiera de las

formas de realización A71-A75, en donde la nucleasa está modificada.

Forma de realización A77. La composición de acuerdo con la forma de realización A76, en donde la nucleasa modificada comprende una señal de localización nuclear (NLS).

Forma de realización A78. La composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A71-A77, que comprende un mRNA que codifica la nucleasa.

Forma de realización A79. La composición de acuerdo con la forma de realización A78, en donde el mRNA comprende la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 1099-1127 o 1129-1146.

Forma de realización A80. Una formulación farmacéutica que comprende el gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A68 o la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A69-A79 y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Forma de realización A81. Un método 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 formas de realización A1-A68;
- ii. la composición de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A69-A79; y
- iii. la formulación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización A80.

Forma de realización A82. El método de acuerdo con la forma de realización A81, en donde el método da como resultado una inserción o eliminación en un gen.

Forma de realización A83. El método de acuerdo con la forma de realización A81 o A82, 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.

Forma de realización A84. El gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A68, la composición de acuerdo con las formas de realización A69-A79 o la formulación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización A80 para su uso en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

Forma de realización A85. El uso del gARN de acuerdo con cualquiera de las formas de realización A1-A68, la composición de acuerdo con las formas de realización A69-A79 o la formulación farmacéutica de acuerdo con la forma de realización A80 para la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

LEYENDAS DE LAS FIGURAS

[0008] La Figura 1A muestra un sgARN de ejemplo (SEQ ID NO: 801; no se muestra metilación) en una posible estructura secundaria con etiquetas que designan nucleótidos individuales de la región conservada del sgARN, incluso las regiones de tallo inferior, protuberancia, tallo superior, nexa (cuyos nucleótidos se pueden denominar N1 a N18, respectivamente, en la dirección 5' a 3') y horquilla, que incluye las regiones de horquilla 1 y horquilla 2. Un nucleótido entre la horquilla 1 y la horquilla 2 está etiquetado como n. Una

región guía puede estar presente en un sgARN y se indica en esta figura como "(N)_x" anterior a la región conservada del sgARN.

[0009] La Figura 1B muestra una secuencia de región constante de sgARN (SEQ ID NO: 802) en una posible estructura secundaria e incluso una secuencia guía de 20 nucleótidos representada como N₂₀.

[0010] La Figura 1C etiqueta los 10 sitios YA de región conservada en una secuencia de sgARN de ejemplo (SEQ ID NO: 801; no se muestra metilación) de 1 a 10. Los números 25, 45, 50, 56, 64, 67 y 83 indican la posición de la pirimidina de los sitios YA 1, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en un sgARN con una región guía indicada como (N)_x, por ejemplo, en donde x es opcionalmente 20.

[0011] La Figura 2 muestra la frecuencia de edición de una serie de eliminaciones para las guías indicadas en los hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH).

[0012] Las Figuras 3A y 3B muestran curvas de respuesta a la dosis para % de resultados de edición de experimentos en los que se administraron guías cortas *in vitro* a hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH) con lipofección.

[0013] Las Figuras 4A y 4B muestran curvas de respuesta a la dosis para % de resultados de edición de experimentos en los que se administraron guías cortas *in vitro* a hepatocitos primarios de ratón (PMH) con LNP.

[0014] Las Figuras 5A y 5B muestran curvas de respuesta a la dosis para % de resultados de edición de experimentos en los que se administraron guías cortas *in vitro* a hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH) con LNP.

[0015] Las Figuras 5C y 5D muestran curvas de respuesta a la dosis para % de resultados de edición de experimentos en los que se administraron guías cortas *in vitro* a hepatocitos primarios de ratón (PMH) con LNP.

[0016] Las Figuras 5E y 5F muestran curvas de respuesta a la dosis para % de resultados de edición de experimentos en los que se administraron guías cortas *in vitro* a hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH) con LNP.

[0017] Las Figuras 6A y 6B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

[0018] Las Figuras 7A y 7B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

[0019] Las Figuras 8A y 8B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

[0020] Las Figuras 9A y 9B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

[0021] Las Figuras 10A y 10B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

[0022] Las Figuras 11A y 11B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

[0023] Las Figuras 12A y 12B muestran % de edición *in vivo* y resultados de TTR en suero, respectivamente, para las guías indicadas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0024] Se proporcionan en la presente ARN guía modificados (gARN) para su uso en métodos de edición de genes. Las secuencias de los gARN diseñados por ingeniería genética y evaluados se muestran en la Tabla 1A.

[0025] Ciertos gARN proporcionados en la presente son ARN guía duales modificados (dgARN) para su uso en métodos de edición de genes. Las secuencias de los dgARN diseñados por ingeniería genética y evaluados se muestran en la Tabla 1. Ciertos dgARN tienen ciertas modificaciones en sitios YA en el dgARN, que incluye modificaciones en el crARN y/o el trARN.

[0026] Ciertos gARN proporcionados en la presente son ARN guía únicos modificados (sgARN) para su uso en métodos de edición de genes. Las secuencias de los sgARN diseñados por ingeniería genética y evaluados se muestran en la Tabla 1. Ciertos sgARN tienen ciertas modificaciones en sitios YA en el sgARN, que incluye modificaciones en la porción de crARN del sgARN y/o la porción de trARN del sgARN.

[0027] Esta divulgación proporciona además usos de estos gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) para alterar el genoma de un ácido nucleico diana *in vitro* (por ejemplo, células cultivadas *in vitro* para su uso en tratamiento *ex vivo* u otros usos de células editadas genéticamente) o en una célula en un sujeto tal como un humano (por ejemplo, para su uso en tratamiento *in vivo*).

Tabla 1A. Tabla de secuencias de gARN

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
G015 631	1	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUAAGCACCGAGUC GGUGC	101	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUA AGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 632	2	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUCAGCACCGAGUC GGUGC	102	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUC AGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 633	3	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CCACUUGGCACCGAGU CGGUGC	103	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCCACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 634	4	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU ACGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	104	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUACG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 635	5	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAGAGCUGGCACCGA GUCGGUGC	105	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAG CUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G015 636	6	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG	106	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAGAAUGGCACCGAG UCGGUGC		AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAA AUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G015 637	7	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	107	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G015 638	8	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAAUGGCACCGAGU CGGUGC	108	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAA UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
G015 639	9	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAGUGGCACCGAGU CGGUGC	109	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAG UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
G015 640	10	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACAGUGGCACCGAG UCGGUGC	110	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACAG UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
G015 641	11	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACAAGGGCACCGAGU CGGUGC	111	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCACAAG GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 642	12	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAUGGCACCGAGUC GGUGC	112	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 643	13	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAGGCACCGAGUCG GUGC	113	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 644	14	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAGGGCACCGAGUCG GUGC	114	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 645	15	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAGGCACCGAGUCGGU GC	115	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 646	16	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	116	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
G015 647	17	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGCA AAGCGCAAGUUA AAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	117	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGCA AAGCGCAAGUUA AAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 648	18	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUA AAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	118	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUA AAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 649	19	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUUA AAAUA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGCU	119	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGU*mG*mC* mU
G015 650	20	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUUA AAAUA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	120	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G015 651	21	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCCGA AAGGCAAGUUA AAAUA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	121	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCCGA AAGGCAAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G015 652	22	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUA AAAUA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	122	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUA AAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 653	23	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	123	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUA AAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 654	24	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA GCAAGUUA AAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	124	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAA GCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 655	25	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCAAA GCAAGUUA AAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	125	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCAAA GCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 656	26	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGGAAA CAAGUUA AAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	126	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGGAAA CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 657	27	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCAAG CAAGUUA AAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	127	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCAAG CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 658	28	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAG	128	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC		CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 659	29	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGCA AGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGGUGC	129	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
G015 660	30	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGAACAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	130	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGAACA AGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
G015 661	31	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGACAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	131	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGACAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
G015 662	32	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	132	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
G015 663	33	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAAAAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	133	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAAAAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
G015 664	34	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAAAAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	134	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAAAAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
G015 665	35	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUG	135	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCG*mG*mU*mG
G015 666	36	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGU	136	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUC*mG*mG*mU
G015 667	37	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGG	137	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGU*mC*mG*mG
G015 668	38	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CG	138	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAG*mU*mC*mG
G015 669	39	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU C	139	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGA*mG*mU*mC
G015	40	ACACAAAUACCAGUCCA	140	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
670		GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU		CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCG*mA*mG*mU
G015 671	41	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACU GGCACCGAGUCGGUGC	141	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCACUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 672	42	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAGG CACCGAGUCGGUGC	142	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
G015 673	43	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	143	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGAAAA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
G015 674	44	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGGAAA CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAUGG CACCGAGUCGGUGC	144	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGGAAA CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
G015 675	45	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAAUGGCACC GAGUCGGUGC	145	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGAAAA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
G015 676	46	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGGAAA CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCACUGG CACCGAGUCGGUGC	146	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGGAAA CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
G015 677	47	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAGGCACCG AGUCGGUGC	147	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGAAAA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
G015 678	48	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAGC UAUGGCACCGAGUCGG UGC	148	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAGCUAUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 679	49	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	149	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 680	50	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	150	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 681	51	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCGUCCGUUAUCA CUUGGCACCGAGUCGG UGC	151	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015	52	ACACAAAUACCAGUCCA	152	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
682		GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGUUCCGUUAUCAA CUUGGCACCGAGUCGG UGC		CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GUAUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 683	53	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGUUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	153	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GUUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 684	54	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGAUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	154	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GAUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 685	55	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUCGAGCUAG AAAUAGCAAGUGAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	155	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUCGAGCUAG AAAUAGCAAGUGAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 686	56	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	156	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 687	57	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	157	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 688	58	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCGAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	158	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCGAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 689	59	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCCGGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	159	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCCGGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
G015 690	60	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU GAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	160	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUGAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 691	61	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	161	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUGGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 692	62	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU	162	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CGGUGC		mC
G015 693	63	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUUGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	163	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUUGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 694	64	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUGU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	164	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUGUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 695	65	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUCU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	165	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUCUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 696	66	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	166	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUUUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 697	67	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU GAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	167	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUGAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G015 698	68	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGGACCGAGU CGGUCC	168	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGGACCGAGUCGG*mU*mC* mC
G015 699	69	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGAACCGAGUC GGUUC	169	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGAACCGAGUCGG*mU*mU* mC
G015 700	70	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUCGAGCGAG AAAUUCGCGAGUGAAAAU GAGGCUGGUCCGUUGU GAACUUGGAACCGAGU CGGUUC	170	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUCGAGCGAG AAAUUCGCGAGUGAAAAUGA GGCUGGUCCGUUGUGAACU UGGAACCGAGUCGG*mU*m U*mC
G015 701	71	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUUGAGCGAG AAAUUCGCAAGUAAAAAU AAGGCUCGUCCGUUCU GAACUUGGAACCGAGU CGGUUC	171	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUUGAGCGAG AAAUUCGCAAGUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUCUGAACUU GGAACCGAGUCGG*mU*mU* mC
G015 702	72	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUCGAGGCCGG AAACGGCGAGUCGAAAU GAGGCUGGUCCGUUGU CGGCUCGGAACCGAGU CGGUUC	172	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUCGAGGCCGG AAACGGCGAGUCGAAUGA GGCUGGUCCGUUGUCGGC UCGGAACCGAGUCGG*mU* mU*mC
G015 703	73	CUCACUGAAAAGUGAGU CUGGAGAGCUGCAGUU UUAGAGCUAGAAAUAGC	173	mC*mU*mC*ACUGAAAAGUG AGUCUGGAGAGCUGCAGUU UUAGAGCUAGAAAUAGCAA

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC		GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
G015 704	74	CACUGAAAAGUGAGUCU GGAGAGCUGCAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	174	mC*mA*mC*UGAAAAGUGAG UCUGGAGAGCUGCAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
G015 705	75	CUGAAAAGUGAGUCUG GAGAGCUGCAGUUUUA GAGCUAGAAAUAGCAAG UAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	175	mC*mU*mG*AAAAGUGAGUC UGGAGAGCUGCAGUUUUAG AGCUAGAAAUAGCAAGUUA AAAUAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
G015 706	76	UCUGGAGAGCUGCAGU UUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	176	mU*mC*mU*GGAGAGCUGCA GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 707	77	AGUCUGGAGAGCUGCA GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	177	mA*mG*mU*CUGGAGAGCUG CAGUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G015 708	78	UGAGUCUGGAGAGCUG CAGUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	178	mU*mG*mA*GUCUGGAGAGC UGCAGUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G015 709	79	GAAAAGUGAGUCUGGA GAGCUGCAGUUUUAGA GCUAGAAAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	179	mG*mA*mA*AAGUGAGUCUG GAGAGCUGCAGUUUUAGAG CUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
G017 275	80	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	180	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G017 276	81	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	181	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017 277	82	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAAUGGCACCGAGU CGGUGC	182	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAAUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017 278	83	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACAAGGGCACCGAGU CGGUGC	183	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACAAGGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017 279	84	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG	184	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAUUGGCACCGAGUC GGUGC		mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAAUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017 280	85	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	185	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
G017 281	86	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	186	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017 282	87	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAAA UGGCACCGAGUCGGUG C	187	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAAAUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G017 283	88	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCAAA GCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGGUGC	188	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCAAA GCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAAUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G013 773	89	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	189	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mGmAmAmAmGmCAAGUUA AAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
G013 776	90	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAGA AAUGGCACCGAGUCGG UGC	190	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mGmAmAmAmGmCAAGUUA AAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAAGAAUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
G000 502	91	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUUU U	191	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmGmCmU*m U*mU*mU
G009 978	92	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUUU U	192	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACU GAAAAAGUGGCACCGAGUC GGUGCU*mU*mU*mU
G010 039	93	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUUU U	193	mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC *fCAfGfUCC*fAfGCGmGUUf UAGmAmGmCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmCmAmAGUfU mAfAmAfAmUAmAmGmGmC mUmAGUmCmCGUfUAmUmC AmAmCmUmUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmGmU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
				mGmCmU*mU*mU*mU
G012 401	94	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	194	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G012 402	95	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	195	mA*mC*mA*CAA*A*fU*fA*fC*f CAfGfUCCfAfGCGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAm UmAmGmCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
G013 772	96	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAGCACCGAGUCGGU GC	196	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
G013 774	97	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAGC ACCGAGUCGGUGC	197	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mGmAmAmAmGmCAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAAGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G013 775	98	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUCGAGCGAG AAAUCGCGAGUGAAAAU GAGGCUGGUCCGUGAU GAACUUGAAAAAGUGGG ACCGAGUCGGUCCUUU U	198	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUCGAmGmC mGmAmGmAmAmUmCmG mCGAGUGAAAAUGAGGCUG GUCCGUGAUGAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmGmUm GmGmGmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmCmCmU*m U*mU*mU
	99-100	No usada	199-200	No usada
C-G015 631	201	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU AAGCACCGAGUCGGUG C	301	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUAAGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 632	202	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU CAGCACCGAGUCGGUG C	302	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUCAGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 633	203	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCCACU UGGCACCGAGUCGGUG C	303	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCCACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 634	204	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUACGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	304	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUACGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 635	205	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAGA GCUGGCACCGAGUCGG UGC	305	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAGAGCUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015	206	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG	306	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
636		CUAGUCCGUUAUCAAGA AAUGGCACCGAGUCGG UGC		UCCGUUAUCAAGAAAUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 637	207	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG UGC	307	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACGAAAGGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 638	208	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAA AUGGCACCGAGUCGGU GC	308	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAA AUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 639	209	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAA GUGGCACCGAGUCGGU GC	309	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAA AUGGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 640	210	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACA GUGGCACCGAGUCGGU GC	310	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACAGUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 641	211	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACAA GGGCACCGAGUCGGUG C	311	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACAAGGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 642	212	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAA AUGGCACCGAGUCGGUG C	312	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAA AUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 643	213	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAG GCACCGAGUCGGUGC	313	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 644	214	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAG GGCACCGAGUCGGUGC	314	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAGGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 645	215	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAGG CACCGAGUCGGUGC	315	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C- G015 646	216	GUUUUAGAGCUAGAAUA GCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGGUGC	316	GUUUUAGAGCUAGAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 647	217	GUUUUAGAGCGCAAAG CGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	317	GUUUUAGAGCGCAAAGCGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 648	218	GUUUUAGAGCGCGAAG CGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	318	GUUUUAGAGCGCGAAGCGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 649	219	GUUUUAGAGCGGAAAC GCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGGUGC U	319	GUUUUAGAGCGGAAACGCA AGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGU*mG*mC*mU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
C-G015 650	220	GUUUUAGAGCGGAAAC GCAAGUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGGUGC	320	GUUUUAGAGCGGAAACGCA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 651	221	GUUUUAGAGCCGAAAG GCAAGUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGGUGC	321	GUUUUAGAGCCGAAAGGCA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 652	222	GUUUUAGAGCUGAAAAG CAAGUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	322	GUUUUAGAGCUGAAAAGCA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 653	223	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGGUGC	323	GUUUUAGAGCGAAAGCAAG UAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C-G015 654	224	GUUUUAGAGCGAAGCAA GUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	324	GUUUUAGAGCGAAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
C-G015 655	225	GUUUUAGAGCAAAGCAA GUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	325	GUUUUAGAGCAAAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
C-G015 656	226	GUUUUAGAGGAAACAAG UAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	326	GUUUUAGAGGAAACAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
C-G015 657	227	GUUUUAGAGCAAGCAAG UAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	327	GUUUUAGAGCAAGCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
C-G015 658	228	GUUUUAGAGCGAGCAA GUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	328	GUUUUAGAGCGAGCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
C-G015 659	229	GUUUUAGAGCGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	329	GUUUUAGAGCGCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G015 660	230	GUUUUAGAGAACAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	330	GUUUUAGAGAACAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G015 661	231	GUUUUAGAGACAAGUUA AAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGA GUCGGUGC	331	GUUUUAGAGACAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
C-G015 662	232	GUUUUAGAGCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAG UCGGUGC	332	GUUUUAGAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
C-G015 663	233	GUUUUAGAAAAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAG UCGGUGC	333	GUUUUAGAAAAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAA CUUGGCACCGAGUCGG*mU *mG*mC
C-G015 664	234	GUUUUAGAAAAGUUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAG UCGGUGC	334	GUUUUAGAAAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCAA C UUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
C-G015 665	235	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG	335	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCG*mG*mU*mG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
C-G015 666	236	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGU	336	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUC*mG*mG*mU
C-G015 667	237	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGG	337	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGU*mC*mG*mG
C-G015 668	238	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCG	338	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAG*mU*mC*mG
C-G015 669	239	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUC	339	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGA*mG*mU*mC
C-G015 670	240	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGU	340	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CG*mA*mG*mU
C-G015 671	241	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCACUGGCA CCGAGUCGGUGC	341	GUUUUAGAGCGAAAGCAAG UUAUUUUUAAGGCUAGUCCG UUAUCACUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
C-G015 672	242	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAGGCACC GAGUCGGUGC	342	GUUUUAGAGCGAAAGCAAG UUAUUUUUAAGGCUAGUCCG UUAUCAGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G015 673	243	GUUUUAGAGAAAAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	343	GUUUUAGAGAAAAAGUUA AAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G015 674	244	GUUUUAGAGGAAACAAG UUAUUUUUAAGGCUAGUC CGUUAUCAUUGGCACC GAGUCGGUGC	344	GUUUUAGAGGAAACAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAAUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G015 675	245	GUUUUAGAGAAAAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAUUGGCACCGAG UCGGUGC	345	GUUUUAGAGAAAAAGUUA AAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAAUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
C-G015 676	246	GUUUUAGAGGAAACAAG UUAUUUUUAAGGCUAGUC CGUUAUCACUGGCACC GAGUCGGUGC	346	GUUUUAGAGGAAACAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCACUGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC
C-G015 677	247	GUUUUAGAGAAAAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAGGCACCGAGU CGGUGC	347	GUUUUAGAGAAAAAGUUA AAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
C-G015 678	248	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUUAUUUUUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAGCUAUG GCACCGAGUCGGUGC	348	GUUUUAGAGCGAAAGCAAG UUAUUUUUAAGGCUAGUCCG UUAUCAAGCUAUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 679	249	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	349	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCAGU CCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 680	250	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CUGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	350	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUGU CCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 681	251	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAUUUUUAAGG CGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	351	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAUUUUUAAGGCUGC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
C-G015 682	252	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG UAUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	352	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGUAUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 683	253	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG UUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	353	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGUUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
C-G015 684	254	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG AUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGGUGC	354	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGAUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
C-G015 685	255	GUUUUCGAGCUAGAAAU AGCAAGUGAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	355	GUUUUCGAGCUAGAAAUAG CAAGUGAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 686	256	GUUUUUGAGCUAGAAAU AGCAAGUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	356	GUUUUUGAGCUAGAAAUAG CAAGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 687	257	GUUUUAGAGCGAGAAAU CGCAAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	357	GUUUUAGAGCGAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 688	258	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCGAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	358	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CGAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 689	259	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCCGGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	359	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CCGGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 690	260	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAGAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	360	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAGAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 691	261	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG CUGGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	361	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGCUGG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 692	262	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG CUCGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	362	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGCUCG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 693	263	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG CUUGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	363	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGCUUG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015 694	264	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG CUAGUCCGUUGUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	364	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUGUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-G015	265	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUA AAAUAAGG	365	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUA AAAUAAGGCUAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
695		CUAGUCCGUUCUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C		UCCGUUCUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 696	266	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUUUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	366	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUUUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 697	267	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUGAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	367	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUGAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 698	268	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGGACCGAGUCGGUC C	368	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGGAC CGAGUCGG*mU*mC*mC
C- G015 699	269	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGAACCGAGUCGGUU C	369	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGAAC CGAGUCGG*mU*mU*mC
C- G015 700	270	GUUUUCGAGCGAGAAA UCGCGAGUGAAAAUGA GGCUGGUCCGUUGUGA ACUUGGAACCGAGUCG GUUC	370	GUUUUCGAGCGAGAAUUG CGAGUGAAAAUGAGGCUGG UCCGUUGUGAACUUGGAAC CGAGUCGG*mU*mU*mC
C- G015 701	271	GUUUUUGAGCGAGAAA UCGCAAGUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUCUGAA CUUGGAACCGAGUCGG UUC	371	GUUUUUGAGCGAGAAUUG CAAGUAAAAUAAGGCUCG UCCGUUCUGAACUUGGAAC CGAGUCGG*mU*mU*mC
C- G015 702	272	GUUUCGGAGCCGGA CGGCGAGUCGAAAUGA GGCUGGUCCGUUGUCG GCUCGGAACCGAGUCG GUUC	372	GUUUCGGAGCCGGAACGG CGAGUCGAAAUGAGGCUGG UCCGUUGUCGGCUCGGAAC CGAGUCGG*mU*mU*mC
C- G015 703	273	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	373	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 704	274	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	374	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 705	275	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	375	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 706	276	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	376	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 707	277	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	377	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C-	278	GUUUUAGAGCUAGAAAU	378	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
G015 708		AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C		CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G015 709	279	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	379	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G017 275	280	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	380	GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
C- G017 276	281	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG UGC	381	GUUUUAGAmGmCmUmAmG mAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UUCACGAAAGGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
C- G017 277	282	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAA AUGGCACCGAGUCGGU GC	382	GUUUUAGAmGmCmUmAmG mAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAAUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C- G017 278	283	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACAA GGGCACCGAGUCGGUG C	383	GUUUUAGAmGmCmUmAmG mAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACAAGGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
C- G017 279	284	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAA UUGGCACCGAGUCGGUG C	384	GUUUUAGAmGmCmUmAmG mAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAAUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
C- G017 280	285	GUUUUAGAGCGCGAAG CGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAA UUGGCACCGAGUCGGUG C	385	GUUUUAGAGCGCGAAGCGC AAGUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAAUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
C- G017 281	286	GUUUUAGAGCUGAAAAG CAAGUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAUUG GCACCGAGUCGGUGC	386	GUUUUAGAGCUGAAAAGCA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
C- G017 282	287	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAUUGGC ACCGAGUCGGUGC	387	GUUUUAGAGCGAAAGCAAG UAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAAUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
C- G017 283	288	GUUUUAGAGCAAAGCAA GUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAAUUGGCA CCGAGUCGGUGC	388	GUUUUAGAGCAAAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAAUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
C- G013 773	289	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGGUGC	389	GUUUUAGAmGmCmGmA mAmGmCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
C- G013 776	290	GUUUUAGAGCGAAAGCA AGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAGAAUUG GCACCGAGUCGGUGC	390	GUUUUAGAmGmCmGmA mAmGmCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAA AUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
C- SM0 7-6	291	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACGA	391	GUUUUAGAmGmCmUmAmG mAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAGGGCACCGAGUCGG UGC		UAUCAmCmGmAmAmAmGm GmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
C-SM1 2-6	292	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAAA UGGCACCGAGUCGGUG C	392	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
C-SM0 7-50	293	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG UGC	393	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCACmGmAmAmAmGmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
C-SM1 2-50	294	GUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAAA UGGCACCGAGUCGGUG C	394	GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAmAmAmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC
	295-300	No usada	395-399	No usada
	400	Ver Tabla 2.		
Nx-G015 631	401	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUAAGCACCGAGUCG GUGC	501	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUA AGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 632	402	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUCAGCACCGAGUCG GUGC	502	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUC AGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 633	403	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC CACUUGGCACCGAGUC GGUGC	503	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCCACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 634	404	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA CGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	504	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUACG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 635	405	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAGAGCUGGCACCGAG UCGGUGC	505	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAG CUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
Nx-G015 636	406	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAGAAAUGGCACCGAGU CGGUGC	506	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAA AUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
Nx-G015 637	407	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAG UCGGUGC	507	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
Nx-G015 638	408	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAAAUGGCACCGAGUC GGUGC	508	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAA UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
Nx-G015 639	409	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAAGUGGCACCGAGUC GGUGC	509	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAG UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
Nx-G015 640	410	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACAGUGGCACCGAGU CGGUGC	510	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACAG UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
Nx-G015 641	411	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACAAGGGCACCGAGUC GGUGC	511	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCACAAG GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 642	412	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	512	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 643	413	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAGGCACCGAGUCGG UGC	513	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 644	414	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAGGGCACCGAGUCGG UGC	514	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 645	415	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AGGCACCGAGUCGGUG C	515	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 646	416	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	516	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
Nx-G015 647	417	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGCAA AGCGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	517	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGCA AAGCGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUUG GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 648	418	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	518	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUUG GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 649	419	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGCU	519	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGU*mG*mC* mU
Nx-G015 650	420	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	520	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
Nx-G015 651	421	N ₃ N _x GUUUUAGAGCCGAA AGGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU	521	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCCGA AAGGCAAGUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		GC		C
Nx-G015 652	422	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUGAA AAGCAAGUUAUUAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	522	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUAUUAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 653	423	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUUAUUAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGGUGC	523	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 654	424	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAA GCAAGUUAUUAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCGGUGC	524	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAA GCAAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 655	425	N ₃ N _x GUUUUAGAGCAAAG CAAGUUAUUAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	525	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCAAAG CAAGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 656	426	N ₃ N _x GUUUUAGAGGAAAC AAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	526	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGGAAAC AAGUUAUUAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 657	427	N ₃ N _x GUUUUAGAGCAAGC AAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	527	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCAAG CAAGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 658	428	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAG CAAGUUAUUAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	528	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAG CAAGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 659	429	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGCAA GUUAAAUAAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	529	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGCA AGUAAAUAAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 660	430	N ₃ N _x GUUUUAGAGAACAA GUUAAAUAAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	530	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGAACAA GUUAAAUAAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 661	431	N ₃ N _x GUUUUAGAGACAAG UAAAUAAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	531	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGACAAG UAAAUAAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 662	432	N ₃ N _x GUUUUAGAGCAAGU UAAAUAAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	532	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCAAG UAAAUAAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 663	433	N ₃ N _x GUUUUAGAAAAAGU UAAAUAAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	533	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAAAAAGU UAAAUAAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
Nx-G015 664	434	N ₃ N _x GUUUUAGAAAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	534	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAAAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
Nx-G015 665	435	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAUUAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUG	535	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAUUAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCG*mG*mU*mG
Nx-G015 666	436	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAUUAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGU	536	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAUUAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUC*mG*mG*mU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
Nx-G015 667	437	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GG	537	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGU*mC*mG*mG
Nx-G015 668	438	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC G	538	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAG*mU*mC*mG
Nx-G015 669	439	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC	539	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGA*mG*mU*mC
Nx-G015 670	440	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGU	540	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCG*mA*mG*mU
Nx-G015 671	441	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCACUG GCACCGAGUCGGUGC	541	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACUGGCACC GAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 672	442	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAGGC ACCGAGUCGGUGC	542	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 673	443	N ₃ N _x GUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	543	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 674	444	N ₃ N _x GUUUUAGAGGAAAC AAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAUUGGC ACCGAGUCGGUGC	544	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGGAAAC AAGUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 675	445	N ₃ N _x GUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAUUGGCACC GAGUCGGUGC	545	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
Nx-G015 676	446	N ₃ N _x GUUUUAGAGGAAAC AAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACUGGC ACCGAGUCGGUGC	546	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGGAAAC AAGUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCACUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 677	447	N ₃ N _x GUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAGGCACCG AGUCGGUGC	547	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGAAAAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
Nx-G015 678	448	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAGCU AUGGCACCGAGUCGGU GC	548	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAGCUAUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 679	449	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCAGUCCGUUAUCA CUUGGCACCGAGUCGG UGC	549	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 680	450	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	550	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 681	451	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCGUCCGUUAUCA	551	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCGUCCGUUAUCAACUUGG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CUUGGCACCGAGUCGG UGC		CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 682	452	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGUAUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	552	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GUAUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 683	453	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGUUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	553	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GUUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 684	454	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGAUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	554	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GAUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G015 685	455	N ₃ N _x GUUUUCGAGCUAG AAUAGCAAGUGAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	555	(mN*) ₃ N _x GUUUUCGAGCUAG AAUAGCAAGUGAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 686	456	N ₃ N _x GUUUUUGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	556	(mN*) ₃ N _x GUUUUUGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 687	457	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAG AAAUCGCAAGUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	557	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAG AAAUCGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 688	458	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCGAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	558	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCGAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 689	459	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCCGGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	559	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCCGGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
Nx-G015 690	460	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUG AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	560	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUGAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 691	461	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUUGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	561	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUGGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 692	462	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUCGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	562	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 693	463	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUUGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	563	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUUGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015	464	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA	564	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUAAAAUAAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
694		AGGCUAGUCCGUUGUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC		GCUAGUCCGUUGUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 695	465	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUCUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	565	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUCUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 696	466	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUUUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	566	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUUUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 697	467	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUG AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	567	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUGAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 698	468	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGGACCGAGUC GGUCC	568	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGGACCGAGUCGG*mU*mC* mC
Nx-G015 699	469	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGAACCGAGUC GGUUC	569	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGAACCGAGUCGG*mU*mU* mC
Nx-G015 700	470	N ₃ N _x GUUUUCGAGCGAG AAAUCGCGAGUGAAAAU GAGGCUGGUCCGUUGU GAACUUGGAACCGAGU CGGUUC	570	(mN*) ₃ N _x GUUUUCGAGCGAG AAAUCGCGAGUGAAAAUGA GGCUGGUCCGUUGUGAACU UGGAACCGAGUCGG*mU*m U*mC
Nx-G015 701	471	N ₃ N _x GUUUUUGAGCGAG AAAUCGCAAGUAAAAU AAGGCUCGUCCGUUCU GAACUUGGAACCGAGU CGGUUC	571	(mN*) ₃ N _x GUUUUUGAGCGAG AAAUCGCAAGUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUCUGAACUU GGAACCGAGUCGG*mU*mU* mC
Nx-G015 702	472	N ₃ N _x GUUUCGGAGCCGG AAACGGCGAGUCGAAAU GAGGCUGGUCCGUUGU CGGCUCGGAACCGAGU CGGUUC	572	(mN*) ₃ N _x GUUUCGGAGCCGG AAACGGCGAGUCGAAUGA GGCUGGUCCGUUGUCGGC UCGGAACCGAGUCGG*mU* mU*mC
Nx-G015 703	473	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	573	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 704	474	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	574	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 705	475	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	575	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 706	476	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUC GGUGC	576	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-	477	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA	577	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
G015 707		AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACUUGGCACCGAGUC GGUGC		AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 708	478	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACUUGGCACCGAGUC GGUGC	578	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G015 709	479	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACUUGGCACCGAGUC GGUGC	579	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G017 275	480	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACUUGGCACCGAGUC GGUGC	580	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G017 276	481	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAG UCGGUGC	581	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACGAAAGGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017 277	482	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAAUUGGCACCGAGUC GGUGC	582	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAAAAUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017 278	483	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACAAGGGCACCGAGUC GGUGC	583	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACAAGGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017 279	484	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	584	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAAAUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017 280	485	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	585	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
Nx-G017 281	486	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUGAA AAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAA AUGGCACCGAGUCGGU GC	586	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017 282	487	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGGUGC	587	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAAUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G017 283	488	N ₃ N _x GUUUUAGAGCAAAG CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAAAUG GCACCGAGUCGGUGC	588	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAGCAAAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAAAUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
Nx-G013 773	489	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUUAAAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	589	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm GmAmAmAmGmCAAGUAAA AUAAGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
Nx-G013	490	N ₃ N _x GUUUUAGAGCGAAA GCAAGUUAAAAUAAGGC	590	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm GmAmAmAmGmCAAGUAAA

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
776		UAGUCCGUUAUCAAGAA AUGGCACCGAGUCGGU GC		AUAAGGCUAGUCCGUUAUC AAGAAAUGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
Nx-SM0 7-6	491	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAG UCGGUGC	591	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAmCmGmA mAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
Nx-SM1 2-6	492	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAA AUGGCACCGAGUCG GUGC	592	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAmAmAmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmG*mU*mG*mC
Nx-SM0 7-50	493	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAG UCGGUGC	593	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACmGmAmA mGmGmGmCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG*mU*mG*m C
Nx-SM1 2-50	494	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAA AUGGCACCGAGUCG GUGC	594	(mN*) ₃ N _x GUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAAmAmAmUmG mGmCmAmCmCmGmAmGmU mCmGmG*mU*mG*mC
	495- 500	No usada	595- 600	No usada
N20- G015 631	601	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUAAGCACCGAGUCG GUGC	701	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUA AGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 632	602	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUCAGCACCGAGUCG GUGC	702	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUC AGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 633	603	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCC ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	703	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCCACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 634	604	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAC GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	704	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUACG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 635	605	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AGAGCUGGCACCGAGU CGGUGC	705	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAG CUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
N20- G015 636	606	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AGAAAUGGCACCGAGUC GGUGC	706	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGAA AUGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
N20- G015 637	607	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA	707	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCACGAA

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CGAAAGGGCACCGAGU CGGUGC		AGGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
N20- G015 638	608	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	708	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAA UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
N20- G015 639	609	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAAGUGGCACCGAGUC GGUGC	709	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAG UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
N20- G015 640	610	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACAGUGGCACCGAGUC GGUGC	710	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACAG UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
N20- G015 641	611	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA CAAGGGCACCGAGUCG GUGC	711	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCACAAG GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 642	612	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	712	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 643	613	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAGGCACCGAGUCGGU GC	713	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20- G015 644	614	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AGGGCACCGAGUCGGU GC	714	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20- G015 645	615	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA GGCACCGAGUCGGUGC	715	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20- G015 646	616	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA UAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	716	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
N20- G015 647	617	N ₂₀ GUUUUAGAGCGCAAA GCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	717	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGCA AAGCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 648	618	N ₂₀ GUUUUAGAGCGCGA AGCGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	718	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20- G015 649	619	N ₂₀ GUUUUAGAGCGGAAA CGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG CU	719	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGU*mG*mC* mU
N20- G015 650	620	N ₂₀ GUUUUAGAGCGGAAA CGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU	720	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGGA AACGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		UGGCACCGAGUCGGUG C		GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 651	621	N ₂₀ GUUUUAGAGCCGAAA GGCAAGUUAUUAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	721	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCCGA AAGGCAAGUUAUUAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 652	622	N ₂₀ GUUUUAGAGCUGAAA AGCAAGUUAUUAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	722	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUAUUAAUAAGGC UAGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 653	623	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUUAUUAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	723	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAUUAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 654	624	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAG CAAGUUAUUAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	724	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAA GCAAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 655	625	N ₂₀ GUUUUAGAGCAAAGC AAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	725	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCAAA GCAAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 656	626	N ₂₀ GUUUUAGAGGAAACA AGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGGUGC	726	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGGAAA CAAGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 657	627	N ₂₀ GUUUUAGAGCAAGCA AGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGGUGC	727	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCAAG CAAGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 658	628	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAGC AAGUUAUUAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	728	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAG CAAGUUAUUAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 659	629	N ₂₀ GUUUUAGAGCGCAA GUUAAUAUAAGGCUAGU CCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGGUGC	729	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGCA AGUUAUUAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 660	630	N ₂₀ GUUUUAGAGAACAAG UUAUUAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	730	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGAACA AGUUAUUAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 661	631	N ₂₀ GUUUUAGAGACAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACC GAGUCGGUGC	731	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGACAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 662	632	N ₂₀ GUUUUAGAGCAAGUU AAAUAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	732	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCAAG UUAUUAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
N20-G015 663	633	N ₂₀ GUUUUAGAAAAAGUU AAAUAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCG AGUCGGUGC	733	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAAAAAG UUAUUAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAACUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
N20-G015 664	634	N ₂₀ GUUUUAGAAAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGA GUCGGUGC	734	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAAAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
N20-G015 665	635	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAUUAAUA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG	735	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAUUAAUA GGCUAGUCCGUUAUCAACU GGCACCGAGUCG*mG*mU*m

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		GUG		G
N20-G015 666	636	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GU	736	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUC*mG*mG*mU
N20-G015 667	637	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG G	737	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGU*mC*mG*mG
N20-G015 668	638	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG	738	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAG*mU*mC*mG
N20-G015 669	639	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUC	739	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGA*mG*mU*mC
N20-G015 670	640	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGU	740	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCG*mA*mG*mU
N20-G015 671	641	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCACUGG CACCGAGUCGGUGC	741	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCACUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 672	642	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAGGCA CCGAGUCGGUGC	742	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 673	643	N ₂₀ GUUUUAGAGAAAAAG UAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGGUGC	743	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGAAAA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 674	644	N ₂₀ GUUUUAGAGGAAACA AGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAUUGGCAC CGAGUCGGUGC	744	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGGAAA CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAUUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 675	645	N ₂₀ GUUUUAGAGAAAAAG UAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAUUGGCACC GAGUCGGUGC	745	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGAAAA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAUUGGCACCGAG UCGG*mU*mG*mC
N20-G015 676	646	N ₂₀ GUUUUAGAGGAAACA AGUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACUGGCA CCGAGUCGGUGC	746	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGGAAA CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACUGGCACCG AGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 677	647	N ₂₀ GUUUUAGAGAAAAAG UAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAGGCACCGA GUCGGUGC	747	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGAAAA AGUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAGGCACCGAGUC GG*mU*mG*mC
N20-G015 678	648	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAGCUA UGGCACCGAGUCGGUG C	748	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAGCUAUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
N20-G015 679	649	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCAGUCCGUUAUCAA CUUGGCACCGAGUCGG UGC	749	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
N20-G015 680	650	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUGUCCGUUAUCAA	750	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUGUCCGUUAUCAACUUG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CUUGGCACCGAGUCGG UGC		GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 681	651	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GCGUCCGUUAUCAAC UUGGCACCGAGUCGGU GC	751	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCGUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 682	652	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGUAUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	752	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GUAUCCGUUAUCAACUUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 683	653	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGUUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGGUG C	753	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GUUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 684	654	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGAUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGGUGC	754	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GAUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 685	655	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUGAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	755	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUGAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 686	656	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUAAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	756	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 687	657	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAGAA AUCGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	757	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAG AAAUCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 688	658	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCGAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	758	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCGAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 689	659	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCCGGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	759	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCCGGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCAACU UGGCACCGAGUCGG*mU*m G*mC
N20-G015 690	660	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUGA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	760	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUGAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 691	661	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUGGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	761	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUGGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 692	662	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUCGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	762	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG* mC
N20-G015 693	663	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUUGUCCGUUAUCA	763	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUUGUCCGUUAUCAACUU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		ACUUGGCACCGAGUCG GUGC		GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 694	664	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUGUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	764	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUGUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 695	665	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUCUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	765	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUCUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 696	666	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUUUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	766	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUUUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 697	667	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUGA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	767	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUGAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 698	668	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGGACCGAGUCG GUCC	768	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGGACCGAGUCGG*mU*mC*mC
N20-G015 699	669	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGAACCGAGUCG GUUC	769	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAUAGCAAGUUAAAAUAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015 700	670	N ₂₀ GUUUUCGAGCGAGA AAUCGCGAGUGAAAAUG AGGCUGGUCCGUUGUG AACUUGGAACCGAGUC GGUUC	770	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUCGAGCGAG AAUCGCGAGUGAAAAUGA GGCUGGUCCGUUGUGAACU UGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015 701	671	N ₂₀ GUUUUUGAGCGAGA AAUCGCAAGUAAAAUA AGGCUCGUCCGUUCUG AACUUGGAACCGAGUC GGUUC	771	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUUGAGCGAG AAUCGCAAGUAAAAUAAG GCUCGUCCGUUCUGAACUU GGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015 702	672	N ₂₀ GUUUCGGAGCCGGA AACGGCGAGUCGAAAU GAGGCUGGUCCGUUGU CGGCUCGGAACCGAGU CGGUUC	772	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUCGGAGCCGG AAACGGCGAGUCGAAUGA GGCUGGUCCGUUGUCGGC UCGGAACCGAGUCGG*mU*mU*mC
N20-G015 703	673	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	773	mC*mU*mC*ACUGAAAAGUG AGUCUGGAGAGCUGCAGUU UUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAACUUGGCACCGA GUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 704	674	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	774	mC*mA*mC*UGAAAAGUGAG UCUGGAGAGCUGCAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
N20-G015 705	675	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	775	mC*mU*mG*AAAAGUGAGUC UGGAGAGCUGCAGUUUUAG AGCUAGAAAUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAGUCG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
				G*mU*mG*mC
N20-G015 706	676	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	776	mU*mC*mU*GGAGAGCUGCA GUUUUAGAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 707	677	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	777	mA*mG*mU*CUGGAGAGCUG CAGUUUUAGAGCUAGAAAU AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 708	678	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	778	mU*mG*mA*GUCUGGAGAGC UGCAGUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G015 709	679	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	779	mG*mA*mA*AAGUGAGUCUG GAGAGCUGCAGUUUUAGAG CUAGAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 275	680	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA ACUUGGCACCGAGUCG GUGC	780	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAACUU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 276	681	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA CGAAAGGGCACCGAGU CGGUGC	781	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 277	682	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	782	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAAUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 278	683	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA CAAGGGCACCGAGUCG GUGC	783	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACAAGGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 279	684	N ₂₀ GUUUUAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAUUGGCACCGAGUCG GUGC	784	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAAUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 280	685	N ₂₀ GUUUUAGAGCGCGA AGCGCAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUAUCA AAUUGGCACCGAGUCG GUGC	785	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGCG AAGCGCAAGUUAAAAUAAG GCUAGUCCGUUAUCAAAAU GGCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 281	686	N ₂₀ GUUUUAGAGCUGAAA AGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAAA UGGCACCGAGUCGGUG C	786	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCUGA AAAGCAAGUUAAAAUAAGG CUAGUCCGUUAUCAAAAUGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017 282	687	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAAAUG GCACCGAGUCGGUGC	787	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCGAA AGCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAAAUGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G017	688	N ₂₀ GUUUUAGAGCAAAGC AAGUUAAAAUAAGGCUA	788	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAGCAA GCAAGUUAAAAUAAGGCUA

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
283		GUCCGUUAUCAAAAUGG CACCGAGUCGGUGC		GUCCGUUAUCAAAAUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
N20-G013 773	689	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAACUUG GCACCGAGUCGGUGC	789	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mGmAmAmAmGmCAAGUUA AAAUAAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
N20-G013 776	690	N ₂₀ GUUUUAGAGCGAAAG CAAGUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCAAGAAA UGGCACCGAGUCGGUG C	790	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mGmAmAmAmGmCAAGUUA AAAUAAAGGCUAGUCCGUUA UCAAGAAAUGGCACCGAGU CGG*mU*mG*mC
N20-SM0 7-6	691	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAG UCGGUGC	791	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmCmGmAm AmAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
N20-SM1 2-6	692	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	792	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmAmAmU mGmGmCmAmCmCmGmAm GmUmCmGmG*mU*mG*mC
N20-SM0 7-50	693	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC ACGAAAGGGCACCGAG UCGGUGC	793	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACmGmAmA mAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
N20-SM1 2-50	694	N ₃ N _x GUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AAAUGGCACCGAGUCG GUGC	794	(mN*) ₃ N ₁₇ GUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAmAmAmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmG*mU*mG*mC
SM0 7-6	695	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	795	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmCmGmAm AmAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
SM1 2-6	696	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAUGGCACCGAGUC GGUGC	796	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmAmAmU mGmGmCmAmCmCmGmAm GmUmCmGmG*mU*mG*mC
SM0 7-50	697	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	797	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACmGmAmA mAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
SM1 2-50	698	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUAAAAU	798	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAUUGGCACCGAGUC GGUGC		mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmAmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmG*mU*mG*mC
	699-700	No usada	799-800	No usada
G000 390	801	GCCGAGUCUGGAGAGC UGCAGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAAGUGG CACCGAGUCGGUGCUU UU	901	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGA GCUGCAGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmGmCmU*m U*mU*mU
G000 531	802	UCACAGGACCACUCACC CCAGUUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC AACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUUUU	902	mU*mC*mA*CAGGACCACUC ACCCAGUUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmG mGmCmAmCmCmGmAmGmU mCmGmGmUmGmCmU*mU* mU*mU
G000 532	803	UGCUCUGUAAGCUUAC CCAGGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAAGUGG CACCGAGUCGGUGCUU UU	903	mU*mG*mC*UCUGUAAGCUU ACCCAGGUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmG mGmCmAmCmCmGmAmGmU mCmGmGmUmGmCmU*mU* mU*mU
G000 533	804	GGACACCAAUUCGUACU GGAGUUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUUU U	904	mG*mG*mA*CACCAAUUCGU ACUGGAGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmGmCmU*m U*mU*mU
G000 534	805	ACGCAAAUAUCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUUU U	905	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmGmCmU*m U*mU*mU
G000 535	806	AAAGUCCUGGAUGCUG UCCGGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUAAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAAGUGG CACCGAGUCGGUGCUU UU	906	mA*mA*mA*GUCCUGGAUGC UGUCCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmGmCmU*m U*mU*mU
G000 536	807	AACUGGACACCAAUUCG UACGUUUUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUC	907	mA*mA*mC*UGGACACCAAA UCGUACGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUUUU		GUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmGmUm GmGmCmAmCmCmGmAmG mUmCmGmGmUmGmCmU*m U*mU*mU
G000 694	808	ACGCAAUAUCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUA AAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	908	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 631	809	ACGCAAUAUCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUA AAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	909	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 632	810	ACGCAAUAUCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUA AAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAUUGGCACCGAGUC GGUGC	910	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAAAUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 633	811	ACGCAAUAUCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUA AAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	911	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmCmGmAm AmAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
G018 634	812	ACGCAAUAUCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUA AAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAAAUUGGCACCGAGUC GGUGC	912	mA*mC*mG*CAAAUAUCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmAmAmAmU mGmGmCmAmCmCmGmAm GmUmCmGmG*mU*mG*mC
G018 635	813	GCCGAGUCUGGAGAGC UGCAGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUA AAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	913	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGA GCUGCAGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 639	814	UGCUCUGUAAGCUUAC CCAGGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUA AAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	914	mU*mG*mC*UCUGUAAGCUU ACCCAGGUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACGAAAGGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 643	815	GCCGAGUCUGGAGAGC UGCAGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUA AAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAG UCGGUGC	915	mG*mC*mC*GAGUCUGGAGA GCUGCAGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAACUUGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 644	816	UGCUCUGUAAGCUUAC CCAGGUUUUAGAGCUA GAAAUAGCAAGUUA AAAA UAAGGCUAGUCCGUUA UCAACUUGGCACCGAG UCGGUGC	916	mU*mG*mC*UCUGUAAGCUU ACCCAGGUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUA AAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCAACUUGGCAC CGAGUCGG*mU*mG*mC
G018 804	817	ACACAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG	917	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAmCmGmAm AmAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
G018 805	818	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	918	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACmGmA mAmGmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmG*mU*m G*mC
G019 874	819	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGAAAAAGUGGC ACCGAGUCGGUGCUUU U	919	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* A*mCmUmUmGmAmAmAmA mAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUm GmCmU*mU*mU*mU
G019 875	820	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CAACUUGGCACCGAGU CGGUGC	920	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* A*mCmUmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmG*m U*mG*mC
G019 876	821	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	921	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACmGmA mAmGmGGCACCGAGUCGG* mU*mG*mC
G019 877	822	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	922	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGm GmCmAmCmCmGmAmGmUm CmGmG*mU*mG*mC
G019 878	823	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	923	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* C*GAAAGGGCACCGAGUCG G*mU*mG*mC
G019 879	824	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	924	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* C*mGmAmAmAmGmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmG mG*mU*mG*mC
G019 880	825	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU	925	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGGUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAG*G*C*Um

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		AGUCmCGUUA*UCA*C*mGm AmAmAmGmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmG*mU *mG*mC
G019 881	826	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	926	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG GCUAGUCCGUUAUCA*C*mG mAmAmAmGmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmG*m U*mG*mC
G019 882	827	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	927	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA CmGmAmAmAmGmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGm G*mU*mG*mC
G019 883	828	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	928	mA*mC*ACAAUACCAGUCC AGCGGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUAAGGCUAGU CCGUUAUCACGAAAGGGCA CCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 884	829	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	929	mA*mC*mA*CAA*AUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 885	830	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	930	mA*mC*mA*CAAAUACC*AGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 886	831	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	931	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGmGUUUUAGAmGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCACGAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G019 887	832	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	932	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGU*UUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 888	833	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	933	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAG*AmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 889	834	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	934	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGA*mGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019	835	ACACAAAUACCAGUCCA	935	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
890		GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCmAAGUUAAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCACGAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G019 891	836	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	936	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAA*GUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 892	837	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	937	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAG*UUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 893	838	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	938	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAU*AAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 894	839	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	939	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAG*GCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 895	840	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	940	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGG*CUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 896	841	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	941	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGC*UA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 897	842	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	942	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUm AGUCCGUUAUCACGAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G019 898	843	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	943	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCmCGUUAUCACGAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G019 899	844	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	944	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUA*UCACGAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*m C
G019	845	ACACAAAUACCAGUCCA	945	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
900		GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCA*CGAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 901	846	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	946	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAC*GAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 902	847	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	947	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGGUUUUAGAmGmCm UmAmGmAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUAAGGCUAG UCCGUUAUCACGAAAGGGC ACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 903	848	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	948	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGmGU*UUUAG*A*mG mCmUmAmGmAmAmUmA mGmCmAA*G*UUAAAAU*AA GGCUAGUCCGUUAUCACGA AAGGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G019 904	849	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	949	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAG*G*C*U mAGUCmCGUUA*UCACGAA AGGGCACCGAGUCGG*mU* mG*mC
G019 905	850	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	950	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCA*C*GAAAGG GCACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 906	851	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	951	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUCGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUGAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 907	852	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUCGAGCUAG AAAUAGCAAGUGAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	952	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUGAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 908	853	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU GAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	953	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*GAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* C*mGmAmAmAmGmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmG mG*mU*mG*mC
G019 909	854	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU GAGGCUAGUCCGUUAU	954	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		GUCCGUGAUCACGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 910	855	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUGAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	955	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUGA*UCA *C*mGmAmAmAmGmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmG mG*mU*mG*mC
G019 911	856	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUGAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	956	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCCCGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 912	857	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CCCGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	957	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCC *C*mGmAmAmAmGmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmG mG*mU*mG*mC
G019 913	858	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CCCGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	958	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUCGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUGAAAAUGAGGCUA GUCCGUGAUCCCGAAAGGG CACCGAGUCGG*mU*mG*mC
G019 914	859	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUCGAGCUAG AAAUAGCAAGUGAAAAU GAGGCUAGUCCGUGAU CCCGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	959	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUCG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UGAAAAU*GAG* G*C*UmAGUCmCGUGA*UCC *C*mGmAmAmAmGmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmG mG*mU*mG*mC
G019 915	860	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUCGAGCUAG AAAUAGCAAGUGAAAAU GAGGCUAGUCCGUGAU CCCGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	960	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUU*AG*A*mG mCmUmAmGmAmAmAmUmA mGmCmAA*G*UU*AAAAU*AA G*G*C*UmAGUCmCGUU*A*U C*A*C*mGmAmAmAmGmGm GmCmAmCmCmGmAmGmUm CmGmG*mU*mG*mC
G019 916	861	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	961	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUU*AG*A*mG mCmUmAmGmAmAmAmUmA mGmCmAA*G*UU*AAAAU*AA G*G*C*UmAGUCmCGUU*A*U C*A*C*mGmAmAmAmGmGm GmCmAmCmCmGmAmGmUm CmGmG*mU*mG*mC
G020 022	862	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	962	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACmGmAmA mAmGGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
G020 023	863	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU	963	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGm GmCmAmCmCmGfAfGfUfCm GmG*mU*mG*mC
G020 024	864	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	964	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCACGAAAGGm GmCmAmCmCmGAGUCmGm G*mU*mG*mC
G020 025	865	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	965	mA*mC*mACAAAUACCAGUC CAGCGmGUUUUAGAmGmC mUmAmGmAmAmAmUmAmG mCmAAGUUAAAAUAAGGCU mAGUCmCGUUAUCACmGm AmAmAmGG*mGmCmAmCm CmGAGUCmGmG*mU*mG*m C
G020 026	866	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	966	mA*mC*fAfCAfA*fUfAfCfC*fAf GUCCfAfGCfGmGU*UUUAG*f A*mGmCmUmAmGmAmAmA mUmAmGmCmAfA*G*UfAAf AAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAGUC mCfGUUA*fUfCA*C*fG*mAmA mAmGfG*mGmCmAmCmCmG fA*fG*fUfCmGmGmU*mG*mC
G020 027	867	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	967	mA*mC*ACAA*AUACC*AGUC CAGCGmGU*UUUAG*A*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAA*G*UUAAAAU*AAG* G*C*UmAGUCmCGUUA*UCA* C*G*mAmAmAmGG*mGmCm AmCmCmGA*G*UCmGmGmU *mG*mC
G020 028	868	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	968	mA*mC*fAfCAfAAfUfAfCfCAfG UCCfAfGCfGmGU*UUUAG*fA mGmCmUmAmGmAmAmAmU mAmGmCmAfAG*UfAAfAAfU fAfAfGfGfCfUmAGUCmCfGUU A*fUfCA*C*fGmAmAmAmGfG mGmCmAmCmCmGfAfGfUfC mGmGmU*mG*mC
G020 029	869	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUGAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	969	mA*mC*ACAAAUACCAGUCC AGCGmGU*UUUAG*fA*mGm CmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCmAfA*G*UfAAfAAfU*fAf AfG*fG*fC*fUmAGUCmCfGUG A*fUfCA*C*fG*mAmAmAmGfG *mGmCmAmCmCmGfA*fG*fUf CmGmGmU*mG*mC
G020 030	870	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	970	mA*mC*fAfCAfA*fUfAfCfC*fAf GUCCfAfGCfGmGU*UUUfAfG* fA*mGmCmUmAmGmAmAmA mUmAmGmCmAfA*fG*fUfUfA AfAfAfU*fAfAfG*fG*fC*fUmAgf UCmCfGfUfA*fUfCfA*fC*fG* mAmAmAmGfG*mGmCmAmC mCmGfA*fG*fUfCmGmGmU*m G*mC
G020 349	871	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUUAU	971	mA*mC*mA*mCAA*A*fU*fA*fC *fCAfGfUCC*fAfGCGmGUUf UAGmAmGmCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmCmAmAGUfU

ID de guía	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN no modificado	SEQ ID NO	Secuencia de sgARN modificado
		CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC		mAfAmAfAmUAmAmGmGmC mUmAGUmCmCGUfUAmUmC AmCmGmAmAmAmGmGmGm CmAmCmCmGmAmGmUmCm GmG*mU*mG*mC
G020 350	872	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	972	mA*mC*mA*mCAA*fU*fA*fC *fCAfGfUCC*fAfGCGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmA mUmAmGmCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUUAUCACG AAAGGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC
G020 351	873	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	973	mA*mC*mA*mCAAfU*ACfCAf GUCC*AGCGmGUUUfUAGmA mGmCmUmAmGmAmAmAmU mAmGmCmAmAGUfUAAAAm UAAGGCMUAGUCCGUfUAU mCACGAAAGGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmG*m U*mG*mC
G020 352	874	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	974	mA*mC*mA*mCAAfU*ACfCAf GUCC*AGCGmGUUUUAmGm AmGCMUAmGmAmAmAmUA mGCMAmAGUfUAAAAmUAA GGCMUAGUCCGUfUA*mUm CA*CmGmAmAmAmGmGGm CAmCCGfAfGfUCmGG*mU*m G*mC
G020 353	875	ACACAAAUACCAGUCCA GCGGUUUUAGAGCUAG AAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAU CACGAAAGGGCACCGA GUCGGUGC	975	mA*mC*mA*CAAAUACCAGU CCAGCGGUUUUAGAmGCMU AmGmAmAmAmUAmGCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCACGAAAGGGmCAmC CGfAfGfUCmGG*mU*mG*mC
	876- 900	No usada	976- 100 0	No usada

[0028] En la Tabla 1A, (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 donde cada uno tiene cualquier base, un 2'-OMe y un 3' enlace de PS al siguiente nucleótido. N₁₇ y N₂₀ representan 17 y 20 N consecutivos (cualquier nucleótido), respectivamente. Una "C-" adjunta a una ID de guía indica la porción conservada de un sgARN.

[0029] Las modificaciones de nucleótidos se indican en la Tabla 1A de la siguiente forma: m: 2'-OMe; *: enlace de PS; f: 2'-fluoro; (invd): abásico invertido; moe: 2'-moe; e: ENA; d: desoxirribonucleótido (observar también que T siempre es un desoxirribonucleótido); x: UNA. Por lo tanto, por ejemplo, mA representa adenosina 2'-O-metilo; xA representa un nucleótido UNA con una nucleobase de adenina; eA representa un nucleótido ENA con una nucleobase de adenina; y dA representa un desoxirribonucleótido de adenosina.

Tabla 1B (Tabla de secuencias de agente de fijación a ADN guiado por ARN):

SEQ ID NO	Nombre	Secuencia
1099	Secuencia de mARN de Cas9	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCACC

		AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUAGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAGUUCAGAGGACACUUCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCGAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUAC GCAGACCUGUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUC AAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAU CGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUC AACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG
--	--	--

		ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUACACAAAGCACGUCGCACAGAUCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAUUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGC AAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUCCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAGCUAGCCAUCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCC UACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCU UAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAAC ACCCUGUCUAAAAACAUAUUUUUCUUUAAUCAUUUUGC CUCUUUUCUCUGUGCUUCAUUAAUAAAAAUGGAAAGA ACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAA AAAAAAAAAAAAAAAAA
1100	Secuencia de mARN de Cas9	GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCG UGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCAUGGAU AAGAAGUACUCAAUUCGGGCUGGAUAUCGGAACUAAUUC GUGGGUUGGGCAGUGAUCACGGAUGAAUACAAAGUGCC GUCCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGGAACACCGAUAGACA CAGCAUCAAGAAAAUCUCAUCGGAGCCCUGCUGUUUGA CUCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUCAAACGUAC CGCGAGGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAUCGCAUCU GCUAUCUGCAAGAGAUUUUUCGAACGAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACC GCCUGGAAGAAUCUUUCC UGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCAUCCUAUC UUUGGAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUACCACGAAAAG UACCCGACCAUCUACCAUCUGCGGAAGAAGUUGGUUGAC UCAACUGACAAGGCCGACCUCAGAUUGAUCUACUUGGCC CUCGCCCAUAUGAUCAAUUCGCGGACACUCCUGAUC GAAGGCGAUCUGAACCCUGAUAAUCUCCGACGUGGAUAAG CUUUUCAUUAACUGGUGCAGACCUACAACCAACUGUUC GAAGAAAACCCAUAUAGCUAGCGGCGUCGAUGCCAAG GCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCGAAGUCGCGGCGCCU CGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAGAAAAAGAA CGGACUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCUCACUGGGAC UCACUCCCAAUUUCAAGUCCA AUUUUGACCUGGCCGAGG

		ACGCGAAGCUGCAACUCUCAAGGACACCUACGACGACG ACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAUUGGCGAUCAGUACG CGGAUCUGUUCUUGCCGCUAAGAACCUUUCGGACGCA AUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGUGAACACCGAAAUA ACCAAAGCGCCGCUUAGCGCCUCGAUGAUUAAGCGGUAC GACGAGCAUACACAGGAUCUCACGCUGCUCAAAGCGCUC GUGAGACAGCAACUGCCUGAAAAGUACAAGGAGAUCUUC UUCGACCAGUCCAAGAAUGGGUACGCAGGGUACAUCGAU GGAGGCGCUAGCCAGGAAGAGUUCUAUAAGUUCAUCAAG CCAUUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACCGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGGGAGGAUCUGCUCCGGAACAGAGA ACCUUUGACAACGGAUCCAUUCGCCACCAGAUCCAUCUG GGUGAGCUGCACGCCAUUCUUGCGGCGCCAGGAGGACUU UUACCCAUUCCUCAAGGACAACCGGGAAAAGAUCGAGAA AAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUUACGUGGGCCAC UGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGGAUGACUAGA AAUUCAGAGGAAACCAUCACUCCUUGGAAUUUCGAGGAA GUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGCACAAAGCUUCAUCGA ACGAUUGACCAACUUCGACAAGAAUCUCCCAAACGAGAA GGUGCUUCCUAAGCACAGCCUCCUUUACGAAUACUUCAC UGUCUACAACGAACUGACUAAAGUGAAAUACGUUACUGA AGGAUUGAGGAAGCCGGCCUUUCUGUCCGGAGAACAGA AGAAAGCAAUUGUCGAUCUGCUGUUAAGACCAACCGCA AGGUGACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGACUACUUAAGA AGAUUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCAGCGGGGUG GAGGACAGAUUCAACGCUUCGCUGGGAACCUAUCAUGAU CUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUUGACAAC GAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUUCGUCCUGACC UUGACCCUUUUCGAGGAUCGCGAGAUCAUCGAGGAGAG GCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUCGACGAUAAGGUCAU GAAACAACUCAAGCGCCGCCGGUACACUGGUUGGGGCC GCCUCUCCCGCAAGCUGAUCAACGGUAUUCGCGAUAAAC AGAGCGGUAAAACUAUCCUGGAUUUCCUCAAAUCGGAUG GCUUCGCUAAUCGUAAAUUCAUGCAAUUGAUCCACGACG ACAGCCUGACCUUUAAGGAGGACAUCCAAAAAGCACAAAG UGUCCGGACAGGGAGACUCACUCCAUGAACACAUCGCGA AUCUGGCCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAGGGAAUUCUG CAAACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGUGAAGGUCAU GGGACGGCACAAACCGGAGAAUAUCGUGAUUGAAAUGGC CCGAGAAAACCAGACUACCCAGAAGGGCCAGAAAAACUC CCGCGAAAGGAUGAAGCGGAUCGAAGAAGGAUCAAGGA GCUGGGCAGCCAGAUCUGAAAGAGCACCCGGUGGAAA ACACGCAGCUGCAGAACGAGAAGCUCUACCUGUACUUAU UGCAAAAUGGACGGGACAUGUACGUGGACCAAGAGCUG GACAUCAAUCGGUUGUCUGAUUACGACGUGGACCACAUC GUUCCACAGUCCUUUCUGAAGGAUGACUCGAUCGAUAAC AAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAGAACAGAGGGAAGUCA GAUAAUGUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAGAAGAUGAA GAAUUACUGGCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAGCUGAUUA CCCAGAGAAAGUUUGACAAUCUCACUAAAGCCGAGCGCG GCGGACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUUCAUCAAAC GGCAGCUGGUCGAGACUCGGCAGAUUACCAAGCACGUG GCGCAGAUUCUUGGACUCCCGCAUGAACACUAAAUACGAC GAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGGUGAUUACC CUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACUUUCGGAAGGACUUU CAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCAACAACUACCAUCAC GCGCAUGACGCAUACCUCACGCUGUGGUCGGUACCGC CCUGAUCAAAAAGUACCCUAAACUUGAAUCGGAGUUUGU GUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUGAGGAAGAUGAU AGCCAAGUCCGAACAGGAAAUCGGGAAAGCAACUGCGAA AUACUUCUUUUACUCAAAACAUCAUGAACUUUUUCAAGAC UGAAAUUACGCUGGCCAAUGGAGAGAAUCAGGAAGAGGCC ACUGAUCGAAACUAAACGGAGAAACGGGCGAAAUCGUGUG GGACAAGGGCAGGGACUUCGCAACUGUUCGCAAAGUGC UCUCUAUGCCGCAAGUCAUAUUGUGAAGAAAACCGAAG UGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAAUCGAUCCUCCCAA AGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCACGCAAGAAAGACU GGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGAUUCGCCGACU
--	--	--

		GUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGUGGCCAAGGUGGAGAA GGGAAAGAGCAAAAAGCUCAAAUCCGUCAAAGAGCUGCU GGGGAUUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUCGAGAAGAA CCCGAUUGAUUUCCUCGAGGCCAAGGGUUACAAGGAGG UGAAGAAGGAUCUGAUCAUCAAACUCCCCAAGUACUCAC UGUUCGAACUGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAUGCUGGCU UCGGCCGGAGAACUCCAAAAAGGAAAUGAGCUGGCCUUG CCUAGCAAGUACGUCAACUCCUCUAUCUUGCUUCGCAC UACGAAAAACUCAAAAGGGUCACCGGAAGAUAAACGAACAG AAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCAUUUUCUGGAU GAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCAAAGCGCGUG AUCCUCGCCGACGCCAACCU CGACAAAGUCCUGUCGGCC UACAAUAAGCAUAGAGAUAAAGCCGAUCAGAGAACAGGCC GAGAACAUUAUCCACUUGUUCACCCUGACUAACCUGGGA GCCCCAGCCGCCUUAAGUACUUCGAUACUACUAUCGAU CGCAAAAGAUACACGUCCACCAAGGAAGUUCUGGACGCG ACCCUGAUCCACCAAAGCAUCACUGGACUCUACGAAACU AGGAUCGAUCUGUCGCAGCUGGGUGGCGAUGGCGGUGG AUCUCCGAAAAAGAAGAGAAAAGGUGUAAUGAGCUAGCCA UCACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGA GAAAGAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCUUCUUUUU CUUUUUCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAA CAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGC UUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAA AA AA
1101	Secuencia codificante de ADN para la transcripción de Cas9	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTG GTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTCGGATCCGCCACCATG GACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACA GCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCC CGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACA CAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCTGAC AGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACA GCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCT ACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCTGA CGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCTGGTC GAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAA ACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGAC AATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGAC AAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACA TGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCT GAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCA GCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCTGAAGAAAACCCG ATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGC GCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATC GCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTCTGGA AACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCA AGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGC TGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCT GGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCTCTGGC AGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATC CTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCG CAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCT GACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGA AAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGA TACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAA TTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGAAAAGATGGACG GAACAGAAGAAGTCTGCTGCTCAAGCTGAACAGAGAAGACCT GCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCC GCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAG AAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGA GAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTA CGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGCATG GATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAAC TTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGC TTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGA ACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATA CTTCACAGTCTACAACGAAGTCAAGTACGTC

		ACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAA CAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACA GAAAGGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAA GAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTC GAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACC TGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGA AGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTG ACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGA AGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCA GCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAG CAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGG AAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGCA AACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGA CATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGAC AGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCA AGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACA AGCCGGAAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAT GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCA GATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAAACACACAGCTGCA GAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGA GACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGA GCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCT GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCTTGACAAGAAG CGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGA AGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTG CTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACC TGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACA AGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACA GATCACAAAGCACGTGCGACAGATCCTGGACAGCAGAATG AACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAG TCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTT CAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAAC AACTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCG TCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAG CGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGA AAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAA CAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTC AAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGA GACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGT CTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGT CCTGAGCATGCCGACGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAA GTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACT GGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAG TCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGG GAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGG GAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCC GATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAG AAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTTCG AACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAG GAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCA AGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAA GCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCT GTTTCGTGCAACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAATCATC GAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAG ACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCA CAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATC CACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACAC AAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAG AGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCC AGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAG AGAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCTCAGC CTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCT TATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTTTGTTGGTGTAAGCCAACACC CTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTT
--	--	---

		CTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG
1102	Secuencia codificante de ADN de Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAA ACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGT CCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAG ACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTT GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCT GCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGT CGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTG GTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCG GAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCC GACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACA GACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCA CACATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAG ACCTGAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCAT CCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTGAAGAAAAC CCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTG AGCGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTG ATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTT GGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAAC TTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGC AGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACC TGCTGGCACAGATCGGAGACCAAGTACGCAGACCTGTTTCT GGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGA CATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTG AGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACAG GACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTG CCGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGA ACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGG AAGAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATG GACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAA GACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTGACAACGGAAGCA TCCCGCACCAAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCT GAGAAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAAC AGAGAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGT ACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTCTG CATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTG GAACTTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACA GAGCTTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTG CCGAACGAAAAGGTCTCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTAC GAATACTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTA CGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGG AGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACA AACAGAAAAGGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACT TCAAGAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGG AGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCAC GACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACA ACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGAC ACTGACACTGTTTGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGA CTGAAGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGA AGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGAC TGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAG CGGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTCT GCAAACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCC TGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCG GACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGG CAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAG TCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAAC CAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAAGCAGCAGAGAAAGA ATGAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCC AGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCA GAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGA GACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGA GCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCT GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAG CGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGA AGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAAGTACTGGAGACAGCTG

		CTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACC TGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACA AGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACA GATCACAAAGCACGTGCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATG AACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAG TCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTT CAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAAC AACTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCG TCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAG CGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGA AAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAA CAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTC AAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGA GACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGT CTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGT CCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAA GTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACT GGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAG TCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGG GAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGG GAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCC GATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAG AAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTCG AACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAG GAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCA AGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAA GCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCT GTTCGTGCAACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAATCATC GAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAG ACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCA CAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATC CACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACAC AAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAG AGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCC AGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAG AGAAAGGTCTAG
1103	Secuencia codificante 1 de ADN de Cas9	ATGGATAAGAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAACTA ATTCCGTGGGTTGGGCAGTGATCACGGATGAATACAAAGT GCCGTCCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGGAACACCGATAG ACACAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAGCCCTGCTGTTT GACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCAAACGT ACCGCGAGGCGACGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATC TGCTATCTGCAAGAGATCTTTTCGAACGAAATGGCAAAGG TCGACGACAGCTTCTTCCACCGCCTGGAAGAATCTTTCTT GGTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCATCCTATCTTT GGAAACATCGTCGACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACC CGACCATCTACCATCTGCGGAAGAAGTTGGTTGACTCAAC TGACAAGGCCGACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGCC CATATGATCAAATTCCGCGGACACTTCCTGATCGAAGGCG ATCTGAACCCTGATAACTCCGACGTGGATAAGCTTTTCATT CAACTGGTGCAGACCTACAACCAACTGTTTCAAGAAAACC CAATCAATGCTAGCGGCGTCGATGCCAAGGCCATCCTGTC CGCCCGGCTGTGCAAGTCGCGGCGCCTCGAAAACCTGAT CGCACAGCTGCCGGGAGAGAAAAAGAACGGACTTTTCGG CAACTTGATCGTCTCTCACTGGGACTCACTCCCAATTTCA AGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGCAACT CTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTG GCACAAATTGGCGATCAGTACGCGGATCTGTTCTTGCCG CTAAGAACCCTTCGGACGCAATCTTGCTGTCCGATATCCTG CGCGTGAACACCGAAATAACCAAAGCGCCGCTTAGCGCCT CGATGATTAAGCGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTCAC GCTGCTCAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAG TACAAGGAGATCTTCTTCGACCAAGTCCAAGAATGGGTACG CAGGGTACATCGATGGAGGCGCTAGCCAGGAAGAGTTCT ATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAGATGGACGGAAC CGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTGCT

		CCGGAAACAGAGAACCTTTGACAACGGATCCATTCCCCAC CAGATCCATCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTTGCGGCGC CAGGAGGACTTTTACCCATTCTCAAGGACAACCGGGAAA AGATCGAGAAAATTCTGACGTTCCGCATCCCGTATTACGT GGGCCCACTGGCGCGCGGCAATTCGCGCTTCGCGTGGAT GACTAGAAAATCAGAGGAAACCATCACTCCTTGGAATTC GAGGAAGTTGTGGATAAGGGAGCTTCGGCACAAAGCTTCA TCGAACGAATGACCAACTTCGACAAGAATCTCCCAAACGA GAAGGTGCTTCCTAAGCACAGCCTCCTTTACGAATACTTCA CTGTCTACAACGAAGTGAATAACGTTACTGAA GGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAG AAAGCAATTGTCGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGG TGACCGTCAAGCAGCTTAAAGAGGACTACTTCAAGAAGAT CGAGTGTTCGACTCAGTGGAAATCAGCGGGGTGGAGGA CAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCATGATCTCCTG AAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGAGA ACGAGGACATCCTGGAAGATATCGTCCTGACCTTGACCCT TTTCGAGGATCGCGAGATGATCGAGGAGAGGCTTAAGACC TACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTCATGAAACAACTCAA GCGCCGCCGGTACACTGGTTGGGGCCGCCTCTCCCGCAA GCTGATCAACGGTATTCGCGATAAACAGAGCGGTAAACT ATCCTGGATTTCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAATCGTAA CTTCATGCAATTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTTAAG GAGGACATCCAAAAAGCACAAGTGTCCGGACAGGGAGAC TCACTCCATGAACACATCGCGAATCTGGCCGGTTCGCCGG CGATTAAGAAGGGAATTCTGCAAACGTGAAGGTGGTGA CGAGCTGGTGAAGGTCATGGGACGGCACAAACCGGAGAA TATCGTGATTGAAATGGCCCGAGAAAACAGACTACCCAG AAGGGCCAGAAAACTCCCGCGAAAGGATGAAGCGGATC GAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAA GAGCACCCGGTGGAAAACACGCAGCTGCAGAACGAGAAG CTCTACCTGTACTATTTGCAAATGGACGGGACATGTACGT GGACCAAGAGCTGGACATCAATCGGTTGTCTGATTACGAC GTGGACCACATCGTTCCACAGTCCTTTCTGAAGGATGACT CGATCGATAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAGAACAG AGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCGTGAA GAAGATGAAGAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAG CTGATTACCCAGAGAAAAGTTTGACAATCTCACTAAAGCCGA GCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGATAAGGCTGGATTAT CAAACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGATTACCAAGCA CGTGGCGCAGATCTTGACTCCCGCATGAACACTAAATAC GACGAGAACGATAAGCTCATCCGGGAAGTGAAGGTGATTA CCCTGAAAAGCAAACCTTGTCGGACTTTTCGGAAGGACTT TCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAATCAACAACTACCATCACG CGCATGACGCATACCTCAACGCTGTGGTCCGTACCGCCCT GATCAAAAAGTACCCTAACTTGAATCGGAGTTTGTGTACG GAGACTACAAGGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAGCCAA GTCCGAACAGGAAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTC TTTTACTCAAACATCATGAACTTTTTCAAGACTGAAATTACG CTGGCCAATGGAGAAATCAGGAAGAGGCCACTGATCGAAA CTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAGGGCA GGGACTTCGCAACTGTTGCAAAGTGCTCTCTATGCCGCA AGTCAATATTGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACCGGCGGA TTTTCAAAGGAATCGATCCTCCCAAAGAGAAATAGCGACAA GCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGGACCCGAAGAAGTAC GGAGGATTCGATTCGCCGACTGTGCGATACTCCGTCTCTCG TGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCA AATCCGTCAAAGAGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACG ATCCTCGTTGAGAGAAGACCCGATTGATTTCTCGAGGCG AAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGGATCTGATCATCAAC TCCCCAAGTACTCACTGTTGCAACTGGAAAATGGTCGGAA GCGCATGCTGGCTTCGGCCGGAGAACTCCAAAAAGGAAA TGAGCTGGCCTTGCCCTAGCAAGTACGTCAACTTCCTCTAT CTTGCTTCGCACTACGAAAACTCAAAGGGTCACCGGAAG ATAACGAACAGAAGCAGCTTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCA TTATCTGGATGAAATCATCGAACAAATCTCCGAGTTTTCAA AGCGCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCGACAAAGTCC TGTCGGCCTACAATAAGCATAGAGATAAGCCGATCAGAGA
--	--	---

		ACAGGCCGAGAACATTATCCACTTGTTCCACCCTGACTAAC CTGGGAGCCCCAGCCGCCTTCAAGTACTTCGATACTACTA TCGATCGCAAAAGATACACGTCCACCAAGGAAGTTCTGGA CGCGACCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAA ACTAGGATCGATCTGTCTGCAGCTGGGTGGCGATGGCGGT GGATCTCCGAAAAAGAAGAGAAAGGTGTAATGA
1104	Marco de lectura abierto (ORF) 2 de mARN de Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAUAUCUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAUUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU

		GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAAU CGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGC AAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAG
1105	ORF 1 de mARN de Cas9	AUGGAUAAGAAGUACUCAAUUCGGGCUGGAUAUCGGAACU AAUUCGUGGGUUGGGCAGUGAUCACGGAUGAAUACAAA GUGCCGUCCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGGAACACCGA UAGACACAGCAUCAAGAAAAAUUCAUCGGAGCCCUGCU GUUUGACUCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCUCU AACGUACCGCGAGGCGACGCUACACCCGGCGGAAGAAU CGCAUCUGCUAUCUGCAAGAGAUUUUUGCAACGAAUUG GCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCACCGCCUGGAAGAA UCUUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCAUGAACGGCA UCCUAUCUUUGGAAACAUCGUCGACGAAGUGGCGUACCA CGAAAAGUACCCGACCAUCUACCAUCUGCGGAAGAAGUU GGUUGACUCAACUGACAAGGCCGACCUCAGAUUGAUCUA CUUGGCCCU CGCCCAUAUGAUCAAAUUCGCGGACACUU CCUGAUCGAAGGCGAUCUGAACCCUGAUAAUCUCCGACGU GGAUAAGCUUUUCAUUAACUGGUGCAGACCUACAACCA ACUGUUCGAAGAAAACCCAAUCAAUUGCUAGCGGCGUCGA UGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCGAAGUCGC GGCGCCUCGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAG AAAAAGAACGGACUUUUCGGCAACUUGAUCGCUCUCUCA CUGGGACUCACUCCCAUUUCAAGUCCAAUUUUGACCUG GCCGAGGACGCGAAGCUGCAACUCUCAAGGACACCUAC GACGACGACUUGGACAAUUUGCUGGCACAAAUUGGCGAU CAGUACGCGGAUCUGUUCUUGCCGCUAAGAACCUUUC

		GGACGCAAUCUUGCUGUCCGAUAUCCUGCGCGUGAACA CCGAAAUAAACCAAAGCGCCGCUUAGCGCCUCGAUGAUUA AGCGGUACGACGAGCAUCACCAGGAUCUCACGCUGCUCU AAGCGCUCGUGAGACAGCAACUGCCUGAAAAGUACAAGG AGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAGAAUGGGUACGCAGGG UACAUCGAUGGAGGCGCUAGCCAGGAAGAGUUCUAUAAG UUCAUCAAGCCAAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACCGAA GAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGGGAGGAUCUGCUCCG GAAACAGAGAACCUUUGACAACGGAUCCAUUCGCCACCA GAUCCAUCUGGGUGAGCUGCACGCCAUUCUGCGGCGCC AGGAGGACUUUUACCCAUUCCUCAAGGACAACCGGGAAA AGAUUCGAGAAAAUUCUGACGUUCCGCAUCCCGUAUACG UGGGCCACUGGCGCGCGGCAAUUCGCGCUUCGCGUGG AUGACUAGAAAAUCAGAGGAAACCAUCACUCCUUGGAAU UUCGAGGAAGUUGUGGAUAAGGGAGCUUCGGCACAAAG CUUCAUCGAACGAAUGACCAACUUCGACAAGAAUCUCCC AAACGAGAAGGUGCUUCCUAAGCACAGCCUCCUUUACGA AUACUUCACUGUCUACAACGAACUGACUAAAGUGAAAAU CGUUACUGAAGGAUUGAGGAAGCCGGCCUUUCUGUCCG GAGAACAGAAGAAAGCAAUUGUCGAUCUGCUGUUAAGA CCAACCGCAAGGUGACCGUCAAGCAGCUUAAAGAGGACU ACUUCAAGAAGAUCGAGUGUUUCGACUCAGUGGAAAUCA GCGGGGUGGAGGACAGAUUCAACGCUUCGCUGGGAACC UAUCAUGAUCUCCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUC CUUGACAACGAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAAGAUUUC GUCCUGACCUUGACCCUUUUCGAGGAUCGCGAGAUGAU CGAGGAGAGGCUUAAGACCUACGCUCAUCUCUUCGACGA UAAGGUCAUGAAACAACUCAAGCGCCGCCGGUACACUGG UUGGGGCCGCCUCUCCCGCAAGCUGAUCAACGGUAUUC GCGAUAAACAGAGCGGUAAAACUAUCCUGGAUUUCCUCA AAUCGGAUGGCUUCGCUAAUCGUAACUUAUGCAAUUGA UCCACGACGACAGCCUGACCUUUAAGGAGGACAUCCAAA AAGCACAAGUGUCCGGACAGGGAGACUCACUCCAUGAAC ACAUCGCGAAUCUGGCCGGUUCGCCGGCGAUUAAGAAG GGAAUUCUGCAAACUGUGAAGGUGGUCGACGAGCUGGU GAAGGUCAUGGGACGGCACAAACCGGAGAAUUAUCGUGAU UGAAAUUGGCCCGAGAAAACCAGACUACCCAGAAGGGCCA GAAAAACUCCCGCGAAAGGAUGAAGCGGAUCGAAGAAGG AAUCAAGGAGCUGGGCAGCCAGAUCUUGAAAGAGCACCC GGUGGAAAACACGCAGCUGCAGAACGAGAAGCUCUACCU GUACUAAUUGCAAAAUGGACGGGACAUGUACGUGGACCA AGAGCUGGACAUCAAUCGGUUGUCUGAUUACGACGUGG ACCACAUCGUUCCACAGUCCUUUCUGAAGGAUGACUCGA UCGAUAACAAGGUGUUGACUCGCAGCGACAAGAACAGAG GGAAGUCAGAUAAUGUGCCAUCGGAGGAGGUCGUGAAG AAGAUGAAGAAUUAUCUGGCGGCAGCUCCUGAAUGCGAAG CUGAUUACCCAGAGAAAAGUUUGACAAUCUCACUAAAGCC GAGCGCGGCGGACUCUCAGAGCUGGAUAAGGCUGGAUU CAUCAAACGGCAGCUGGUCGAGACUCGGCAGAUUACCAA GCACGUGGCGCAGAUCUUGGACUCCCGCAUGAACACUAA AUACGACGAGAACGAUAAGCUCAUCCGGGAAGUGAAGGU GAUUACCCUGAAAAGCAAACUUGUGUCGGACUUUCGGAA GGACUUUCAGUUUUACAAAGUGAGAGAAAUCAACAACUA CCAUCACGCGCAUGACGCAUACCUCAACGCUGUGGUCG GUACCGCCUGAUCAAAAAGUACCCUAAACUUGAAUCGG AGUUUGUGUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUGAGG AAGAUGAUAGCCAAGUCCGAACAGGAAAUUCGGGAAAGCA ACUGCGAAAUACUUCUUUUACUCAAAACAUCAUGAACUUU UUCAAGACUGAAAUUACGCUGGCCAAUGGAGAAUCAGG AAGAGGCCACUGAUUCGAAACUAACGGAGAAACGGGCGAA AUCGUGUGGGACAAGGGCAGGGACUUCGCAACUGUUCG CAAAGUGCUCUCUAUGCCGCAAGUCAAUUUGUGAAGAA AACCGAAGUGCAAACCGGCGGAUUUUCAAAGGAUUCGAU CCUCCCAAAGAGAAAUAGCGACAAGCUCAUUGCACGCAA GAAAGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGAUUC GCCGACUGUCGCAUACUCCGUCCUCGUGGUGGCCAAGG UGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCUCAAAUCCGUCAAAG AGCUGCUGGGGAUUACCAUCAUGGAACGAUCCUCGUUC
--	--	--

		GAGAAGAACCCGAUUGAUUUCCUCGAGGCGAAGGGUUA CAAGGAGGUGAAGAAGGAUCUGAUCAUCAAACUCCCCAA GUACUCACUGUUCGAACUGGAAAAUGGUCGGAAGCGCAU GCUGGCUUCGGCCGGAGAACUCCAAAAAGGAAUAGGCU GGCCUUGCCUAGCAAGUACGUCAACUCCUCUAUCUUGC UUCGCACUACGAAAAACUCAAGGGUCACCGGAAGAUAA CGAACAGAAGCAGCUUUUCGUGGAGCAGCACAAGCAUUA UCUGGAUGAAAUCAUCGAACAAAUCUCCGAGUUUUCAAA GCGCGUGAUCCUCGCCGACGCCAACCUCGACAAAGUCC UGUCGGCCUACAAUAAGCAUAGAGAUAAAGCCGAUCAGAG AACAGGCCGAGAACAUAUCCACUUGUUCACCCUGACUA ACCUGGGAGCCCCAGCCGCCUUCAAGUACUUCGAUACUA CUAUCGAUCGCAAAAGAUACACGUCCACCAAGGAAGUUC UGGACGCGACCCUGAUCCACCAAGCAUCACUGGACUCU ACGAAACUAGGAUCGAUCUGUCGCAGCUGGGUGGCGAU GGCGGUGGAUCUCCGAAAAAGAAGAGAAAGGUGUAAUGA
1106	ORF de mARN de nickasa Cas9 (D10A)	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAAACCUGAUUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUUCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAA CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUAACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUAAGAAGAU GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAUUCAGAGACAAGCAGAGCGGA

		AAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAUUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGC AAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAACACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAG
1107	ORF de mARN de dCas9 (D10A H840A)	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGA

		UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCCGUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCCGUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAAGACA CAAGCCGGAAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUUCGAAGAAGGAAUCAAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGA GCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGA CAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCC CGAGCGAAGAAGUCGUAAGAAGAUGAAGAACUACUGGA GACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGU UCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCG AACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUUCG AAACAAGACAGAUACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGG ACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGC UGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGC UGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGG UCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAU ACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGU ACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACA AGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAAC AGGAAAUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACA GCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGG
--	--	---

		CAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAG ACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUC AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCUAG
1108	Secuencia codificante de Cas9, codones inicio ni detención	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUAAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA

		AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAU CGAA UGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAAGACACAA GCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUGGGAAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUACAAAGCACGUCGCACAGA UCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACU UCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAAUUCGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACU UCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAG GUC
1109	Secuencia codificante de nickasa Cas9,	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA

	sin codones de inicio ni de detención	CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUAAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUUGGACGGAACAGAAAGACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCCGAA UGCUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAA GCCGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUGGGAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA
--	---------------------------------------	---

		CAAGACAGAUACACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAUUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUACAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAG GUC	
1110	Secuencia codificante dCas9, codones inicio ni detención	de sin de de	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAGAAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACCUAGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAAGAUCCACCUGGGA

		GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUUCGAA UGCUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAA GCCGGAAAACAUUCGUCAUCGAAUUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUGGGAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAUUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUC GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUACAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG
--	--	---

		CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAAUCAUCCACCUUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCCGAAGAAGAAGAGAAAG GUC
1111	ORF de mARN de Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCCGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAUAUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAUUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG

		CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAAU CGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUACACUGGC AAACGGAGAAAU CAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAU CGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACUAG
1112	Secuencia codificante Cas9, codones inicio ni detención	de sin de de GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC

		CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCCGUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGAAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUAAGAAGAU CGAA UGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAA GCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUGGGAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUACAAAGCACGUCGACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAA
--	--	---

		GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAUCAUCGAACAGAUACAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGAC
1113	ORF de mARN de nickasa Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCCGUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAA CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUAACACCCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAU GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAUUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA

		AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUAAGGUCAUGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCAACAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAUUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGC AAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUCCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUUCGUGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACUAG
1114	Secuencia codificante de nickasa Cas9, sin codones de inicio ni de detención	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG

		AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCCAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUUCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUUCGAA UGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAA GCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUGGGAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAAUCCGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU
--	--	---

		UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGAC
1115	ORF de mARN de dCas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC

		AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAAGCAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGA GCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGA CAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCC CGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGA GACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGU UCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCG AACUGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCG AAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCUCCUGG ACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGC UGAUCAGAGAAGUCAAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGC UGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGG UCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAU ACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAGAAGU ACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUUACGGAGACUACA AGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAAC AGGAAAUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACA GCAACAUCAUGAACUUCUUAAGACAGAAAUCACACUGG CAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAG ACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUCCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUAUCCACCUG UUCACACUGACAAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACUAG
1116	Secuencia codificante dCas9, codones inicio ni detención	de sin de de GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG

		UCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUCCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAA UGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAACAUAACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAA GCCGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUCAAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCA
--	--	---

		GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAAUUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUACAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGACGGAGGAGGAAGC
1117	ORF de mARN de Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGACAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAACCCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAUUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC

		GU CGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAU CGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAUUAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAAUUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGC AAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC
--	--	--

		UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUACAAAAGCACGUCGCACAGAUCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUACAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGG UCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCCGACAGCG GA
1119	ORF de mARN de nickasa Cas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGA UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACAGAAUUC ACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC

		GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAUAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAU GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAUUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGAC AAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCC GAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAG ACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUU CGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGA ACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGA AACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGA CAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCU GAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCU GGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCAGUUCUACAAGGU CAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUA CCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAA GGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACA GGAAUUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAG CAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGC AAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAA CGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGA CUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC
--	--	--

		GGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGACGGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGA AAGGUCGACGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGAC AGCGGAUAG
1120	Secuencia codificante de nickasa Cas9, sin codones de inicio ni de detención	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCCGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUCUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUUCUUCU GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAUAUACAAGUUCAUAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUC CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG AGAAAGCCGGCAUUCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUAAGAAGAUCGAA UGCUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAUUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC

		AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAA GCCGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUCAAAGGAACUGGGAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAUUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAUCAAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUUCGACGGA AGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUUCGACAGCGGA
1121	ORF de mARN de dCas9	AUGGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACA AACAGCGUCGGAUUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAG GUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGAC AGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUG UUCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAG AGAACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAA UCUGCUACCUGCAGGAAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAA AGGUUCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCU UCCUGGUUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGA UCUUCGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAA AGUACCCGACAAUCUACCACUGAGAAAGAAGCUGGUCG ACAGCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGG CACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGA

		UCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACA AGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGU UCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAA AGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGAC UGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGA ACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGA CUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAA GACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGAC GACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGACCAGUAC GCAGACCUGUUCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCA AUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGAAAUC ACAAAGGCACCCGUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUAC GACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUG GUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUC UUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAG CCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUG GUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGA ACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUG GGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUC UACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAG AUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCCGUG GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAG AGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUC GUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGA AUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUC UACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGA AUGAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAG GCAAUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUC ACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUC GAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGAC AGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUG AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAA AACGAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACA CUGUUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAG ACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAG CUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC AGAAAGCUGAUCAACGGAUUCAGAGACAAGCAGAGCGGA AAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCA AACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUG ACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGA CAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCA GGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUC AAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGGAAGACA CAAGCCGGAAAACAUUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAA CCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAG AAUGAAGAGAAUUCGAAGAAGGAAUCAAAGGAACUGGGAAG CCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCU GCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGG AAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAG ACUGAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGA GCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGA CAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCC CGAGCGAAGAAGUCGUAAGAAGAUGAAGAACUACUGGA GACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGU UCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCG AACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUUCG AAACAAGACAGAUACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGG ACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGC UGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGC UGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUCCAGUUCUACAAGG UCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAU ACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGU ACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACA AGGUCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAAC AGGAAAUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACA GCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGG
--	--	--

		CAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAA ACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAG ACUUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGG UCAACAUCGUCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAU UCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACA AGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGU ACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAG CUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUG GAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUG GAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUC AUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAAC GGAAGAAAGAGAAUUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAG AAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAAC UUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGA AGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAA CAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU AGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAAC CUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGAC AAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUG UUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG UACUUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCA UCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGC UGGGAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACGGA AGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGACAGCGGAUAG	
1122	Secuencia codificante dCas9, codones inicio ni detención	de sin de de de	GACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCAAUCGGAACAAAC AGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUC CCGAGCAAGAAGUUAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCU GCUACCUGCAGGAAAUUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGG UCGACGACAGCUUCUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCC UGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCU UCGGAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGU ACCCGACAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACA GCACAGACAAGGCAGACCUGAGACUGAUUACCUGGCAC UGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACACUCCUGAUCG AAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGC UGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCG AAGAAAACCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGG CAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGG AAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGACG GACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUG ACACCGAACUUAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGAC GCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGAC CUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCCGGAGACCAGUACGCA GACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGCGACGCAAUC CUGCUGAGCGACAUCUGAGAGUCAACACAGAAAUCACA AAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGAC GAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUC AGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUC GACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGACGGA GGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGCCG AUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGUC AAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGACA UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGA GAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUAC CCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAU CUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCA AGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGC GAAGAAACAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUC GACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUG ACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUG CCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUAC AACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUG

		AGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACA GUCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAU CGAA UGCUUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGA UUCAACGCAAGCCUGGGAAACAUACCACGACCUGCUGAAG AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAAC GAAGACAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUG UUCGAAGACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACA UACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUG AAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGA AAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAG ACAAUCCUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAAC AGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACA UUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCACAGGU CAGCGGACAG GGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGA AGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAG GUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAAGACACAA GCCGGAAAACAUCGUAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAU GAAGAGAAUCGAAGAAGGAUUAAGGAACUGGGAAAGCCA GAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCA GAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAG AGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUAACAGACU GAGCGACUACGACGUCGACGCAAUCGUCCCGCAGAGCU UCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACAA GAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA GCGAAGAAGUCGUAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGAC AGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCG ACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAAC UGGACAAGGCAGGAUUAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAA CAAGACAGAUACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACA GCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGA UCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGG UCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCA GAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACC UGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACC CGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGG AAAUUCGGAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCA ACAUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAA ACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACG GAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACU UCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCA ACAUCGUAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCA GCAAGGAAAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGC UGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACG GAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUG GUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUG AAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAA AGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAA GCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUC AAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAAAACGGA AGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAG GGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUC CUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGGAAGC CCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCGUCGAACAG CACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACAGAU CAGC GAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAG CCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUC ACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAGUAC UUCGACACAACAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCACAA AGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAUCA CAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGG GAGGAGAC GGAAGCGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAAGGU CGACGGA AGCCCGAAGAAGAAGAGAAAAGGU CGACAGCGGA
1123	Secuencia	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTGT

	codificante de ADN para la transcripción de Cas9	GTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTCGGATCCGCCACCATG GACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACA GCGTCGGATGGGCAGTCAACAGACGAATACAAGGTCC CGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACA CAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTGAC AGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACA GCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCT ACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGA CGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTC GAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAA ACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGAC AATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGAC AAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACA TGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCT GAACCCGGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCA GCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTGAAGAAAACCCG ATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGC GCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATC GCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGA AACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCA AGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGC TGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCT GGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCTTGGC AGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATC CTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCG CAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCT GACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGA AAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGA TACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAA TTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACG GAACAGAAGAAGTCTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCT GCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCC GCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAG AAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGA GAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTA CGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGCATG GATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAAC TTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGC TTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGA ACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATA CTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTC ACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAA CAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACA GAAAGGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAA GAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTC GAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACC TGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGA AGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTG ACACTGTTCTGAAGACAGAGAAAATGATCGAAGAAAGACTGA AGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCA GCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAG CAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGG AAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGCA AACAGAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGA CATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGAC AGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCA AGGTCTGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACA AGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAT GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCA GATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCA GAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGA GACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGA GCGACTACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCT GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAG CGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGA AGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAATACTGGAGACAGCTG
--	---	---

		CTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACC TGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACA AGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACA GATCACAAAGCACGTGCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATG AACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAG TCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTT CAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAAC AACTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCG TCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAG CGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGA AAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAA CAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTC AAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGA GACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGT CTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGT CCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAA GTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACT GGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAG TCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGG GAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGG GAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCC GATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAG AAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTCTG AACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAG GAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCA AGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAA GCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCT GTTTCGTGCAACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAATCATC GAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAG ACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCA CAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATC CACCTGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACAC AAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAG AGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCC AGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAG AGAAAGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAGCATCTCAGC CTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATAGCT TATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTTTGTTGGTGTAAGCCAACACC CTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTT CTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG
1124	Secuencia codificante de ADN para la transcripción de Cas9	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTG GTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTCGGATCCATGGACAAG AAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCG GATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAA GAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAGCATC AAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTTCGACAGCGGA GAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCAAGAA GAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCTGCA GGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGC TTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAG ACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAAACATCGT CGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTAC CACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCA GACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCA AGTTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCC GGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCCAGCTGGTC CAGACATACAACCAGCTGTTTCGAAGAAAACCCGATCAACG CAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGAC TGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCT GCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGAAACCTGAT CGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCAAGAGCAA CTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAA GGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTGGCACA GATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCTTGGCAGCAAA GAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAG AGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGC

		ATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCTGACAC TGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGAAAAGT ACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGC AGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTAC AAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAG AAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCTGCTGAG AAAGCAGAGAACATTTCGACAACGGAAGCATCCCGCACCAG ATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAG GAAGACTTCTACCCGTTCTGAAAGGACAACAGAGAAAAGA TCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGG ACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGCATGGATGAC AAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAA GAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATC GAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAA AGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCAC AGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAA GGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAACAGAAG AAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGG TCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGAT CGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGA CAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACCTGCTG AAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAAGAAA ACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTGACACT GTTCTGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACA TACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGA AGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAA AGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGA CAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGCAAACAG AACTTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTC AAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGA GACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGC CCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCAAGGTC GTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACAAGCCG GAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCAGACAA CACAGAAGGGACAGAGAAGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGA GAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCT GAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAACGA AAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGACATG TACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACT ACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGG ACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAA GAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGT CGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAAC GCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTTCGACAACCTGACAA AGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAG GATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCAC AAAGCACGTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACA AAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGG TCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAA GGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACCTAC CACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGA ACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAAT TCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGAAAGAT GATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAACAGC AAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGA CAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACC GCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGG GACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGTCCTGA GCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAAGTCCA GACAGGAGGATTTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGAG AAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGA CCCGAAGAAGTACGGAGGATTTCGACAGCCCGACAGTCGC ATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAAAAGGGAAA GAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGGGAAT CACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGATC GACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGG ACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTCTGAAC GGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGA
--	--	--

		ACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTA CGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTG AAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTC GTCGAACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAAC AGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGC AAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGA GACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACC TGTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCAA GTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAAGAGATACACAAGC ACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCA TCACAGGACTGTACGAAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCT GGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA AGGTCTAGCTAGCCATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTAC CATGAGAATAAGAGAAAAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATT CATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTG TCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTCTTTTCTC TGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTCGAG
1125	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAA ACAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGT CCCGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAG ACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTC GACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGA ACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCT GCTACCTGCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGT CGACGACAGCTTCTTCCACcggCTGGAAGAAAGCTTCCTGG TCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGG AAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCG ACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAG ACAAGGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACA CATGATCAAGTTCAGAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGAC CTGAACCCCGACAACAGCGACGTCGACAAGCTGTTTCATCC AGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTTCGAAGAAAACCC GATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAG CGCAAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATC GCACAGCTGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTTCGGA AACCTGATCGCACTGAGCCTGGGACTGACACCGAACTTCA AGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAAGCTGCAGC TGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCT GGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTTCCTGGC AGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATC CTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCACCGCTGAGCG CAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCACCAGGACCT GACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGGA AAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGA TACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAA TTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGACG GAACAGAAGAAGTCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCT GCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCC GCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAG AAGACAGGAAGACTTCTACCCGTTCTGAAGGACAACAGA GAAAAGATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTA CGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTTCGCATG GATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAAC TTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGC TTCATCGAAAGAATGACAACTTCGACAAGAACCTGCCGA ACGAAAAGGTCCTGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATA CTTCACAGTCTACAACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTC ACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCTGAGCGGAGAA CAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACA GAAAGGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAA GAAGATCGAATGCTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTC GAAGACAGATTCAACGCAAGCCTGGGAACATACCACGACC TGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGA AGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTG ACACTGTTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGA AGACATACGCACACCTGTTTCGACGACAAGGTCATGAAGCA GCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGATGGGGAAGACTGAG CAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGACAAGCAGAGCGG

		AAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTTCGCA AACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGA CATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGAC AGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACCTGGCAG GAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACAGTCA AGGTCGTTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACACA AGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCA GACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAT GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCA GATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCA GAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAaAACGGAAGA GACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGA GCGACTACGACGTTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCT GAAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAG CGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGA AGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTG CTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACC TGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACA AGGCAGGATTCATCAAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACA GATCACAAAGCACGTTCGCACAGATCCTGGACAGCAGAATG AACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGATCAGAGAAG TCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTT CAGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAAC AACTACCACCACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCG TCGGAACAGCACTGATCAAGAAGTACCCGAAGCTGGAAAG CGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTCTACGACGTCAGA AAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGGCAA CAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTC AAGACAGAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGA GACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGT CTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAACAGTCAGAAAGGT CCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAGACAGAA GTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCG AAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACT GGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAG TCGCATACAGCGTCCTGGTCGTTCGCAAAGGTCGAAAAGG GAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCTGG GAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCC GATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAG AAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTTCG AACTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAG GAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCA AGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAA GCTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCT GTTTCGTTCGAACAGCACAAAGCACTACCTGGACGAAATCATC GAACAGATCAGCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAG ACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCA CAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATC CACCTGTTTCACTGACAAACCTGGGAGCACCCGGCAGCAT TCAAGTACTTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACAC AAGCACAAAGGAAGTCCTGGACGCAACACTGATCCACCAG AGCATCACAGGACTGTACGAAACAAGAATCGACCTGAGCC AGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAG AGAAAGGTCTAG
1126	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCAGCAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC AGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGT TCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCAGACTGAAGA GAACCGCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAAT CTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAG GTGGACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAGGAGAGCTTCC TGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGAGACACCCCATCT TCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGT ACCCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTGGACAG CACCGACAAGGCCGACCTGAGACTGATCTACCTGGCCCT GGCCACATGATCAAGTTCAGAGGCCACTTCCTGATCGAG GGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTG

		TTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCGAGG AGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGACGCCAAGGCCA TCCTGAGCGCCAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAGA ACCTGATCGCCCAGCTGCCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCC TGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCC CCAAC TTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAA GCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGA CAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCA GTACGCCGACCT GTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCT GAGCGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATCACCAAGGC CCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGAGATACGACGAGCA CCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGAGACA GCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAG AGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCGCC AGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGG AGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGA ACAGAGAGGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACCTTCGACAA CGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCA CGCCATCCTGAGAAGACAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTG AAGGACAACAGAGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCA GAATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCAGAGGCAACA GCAGATTTCGCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAGACCA TCACCCCCTGGAAC TTCTGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCG CCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGAGAATGACCAACTTCGA CAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACAG CCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACC AAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGAGAAAGCCCGCC TTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTG CTGTTCAAGACCAACAGAAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGA AGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGT GGAGATCAGCGGCGTGAGGAGACAGATTCAACGCCAGCCT GGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAG GACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAG GACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGACAGAGAG ATGATCGAGGAGAGACTGAAGACCTACGCCACCTGTTTCG ACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACAC CGGCTGGGGCAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGCAT CAGAGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCT GAAGAGCGACGGCTTCGCCAACAGAACTTCATGCAGCTG ATCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGA AGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAG CACATCGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAG GGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTG AAGGTGATGGGCAGACACAAGCCCGAGAACATCGTGATC GAGATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAG AAGAACAGCAGAGAGAGAATGAAGAGAATCGAGGAGGGC ATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCC GTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTG TACTACCTGCAGAACGGCAGAGACATGTACGTGGACCAG GAGCTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGGAC CACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATC GACAACAAGGTGCTGACCAGAAGCGACAAGAACAGAGGC AAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAG ATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCCAAGCTGA TCACCCAGAGAAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGA GAGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCA AGAGACAGCTGGTGGAGACCAGACAGATCACCAAGCACG TGGCCCAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACCAAGTACGA CGAGAACGACAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGTGATCAC CCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCAGAAAGGACTTC CAGTTCTACAAGGTGAGAGAGATCAACA ACTACCACCACG CCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCC TGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTA CGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGAGAAAGATGATCGC CAAGAGCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTA CTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGA TCACCCTGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGACCCCTGA TCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACA
--	--	---

		AGGGCAGAGACTTCGCCACCGTGAGAAAGGTGCTGAGCA TGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGA CCGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCAAGAGAA ACAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACC CCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCT ACAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGA GCAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCA CCATCATGGAGAGAAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGA CTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGA CCTGATCATCAAGCTGCCAAGTACAGCCTGTTCGAGCTG GAGAACGGCAGAAAGAGAATGCTGGCCAGCGCCGGCGAG CTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCAGCAAGTAC GTGAACTTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGA AGGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTCTG TGGAGCAGCACAAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGC AGATCAGCGAGTTCAGCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACG CCAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACA GAGACAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAACATCATCC ACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCT TCAAGTACTTCGACACCACCATCGACAGAAAGAGATACAC CAGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCA GAGCATCACCGGCCTGTACGAGACCAGAATCGACCTGAG CCAGCTGGGCGGGCAGCGGGCGGCAGCCCCAAGAAGA AGAGAAAGGTGTGA
1127	Secuencia codificante de ADN para la transcripción de Cas9	GGGTCCCGCAGTCGGCGTCCAGCGGCTCTGCTTGTTCTG GTGTGTGTCGTTGCAGGCCTTATTCGGATCCGCCACCATG GACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACCAAC AGCGTGGGCTGGGCGGTGATCACCGACGAGTACAAGGTG CCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACAGA CACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCTG ACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCAGACTGAAGAGAA CCGCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAATCTG CTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCAAGGTG GACGACAGCTTCTTCCACAGACTGGAGGAGAGCTTCCTGG TGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGAGACACCCCATCTTCG GCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAAGTACC CCACCATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTGGACAGCAC CGACAAGGCCGACCTGAGACTGATCTACCTGGCCCTGGC CCACATGATCAAGTTCAGAGGCCACTTCCTGATCGAGGGC GACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAGCTGTTCT ATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCGAGGAGA ACCCCATCAACGCCAGCGGGCGTGGACGCCAAGGCCATCC TGAGCGCCAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAGAACC TGATCGCCCAGCTGCCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCTGT TCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTGACCCCCA ACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCT GCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAA CCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTT CCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATCCTGCTGAG CGACATCCTGAGAGTGAACACCGAGATACCAAGGCCCCC CCTGAGCGCCAGCATGATCAAGAGATACGACGAGCACCA CCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGGACAGCA GCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACCAGAGC AAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGGCGCCAGC CAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCTGGAGA AGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCTGAACA GAGAGGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACCTTCGACAACG GCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCTGCACG CCATCCTGAGAAGACAGGAGGACTTCTACCCCTTCCTGAA GGACAACAGAGAGAAGATCGAGAAGATCCTGACCTTCAGA ATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCAGAGGGCAACAGC AGATTGCGCTGGATGACCAGAAAGAGCGAGGAGACCATC ACCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGGCGCC AGCGCCCAGAGCTTCATCGAGAGAATGACCAACTTCGACA AGAACCTGCCAACGAGAAGGTGCTGCCAAGCACAGCC TGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAA GGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGAGAAAGCCCGCCTT CCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCT

		GTTCAAGACCAACAGAAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAG GAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACAGCGTGG AGATCAGCGGCGTGGAGGACAGATTCAACGCCAGCCTGG GCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGA CTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGA CATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCGAGGACAGAGAGATG ATCGAGGAGAGACTGAAGACCTACGCCCACCTGTTTCGAC GACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACC GGCTGGGGCAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGCATC AGAGACAAGCAGAGCGGCAAGACCATCCTGGACTTCCTG AAGAGCGACGGCTTCGCCAACAGAACTTCATGCAGCTGA TCCACGACGACAGCCTGACCTTCAAGGAGGACATCCAGAA GGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGCGACAGCCTGCACGAGC ACATCGCCAACCTGGCCGGCAGCCCCGCCATCAAGAAGG GCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGGTGA AGGTGATGGGCAGACACAAGCCCGAGAACATCGTGATCG AGATGGCCAGAGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGA AGAACAGCAGAGAGAGAATGAAGAGAATCGAGGAGGGCA TCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCG TGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTA CTACCTGCAGAACGGCAGAGACATGTACGTGGACCAGGA GCTGGACATCAACAGACTGAGCGACTACGACGTGGACCA CATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATCGA CAACAAGGTGCTGACCAGAAGCGACAAGAACAGAGGCAA GAGCGACAACGTGCCAGCGAGGAGGTGGTGAAGAAGAT GAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCCAAGCTGATC ACCCAGAGAAAAGTTCGACAACCTGACCAAGGCCGAGAGA GGCGGCCTGAGCGAGCTGGACAAGGCCGGCTTCATCAAG AGACAGCTGGTGGAGACCAGACAGATCACCAAGCACGTG GCCCAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACCAAGTACGAC GAGAACGACAAGCTGATCAGAGAGGTGAAGGTGATCACC CTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCGACTTCAGAAAGGACTTCC AGTTCTACAAGGTGAGAGAGATCAACAACCTACCACCACGC CCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGCCCT GATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGAGCGAGTTCGTGTAC GGCGACTACAAGGTGTACGACGTGAGAAAGATGATCGCC AAGAGCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTAC TTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGAT CACCTGGCCAACGGCGAGATCAGAAAGAGACCCCTGAT CGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAA GGGCAGAGACTTCGCCACCGTGAGAAAGGTGCTGAGCAT GCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGAC CGGCGGCTTCAGCAAGGAGAGCATCCTGCCCAAGAGAAA CAGCGACAAGCTGATCGCCAGAAAGAAGGACTGGGACCC CAAGAAGTACGGCGGCTTCGACAGCCCCACCGTGGCCTA CAGCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGCAAGAG CAAGAAGCTGAAGAGCGTGAAGGAGCTGCTGGGCATCAC CATCATGGAGAGAAGCAGCTTCGAGAAGAACCCCATCGAC TTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTGAAGAAGGAC CTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACAGCCTGTTTCGAGCTGG AGAACGGCAGAAAGAGAATGCTGGCCAGCGCCGGCGAGC TGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCAGCAAGTACG TGAACCTCCTGTACCTGGCCAGCCACTACGAGAAGCTGAA GGGCAGCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGT GGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGCA GATCAGCGAGTTCAGCAAGAGAGTGATCCTGGCCGACGC CAACCTGGACAAGGTGCTGAGCGCCTACAACAAGCACAG AGACAAGCCCATCAGAGAGCAGGCCGAGAACATCATCCA CCTGTTCAACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCTT CAAGTACTTCGACACCACCATCGACAGAAAGAGATACACC AGCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAG AGCATCACCGGCCTGTACGAGACCAGAATCGACCTGAGC CAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCAGCCCCAAGAAGAA GAGAAAGGTGTGACTAGCCATCACATTTAAAAGCATCTCA GCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAATA GCTTATTCATCTCTTTTTCTTTTTCTGTTGGTGTAAAGCCAAC ACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAATCATTTTGCCTC TTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAACCTC
--	--	---

		GAG
1128		No usada
1129	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCTATCGGTTTGGACATCGGTACCA ACTCTGTCGGTTGGGCCGTCATCACCGACGAATACAAGGT CCCATCTAAGAAGTTCAAGGTCTTGGGTAACACCGACAGA CACTCTATCAAGAAGAACTTGATCGGTGCCTTGTTGTTCTGA CTCTGGTCAAACCGCCGAAGCCACCAGATTGAAGAGAACC GCCAGAAGAAGATACACCAGAAGAAAGAACAGAATCTGCT ACTTGCAAGAAATCTTCTCTAACGAAATGGCCAAGGTCTGA CGACTCTTTCTTCCACAGATTGGAAGAATCTTTCTTGGTCTG AAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCAATCTTCGGTAA CATCGTCGACGAAGTCGCCTACCACGAAAAGTACCCAACC ATCTACCACTTGAGAAAGAAGTTGGTCTGACTCTACCGACA AGGCCGACTTGAGATTGATCTACTTGGCCTTGGCCACAT GATCAAGTTCAGAGGTCACTTCTTGATCGAAGGTGACTTG AACCCAGACAACCTCTGACGTCGACAAGTTGTTTATCCAATT GGTCCAAACCTACAACCAATTGTTCTGAAGAAAACCCAATCA ACGCCTCTGGTGTCTGACGCCAAGGCCATCTTGTCTGCCAG ATTGTCTAAGAGCAGAAGATTGAAAACTTGATCGCCCAAT TGCCAGGTGAAAAGAAGAACGGTTTGTTGGGTAACCTTGAT CGCCTTGTCTTTGGGTTTGACCCCAAACCTTCAAGTCTAACT TCGACTTGGCCGAAGACGCCAAGTTGCAATTGTCTAAGGA CACCTACGACGACGACTTGGACAACCTTGTGGCCCAAATC GGTGACCAATACGCCGACTTGTCTTGGCCGCCAAGAACT TGTCTGACGCCATCTTGTTGTCTGACATCTTGAGAGTCAAC ACCGAAATCACCAAGGCCCCATTGTCTGCCTCTATGATCA AGAGATACGACGAACACCACCAAGACTTGACCTTGTTGAA GGCCTTGGTCAGACAACAATTGCCAGAAAAGTACAAGGAA ATCTTCTTCGACCAATCTAAGAACGGTTACGCCGGTTACAT CGACGGTGGTGCCTCTCAAGAAGAATTCTACAAGTTCATC AAGCCAATCTTGAAAAAGATGGACGGTACCGAAGAATTGT TGGTCAAGTTGAACAGAGAAGACTTGTGAGAAAGCAAAG AACCTTCGACAACGGTTCTATCCCACACCAAATCCACTTG GGTGAATTGCACGCCATCTTGAGAAGACAAGAAGACTTCT ACCCATTCTTGAAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGAT CTTGACCTTCAGAATCCCATACTACGTCGGTCCATTGGCC AGAGGTAACAGCAGATTTCGCCTGGATGACCAGAAAAGTCTG AAGAAACCATCACCCCATGGAACCTTCGAAGAAGTCGTCTGA CAAGGGTGCCTCTGCCCAATCTTTCATCGAAAGAATGACC AACTTCGACAAGAACTTGCCAAACGAAAAGGTCTTGCCAA AGCACTCTTTGTTGTACGAATACTTCACCGTCTACAACGAA TTGACCAAGGTCAAGTACGTCACCGAAGGTATGAGAAAGC CAGCCTTCTTGTCTGGTGAACAAAAGAAGGCCATCGTCTGA CTTGTTGTTCAAGACCAACAGAAAAGGTCACCGTCAAGCAA TTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGACT CTGTCTGAAATCTCTGGTGTCTGAAGACAGATTCAACGCCTC TTTGGGTACCTACCACGACTTGTGTAAGATCATCAAGGAC AAGGACTTCTTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCTTGG AAGACATCGTCTTGACCTTGACCTTGTTCTGAAGACAGAGA AATGATCGAAGAAAGATTGAAGACCTACGCCCACTTGTTT GACGACAAGGTCATGAAGCAATTGAAGAGAAGAAGATACA CCGGTTGGGGTAGATTGAGCAGAAAGTTGATCAACGGTAT CAGAGACAAGCAATCTGGTAAGACCATCTTGGACTTCTTG AAGTCTGACGGTTTCGCCAACAGAACTTCATGCAATTGAT CCACGACGACTCTTTGACCTTCAAGGAAGACATCCAAAAG GCCCAAGTCTCTGGTCAAGGTGACTCTTTGCACGAACACA TCGCCAACTTGGCCGGTTCTCCAGCCATCAAGAAGGGTAT CTTGCAAACCGTCAAGGTCGTCTGACGAATTGGTCAAGGTC ATGGGTAGACACAAGCCAGAAAACATCGTCATCGAAATGG CCAGAGAAAACCAAACCAACCCAAAAGGGTCAAAAGAACAG CAGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAGGTATCAAGGAA TTGGGTTCTCAAATCTTGAAGGAACACCCAGTCGAAAACA CCCAATTGCAAAACGAAAAGTTGTACTTGTACTACTTGCAA AACGGTAGAGACATGTACGTCGACCAAGAATTGGACATCA ACAGATTGTCTGACTACGACGTCGACCACATCGTCCACA ATCTTTCTTGAAGGACGACTCTATCGACAACAAGGTCTTGA CCAGATCTGACAAGAACAGAGGTAAGTCTGACAACGTCCC ATCTGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGA

		CAATTGTTGAACGCCAAGTTGATCACCCAAAGAAAGTTGCG ACAACCTTGACCAAGGCCGAAAGAGGTGGTTTGTCTGAATT GGACAAGGCCGGTTTTCATCAAGAGACAATTGGTCGAAACC AGACAAATCACCAAGCACGTGCCCCAAATCTTGGACAGCA GAATGAACACCAAGTACGACGAAAACGACAAGTTGATCAG AGAAGTCAAGGTCATCACCTTGAAGTCTAAGTTGGTCTCTG ACTTCAGAAAGGACTTCCAATTCTACAAGGTCAGAGAAATC AACAACTACCACCACGCCACGACGCCTACTTGAACGCCG TCGTCCGTACCGCCTTGATCAAGAAGTACCCAAAGTTGGA ATCTGAATTCGTCTACGGTGACTACAAGGTCTACGACGTC AGAAAGATGATCGCCAAGTCTGAACAAGAAATCGGTAAAG CCACCGCCAAGTACTTCTTCTACTCTAACATCATGAACTTC TTCAAGACCGAAATCACCTTGGCCAACGGTGAAATCAGAA AGAGACCATTGATCGAAACCAACGGTGAAACCGGTGAAAT CGTCTGGGACAAGGGTAGAGACTTCGCCACCGTCAGAAA GGTCTTGTCTATGCCACAAGTCAACATCGTCAAGAAGACC GAAGTCCAAACCGGTGGTTTCTCTAAGGAATCTATCTTGCC AAAGAGAACTCTGACAAGTTGATCGCCAGAAAGAAGGAC TGGGACCCAAAGAAGTACGGTGGTTTCGACTCTCCAACCG TCGCCTACTCTGTCTTGGTCGTCGCCAAGGTCGAAAAGGG TAAGTCTAAGAAGTTGAAGTCTGTCAAGGAATTGTTGGGTA TCACCATCATGGAAAGATCTTCTTTTCGAAAAGAACCCAATC GACTTCTTGGAAGCCAAGGGTTACAAGGAAGTCAAGAAGG ACTTGATCATCAAGTTGCCAAAGTACTCTTTGTTTCGAATTG GAAAACGGTAGAAAGAGAATGTTGGCCTCTGCCGGTGAAT TGCAAAAGGGTAACGAATTGGCCTTGCCATCTAAGTACGT CAACTTCTTGTAAGTGGCCTCTCACTACGAAAAGTTGAAGG GTTCTCCAGAAGACAACGAACAAAAGCAATTGTTTCGTCGA ACAACACAAGCACTACTTGGACGAAATCATCGAACAAATCT CTGAATTCTCTAAGAGAGTCATCTTGGCCGACGCCAACTT GGACAAGGTCTTGTCTGCCTACAACAAGCACAGAGACAAG CCAATCAGAGAACAAGCCGAAAACATCATCCACTTGTTCA CCTTGACCAACTTGGGTGCCCCAGCCGCCTTCAAGTACTT CGACACCACCATCGACAGAAAGAGATACACCTCTACCAAG GAAGTCTTGGACGCCACCTTGATCCACCAATCTATACCG GTTTGTACGAAACCAGAATCGACTTGTCTCAATTGGGTGGT GACGGTGGTGGTTCTCCAAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAA
1130	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGAGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA

	CAACGGCTCCATCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGG CAACTCCCGGTTGCGCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCCTGGAACCTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCAGA AGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGAC TCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACC GGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGA AGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCA AGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGA GTTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACCTCCGACAAGCTGATCGCCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCTGTACCTGGCCTCCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC
--	--

		AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1131	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC CGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG CGGACCGCCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCG GATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCC AAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGC TTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC ATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAG AAGTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGG CCCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAA GCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTT GAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAG GCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCT GACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA CGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA CCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGC CGACCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCAT CCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCAACAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGT GCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGT GAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGAC CTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGG CGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGAT CCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAG CGAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGT GGACAAGGGCGCCAGCGCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCCGCTTCTCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA TCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCTGACCAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCTG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC

		CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACCTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGG CGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1132	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTTCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG

		CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCCGGG CAACTCCCGGTTTCGCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCAGA AGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCCTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGAC TCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACC GGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGA AGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCA AGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGA GTTCTGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACCTCCGACAAGCTGATCGCCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG
--	--	---

		AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCCAA GAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGGACTCCGGCTGA
1133	ORF de nickasa Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCC GGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGG CAACTCCCGGTTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT

		GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGAC TCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACC GGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGA AGAAGATGAAGAATACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCA AGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCAAGCTGGAGTCCGA GTTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCTTGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCTGTACCTGGCCTCCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGCGGCTCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1134	ORF nickasa Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGAA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG

		CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGG CAACTCCCGGTTTCGCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACCTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCAGA AGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGAC TCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACC GGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGA AGAAGATGAAGAATACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCA AGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCAAGCTGGAGTCCGA GTTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG
--	--	--

		TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACCTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTCTGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACTGA
1135	ORF de nickasa Cas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCT AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCCGGCGAGAAGAAGACG GCCTGTTCTGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGG CAACTCCCGGTTTCGCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCGCGCTTCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGAGGACCGGTTCAACG

		CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGAATTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAAGTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACCACATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGAC TCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAACC GGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTGA AGAAGATGAAGAAGTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCCA AGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGA GTTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAAGTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAAGTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCTTGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAAGTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCAA GAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGGAATCCGGCTGA
1136	ORF de dCas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG

		ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGA CCTGTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCAGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGGCCCCCTGGCCCCGGG CAACTCCCGGTTTCGCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCGCGCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACCTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCAGAAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACGCCATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGA CTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAAC CGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTG AAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCC AAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA
--	--	---

		AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAAC CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGA GTTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACCTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCGGGCTCCCCCA AGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1137	ORF de dCas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCAACATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGAGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTTCCTGGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGCG CCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCGGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGG CAACTCCCGGTTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA

		GACCATCACCCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCCGCCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACTTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACGCCATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGA CTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAAC CGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTG AAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCC AAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGA GTTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCCTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA
--	--	--

		CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACTGA
1138	ORF de dCas9	ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGCCATCGGCACCA ACTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACTCCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACTCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACTCCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTT CCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAT CTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGAA GTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACCTCCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCCAAGG CCATCCTGTCCGCCC GGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTGG AGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACG GCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGA CCCCCAACTTCAAGTCCAACCTTCGACCTGGCCGAGGACGC CAAGCTGCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCT GGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGCCGA CCTGTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTG CTGTCCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAG GCCCCCTGTCCGCCTCCATGATCAAGCGGTACGACGAG CACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTGCGG CAGCAGCTGCCCAGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTCGACC AGTCCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGCGGGCG CCTCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCCATCCT GGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTGAAGCT GAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACCTTCGA CAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTGGGCGAGCT GCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTACCCCTT CCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCCTGAC CTTCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGGG CAACTCCCGGTTTCGCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGA GACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTGGACAA GGGCGCCTCCGCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAA CTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCAA GCACTCCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAG CTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAG CCGCTTCCTGTCCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTG GACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAG CAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCG ACTCCGTGGAGATCTCCGGCGTGGAGGACCGGTTCAACG CCTCCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATCATCAA GGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAGGACAT CCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCGAGGA CCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACGCCCA CCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGCGGCG GCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGAAGCTGAT CAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACCATCCT GGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAACCTC ATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAGG ACATCCAGAAGGCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCC TGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCA TCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACG AGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACA TCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA AGGGCCAGAAGAAGTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCG AGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCTCCAGATCCTGAAGG AGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGC TGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGACATGTACGT GGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGTCCGACTACGA CGTGGACGCCATCGTGCCCCAGTCCTTCCTGAAGGACGA CTCCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGTCCGACAAGAAC CGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCTCCGAGGAGGTGGTG

		AAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGCTGAACGCC AAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCTGACCAAGG CCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACAAGGCCGGC TTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAGATCACC AAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAACACC AAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAAG GTGATCACCCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGA AGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAATA CCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGG CACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGA GTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAA GATGATCGCCAAGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCAC CGCCAAGTACTTCTTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCA AGACCGAGATCACCCCTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGC GGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCGGCGAGATCG TGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCGTGCGGAAGG TGCTGTCCATGCCCCAGGTGAACATCGTGAAGAAGACCGA GGTGCAGACCGGCGGCTTCTCCAAGGAGTCCATCCTGCC CAAGCGGAACCTCCGACAAGCTGATCGCCCGGAAGAAGGA CTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCGACTCCCCAC CGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCAAGGTGGAGAA GGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAGGAGCTGCT GGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAGAAGAAC CCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGAGGTG AAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCTGT TCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCT CCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGA GAAGCTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA GCTGTTCTGTGGAGCAGCACAAAGCACTACCTGGACGAGAT CATCGAGCAGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTG GCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAAC AAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAAC ATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCG CCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACCATCGACCGGAAGCG GTACACCTCCACCAAGGAGGTGCTGGACGCCACCCTGAT CCACCAGTCCATCACCGGCCTGTACGAGACCCGGATCGA CCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACGGCTCCGGCTCCCCAA GAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCTCCCCCAAGAAGAAGCG GAAGGTGGACTCCGGCTGA
1139	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC CGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG CGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCG GATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCC AAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGC TTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC ATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAG AAGTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGG CCCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAA GCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTT GAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAG GCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCT GACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA CGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA CCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGC CGACCTGTTCTTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCAT CCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGT GCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG

		CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGT GAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGAC CTTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAGATCCACCTGGG CGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGAT CCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAG CGAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGT GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA TCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTC AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA
--	--	--

		CGAGCAGAAGCAGCTGTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGGCGACGG CAGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCA GCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACAGCGGCTGA
1140	ORF de Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGACATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC CGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG CGGACCGCCCGGCGGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCG GATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCC AAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGC TTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC ATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAG AAGTACCCCAACATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGG CCCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAA GCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTT GAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAG GCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCT GACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA CGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA CCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGC CGACCTGTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCAT CCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGT GCGGCAGCAGCTGCCCAGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGT GAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGAC CTTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAAGATCCACCTGGG CGAGCTGCACGCCATCCTGCGGGCGGAGGAGGACTTCTA CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAGAAGATCGAGAAGAT CCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAG CGAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGT GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA TCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG

		GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTCTGAGCAGCACAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGGCGACTGA
1141	ORF de nickasa Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC CGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG CGGACCGCCCGGCGGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCG GATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCC AAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGC TTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC ATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAG AAGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGG CCCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAA GCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTT GAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAG GCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCT GACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA

		CGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA CCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGC CGACCTGTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCAT CCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGT GCGGCAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGT GAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGAC CTTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAGATCCACCTGGG CGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGAT CCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAG CGAGGAGACCATCACCCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGT GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA TCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGCCA
--	--	---

		AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGG CGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1142	ORF de nickasa Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC CGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG CGGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCG GATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCC AAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGC TTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC ATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAG AAGTACCCCAACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGG CCCTGGCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAA GCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTT GAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAG GCCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCT GACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA CGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA CCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAAGTACGC CGACCTGTTCTGCGCCGCAAGAACCTGAGCGACGCCAT CCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCAACAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGT GCGGCAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGT GAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGAC CTTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAAGATCCACCTGGG CGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA CCCCTTCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGAT CCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAG CGAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGT GGACAAGGGCGCCAGCGCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCGCCTTCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA TCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC

		GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATCACCAAGCACGTGGCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTCTGAGCAGCACAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGG CAGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCA GCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACAGCGGCTGA
1143	ORF nickasa Cas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGcCATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGCT TCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCA TCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGA AGTACCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA

		CAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGAGCGCCAAGG CCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAAC GGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTG ACCCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGAC GCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGAC CTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCC GACCTGTTCTGCTGGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATC CTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACC AAGGCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGAC GAGCACCACCAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTG CGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTC GACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGC GGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCC ATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTG AAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAGATCCACCTGGGC GAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTAC CCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATC CTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCC CGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGC GAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTCGAGGAGGTGGTG GACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATG ACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGC CCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAA CGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCG GAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAT CGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTTC AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAATAACACCACGCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC
--	--	---

		AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACTGA
1144	ORF de dCas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGcCATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGCT TCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCA TCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGA AGTACCCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGAGACGCCAAGG CCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAAC GGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTG ACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGAC GCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGAC CTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCC GACCTGTTCTGTCGCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCATC CTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACC AAGGCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGAC GAGCACCAACAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTG CGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTC GACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGC GGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCC ATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTG AAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAGATCCACCTGGGC GAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTAC CCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATC CTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCC CGGGGCAACAGCCGTTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGC GAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGTG GACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATG ACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGC CCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAA CGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCG GAAGCCCGCCTTCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAT

		CGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACgcCATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAAGCG ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGG CGGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA
1145	ORF de dCas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGCCATCGGCACC AACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAG GTGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGAC CGGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTG

		TTCGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAG CGGACCGCCCCGGCGGGGTACACCCGGCGGAAGAACCG GATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCC AAGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGC TTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCC ATCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAG AAGTACCCCAACATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGG ACAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGGCTGATCTACCTGG CCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGCCACTTCCTGAT CGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAA GCTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTC GAGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGGACGCCAAG GCCATCCTGAGCGCCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCT GGAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCCGGCGAGAAGAAGAA CGGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCT GACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGA CGCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGA CCTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGC CGACCTGTTCTGCGCCGCCAAGAACCTGAGCGACGCCAT CCTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCAC CAAGGCCCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGA CGAGCACCAACAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGT GCGGCAGCAGCTGCCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTT CGACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGG CGGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCC CATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGT GAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGAC CTTCGACAACGGCAGCATCCCCCACCAGATCCACCTGGG CGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGAT CCTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGC CCGGGGCAACAGCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAG CGAGGAGACCATCACCCCTGGAACCTTCGAGGAGGTGGT GGACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGAT GACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTG CCCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACA ACGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGC GGAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCA TCGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACGCCATCGTGCCCCAGAGCTTCCTG AAGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGC GACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAG GAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTG CTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACC TGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGAC AAGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGG CAGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGG
--	--	---

		ATGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGG GAGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAGC GACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGA TCAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGC CGTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCT GGAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGA CGTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGG CAAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATG AACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGA TCCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCCCTGACCAAC CTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACGG CAGCGGCAGCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACGGCA GCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGGACAGCGGCTGA
1146	ORF de dCas9	ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGCCTGGcCATCGGCACCA ACAGCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGG TGCCCAGCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACC GGCACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTT CGACAGCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGC GGACCGCCCGGCGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGG ATCTGCTACCTGCAGGAGATCTTCAGCAACGAGATGGCCA AGGTGGACGACAGCTTCTTCCACCGGCTGGAGGAGAGCT TCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCA TCTTCGGCAACATCGTGGACGAGGTGGCCTACCACGAGA AGTACCCACCATCTACCACCTGCGGAAGAAGCTGGTGGA CAGCACCGACAAGGCCGACCTGCGGCTGATCTACCTGGC CCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGGCCACTTCCTGATC GAGGGCGACCTGAACCCCGACAACAGCGACGTGGACAAG CTGTTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAGCTGTTTCG AGGAGAACCCCATCAACGCCAGCGGCGTGACGCCAAGG CCATCCTGAGCGCCCGGCTGAGCAAGAGCCGGCGGCTG GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAAC GGCCTGTTTCGGCAACCTGATCGCCCTGAGCCTGGGCCTG ACCCCAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCCGAGGAC GCCAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACCTACGACGACGAC CTGGACAACCTGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCC GACCTGTTCTGCGCCGCAAGAACCTGAGCGACGCCATC CTGCTGAGCGACATCCTGCGGGTGAACACCGAGATCACC AAGGCCCCCTGAGCGCCAGCATGATCAAGCGGTACGAC GAGCACCAACAGGACCTGACCCTGCTGAAGGCCCTGGTG CGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTACAAGGAGATCTTCTTC GACCAGAGCAAGAACGGCTACGCCGGCTACATCGACGGC GGCGCCAGCCAGGAGGAGTTCTACAAGTTCATCAAGCCC ATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGCTGCTGGTG AAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAGCGGACC TTCGACAACGGCAGCATCCCCACCAGATCCACCTGGGC GAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTAC

		CCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATC CTGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCC CGGGGCAACAGCCGGTTTCGCCTGGATGACCCGGAAGAGC GAGGAGACCATCACCCCCTGGAAC TTCGAGGAGGTGGTG GACAAGGGCGCCAGCGCCCAGAGCTTCATCGAGCGGATG ACCAACTTCGACAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGC CCAAGCACAGCCTGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAA CGAGCTGACCAAGGTGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCG GAAGCCCGCCTTCCTGAGCGGCGAGCAGAAGAAGGCCAT CGTGGACCTGCTGTTCAAGACCAACCGGAAGGTGACCGT GAAGCAGCTGAAGGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGC TTCGACAGCGTGGAGATCAGCGGCGTGGAGGACCGGTTT AACGCCAGCCTGGGCACCTACCACGACCTGCTGAAGATC ATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACGAGGAGAACGAG GACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTGACCCTGTTTCG AGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAAGACCTACG CCCACCTGTTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCTGAAGC GGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGAGCCGGAAG CTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGAGCGGCAAGACC ATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGCTTCGCCAACCGG AACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACCTTCA AGGAGGACATCCAGAAGGCCCAGGTGAGCGGCCAGGGC GACAGCCTGCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCAGC CCCGCCATCAAGAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTG GTGGACGAGCTGGTGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCC GAGAACATCGTGATCGAGATGGCCCGGGAGAACCAGACC ACCCAGAAGGGGCCAGAAGAACAGCCGGGAGCGGATGAAG CGGATCGAGGAGGGCATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATC CTGAAGGAGCACCCCGTGGAGAACACCCAGCTGCAGAAC GAGAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGCCGGGAC ATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACATCAACCGGCTGAGC GACTACGACGTGGACgcCATCGTGCCCCAGAGCTTCCTGA AGGACGACAGCATCGACAACAAGGTGCTGACCCGGAGCG ACAAGAACCGGGGCAAGAGCGACAACGTGCCCAGCGAGG AGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAGCTGC TGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAACCT GACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGAGCGAGCTGGACA AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGC AGATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACAGCCGGA TGAACACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGG AGGTGAAGGTGATCACCTGAAGAGCAAGCTGGTGAAGC ACTTCCGGAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGAT CAACAACCTACCACCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCC GTGGTGGGCACCGCCCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTG GAGAGCGAGTTCGTGTACGGCGACTACAAGGTGTACGAC GTGCGGAAGATGATCGCCAAGAGCGAGCAGGAGATCGGC AAGGCCACCGCCAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGA ACTTCTTCAAGACCGAGATCACCTGGCCAACGGCGAGAT CCGGAAGCGGCCCTGATCGAGACCAACGGCGAGACCG GCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGGACTTCGCCACCG TGCGGAAGGTGCTGAGCATGCCCCAGGTGAACATCGTGA AGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCAGCAAGGAGA GCATCCTGCCCAAGCGGAACAGCGACAAGCTGATCGCCC GGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCTTCG ACAGCCCCACCGTGGCCTACAGCGTGCTGGTGGTGGCCA AGGTGGAGAAGGGCAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTGA AGGAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGAGCAGCT TCGAGAAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCT ACAAGGAGGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAA GTACAGCCTGTTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGAT GCTGGCCAGCGCCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGC TGGCCCTGCCCAGCAAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGC CAGCCACTACGAGAAGCTGAAGGGCAGCCCCGAGGACAA CGAGCAGAAGCAGCTGTTTCGTGGAGCAGCACAAAGCACTA CCTGGACGAGATCATCGAGCAGATCAGCGAGTTCAGCAA GCGGGTGATCCTGGCCGACGCCAACCTGGACAAGGTGCT GAGCGCCTACAACAAGCACCGGGACAAGCCCATCCGGGA GCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTACCTGACCAAC
--	--	---

		CTGGGCGCCCCGCGCCTTCAAGTACTTCGACACCACC ATCGACCGGAAGCGGTACACCAGCACCAAGGAGGTGCTG GACGCCACCCTGATCCACCAGAGCATCACCGGCCTGTAC GAGACCCGGATCGACCTGAGCCAGCTGGGCGGCGACTGA
--	--	--

[0030] Las designaciones de sgARN a veces se proporcionan con uno o más ceros al principio inmediatamente después de la G. Esto no afecta el significado de la designación. Por lo tanto, por ejemplo, G000282, G0282, G00282 y G282 se refieren al mismo sgARN. De forma similar, las designaciones de crARN y/o trARN a veces se proporcionan con uno o más ceros al principio inmediatamente después del CR o TR, respectivamente, lo que no afecta el significado de la designación. Por lo tanto, por ejemplo, CR000100, CR00100, CR0100 y CR100 se refieren al mismo crARN, y TR000200, TR00200, TR0200 y TR200 se refieren al mismo trARN.

[0031] Para SEQ ID NO 201-294 y 301-394, no se muestra ninguna región guía y las posiciones que corresponden a las regiones restantes se reducen cada una por la longitud de la secuencia guía en SEQ ID NO: 1-90, 695-698, 101-190 y 795-798, respectivamente (por lo general, pero no siempre, 20) con respecto a aquellos dados para SEQ ID NO: 1-90 y 101-190. Para SEQ ID NO 401-494 y 501-594, el espaciador es la longitud de 3+x y las posiciones que corresponden a las regiones restantes se reducen cada una por la longitud de la secuencia guía en SEQ ID NO: 1-90, 695-698, 101-190 y 795-798, respectivamente (por lo general, pero no siempre, 20), e incrementado en 3+x con respecto a aquellos dados para SEQ ID NO: 1-90, 101-190 y 795-798, respectivamente.

Definiciones

[0032] La "eficacia de edición" o "porcentaje de edición" como se usa en la presente es la cantidad total de lecturas de secuencias con inserciones o eliminaciones de nucleótidos en la región diana de interés sobre la cantidad total de lecturas de secuencias después de la escisión por un RNP Cas.

[0033] "Regiones" como se usa en la presente describe grupos conservados de ácidos nucleicos. Las regiones también pueden denominarse "módulos" o "dominios". Las regiones de un sgARN pueden realizar funciones particulares, por ejemplo, al direccionar la actividad de endonucleasa de la RNP, por ejemplo, como se describe en Briner AE *et al.*, *Molecular Cell* 56:333–339 (2014). Las regiones de ejemplo de un sgARN se describen en la Tabla 3.

[0034] "Horquilla" como se usa en la presente describe un dúplex de ácidos nucleicos que se crea cuando una cadena de ácido nucleico se pliega y forma pares de bases con otra sección de la misma cadena. Una horquilla puede formar una estructura que comprende un bucle o una forma en U. En algunas formas de realización, una horquilla puede estar compuesta por un bucle de ARN. Las horquillas se pueden formar con dos secuencias complementarias en una única molécula de ácido nucleico unida entre sí con un pliegue o arruga de la molécula. En algunas formas de realización, las horquillas comprenden estructuras de tallo o de bucle de tallo. Como se usa en la presente, una "región de horquilla" se refiere a la horquilla 1 y la horquilla 2 y el "n" entre la horquilla 1 y la horquilla 2 de una porción conservada de un sgARN.

[0035] Como se usa en la presente, "ribonucleoproteína" (RNP) o "complejo de RNP" describe un sgARN, por ejemplo, junto con una nucleasa, tal como una proteína Cas. En

algunas formas de realización, el RNP comprende Cas9 y gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN).

[0036] "Bucle de tallo", como se usa en la presente, describe una estructura secundaria de nucleótidos que forman un "tallo" con pares de bases que termina en un bucle de ácidos nucleicos no apareados. Un tallo puede formarse cuando dos regiones de la misma cadena de ácido nucleico son al menos parcialmente complementarias en la secuencia cuando se leen en direcciones opuestas. "Bucle" como se usa en la presente describe una región de nucleótidos que no se aparean (es decir, que no son complementarios) que pueden bloquear un tallo. Un "tetrabucle" describe un bucle de 4 nucleótidos. Como se usa en la presente, el tallo superior de un sgARN puede comprender un tetrabucle.

[0037] "Sustituido" o "sustitución" como se utiliza en la presente con respecto a un polinucleótido se refiere a una alteración de una nucleobase que cambia su base de preferencia por un apareamiento de Watson-Crick. Cuando una cierta región de un ARN guía "no está sustituido" como se usa en la presente, la secuencia de la región se puede alinear con aquella de la porción conservada correspondiente de un sgARN spyCas9 (SEQ ID NO: 400) solo con espacios y coincidencias (es decir, sin errores de apareamiento), donde las bases se consideran apareadas si tienen el mismo componente de base estándar de preferencia ((A, C, G o T/U) para el apareamiento de Watson-Crick.

[0038] "ARN guía", "gARN" y "guía" se usan en la presente de manera indistinta para referirse a un crARN (también denominado ARN de CRISPR) o la combinación de un crARN y un trARN (también denominado tracrARN). El crARN y trARN pueden estar asociados como una única molécula de ARN (ARN guía único, sgARN) o en dos moléculas de ARN distintas (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. Los ARN guía pueden incluir ARN modificados como se describe en la presente.

[0039] En algunas formas de realización, el gARN (por ejemplo, sgARN) comprende una "región guía", que a veces se denomina "espaciador" o "región espaciadora", por ejemplo, en Briner AE *et al.*, *Molecular Cell* 56:333–339 (2014) para el sgARN (pero que se aplica en la presente a todos los ARN guía). La región guía o región espaciadora también se denomina a veces "región variable", "dominio guía" o "dominio de direccionamiento". En algunas formas de realización, una "región guía" precede inmediatamente a una "porción conservada de un sgARN" en su extremo 5' y, en algunas formas de realización, el sgARN se acorta. Una "porción conservada de un sgARN" de ejemplo se muestra en la Tabla 2. En algunas formas de realización, una "región guía" comprende una serie de nucleótidos en el extremo 5' de un crARN. En algunas formas de realización, la región guía comprende uno o más sitios YA ("sitios YA de región guía"). En algunas formas de realización, la región guía comprende uno o más sitios YA ubicados en posiciones de un nucleótido dado con respecto al extremo 5' del extremo de la región guía. Tales rangos de posiciones se denominan, por ejemplo, "5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5'" donde el "extremo" en "5-extremo", etc., se refiere al nucleótido más en dirección 3' en la región guía. (De forma similar, las expresiones tales como "nucleótidos 21-extremo del gARN" se refieren al rango del nucleótido 21 desde el extremo 5' del terminal 5' del gARN hasta el nucleótido final en el extremo 3' del gARN).

Además, un nucleótido que está, por ejemplo, a 6 nucleótidos del extremo 5' de un segmento de sgARN en particular es el sexto nucleótido de ese segmento, o el "nucleótido 6" del extremo 5', por ejemplo, XXXXXN, donde N es el sexto nucleótido del extremo 5'. Un rango de nucleótidos que está ubicado "en o después" de 6 nucleótidos desde el extremo 5' comienza con el sexto nucleótido y continúa por la cadena hacia el extremo 3'. De forma similar, un nucleótido que está, por ejemplo, a 5 nucleótidos del extremo 3' de la cadena es el quinto nucleótido cuando se cuenta desde el extremo 3' de la cadena, por ejemplo, NXXXX. Una posición numérica o rango en la región guía se refiere a la posición como se determina desde el extremo 5' a menos que se especifique otro punto de referencia, por ejemplo, el "nucleótido 5" en una región guía es el quinto nucleótido del extremo 5'.

[0040] En algunas formas de realización, un gARN comprende nucleótidos que "coinciden con el patrón de modificación" en nucleótidos correspondientes o especificados de un gARN descrito en la presente. Esto significa que los nucleótidos que coinciden con el patrón de modificación tienen las mismas modificaciones (por ejemplo, fosforotioato, 2'-fluoro, 2'-OMe, etc.) que los nucleótidos en las posiciones correspondientes del gARN descrito en la presente, sin importar si las nucleobases en esas posiciones se aparean. Por ejemplo, si en un primer gARN los nucleótidos 5 y 6, respectivamente, tienen modificaciones de fosforotioato y de 2'-OMe, entonces este gARN tiene el mismo patrón de modificación en los nucleótidos 5 y 6 que un segundo gARN que también tiene modificaciones de fosforotioato y de 2'-OMe en los nucleótidos 5 y 6, respectivamente, sin importar si las nucleobases en las posiciones 5 y 6 son iguales o diferentes en los gARN primero y segundo. Sin embargo, una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 6 pero no en el nucleótido 7 no es el mismo patrón de modificación en los nucleótidos 6 y 7 que una modificación de 2'-OMe en el nucleótido 7 pero no en el nucleótido 6. De forma similar, un patrón de modificación que coincide al menos en un 75 % del patrón de modificación de un gARN descrito en la presente significa que al menos 75 % de los nucleótidos tienen las mismas modificaciones que las posiciones correspondientes del gARN descrito en la presente. Las posiciones correspondientes pueden determinarse mediante alineación en pares o estructural.

[0041] Una "región conservada" de un sgARN de Cas9 de *S. pyogenes* ("spyCas9" (también denominada "spCas9")) se muestra en la Tabla 2. La primera fila muestra la numeración de los nucleótidos, la segunda fila muestra la secuencia (por ejemplo, SEQ ID NO: 400); y la tercera fila muestra las regiones.

[0042] Como se usa en la presente, una región "acortada" en un gARN es una región en una porción conservada de un gARN que carece de al menos 1 nucleótido en comparación con la región correspondiente en la porción conservada mostrada en la Tabla 2. De forma similar, "acortado" con respecto a un sgARN significa que su región conservada comprende menos nucleótidos que la región conservada de sgARN mostrada en la Tabla 2. En ninguna circunstancia "acortado" implica alguna limitación particular en un proceso o forma de producción del gARN. En algunas formas de realización, un gARN comprende una región de horquilla 1 acortada, en donde (i) la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos; y (A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o (B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o (ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 9-10 nucleótidos, incluso H1-1 y/o H1-12; o (iii) la región de horquilla 1 acortada

carece de 5-10 nucleótidos y una o más de las posiciones N18, H1-12 o N están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 (ver Tabla 2). En algunas formas de realización, un gARN que no es de spyCas9 comprende una región de horquilla 1 acortada que carece de 6-8 nucleótidos, y en donde una o más de las posiciones correspondientes a H1-1, H1-2 o H1-3 en SEQ ID NO: 400 como se determina, por ejemplo, mediante alineación en pares o estructural, está eliminada o sustituida, una o más de las posiciones correspondientes a H1-6 a H1-10 en SEQ ID NO: 400 como se determina, por ejemplo, mediante alineación en pares o estructural, está sustituida. En algunas formas de realización, un gARN que no es de spyCas9 comprende una región de horquilla 1 acortada que carece de 9-10 nucleótidos que incluyen nucleótidos correspondientes a H1-1 y/o H1-12 en SEQ ID NO: 400 como se determina, por ejemplo, mediante alineación en pares o estructural. En algunas formas de realización, un gARN que no es de spyCas9 comprende una región de horquilla 1 acortada que carece de 5-10 nucleótidos y una o más de las posiciones correspondientes a N18, H1-12 o N en SEQ ID NO: 400 como se determina, por ejemplo, mediante alineación en pares o estructural, está sustituida. En algunas formas de realización, un gARN comprende una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos.

[0043] Como se usa en la presente, un "sitio YA" se refiere a un 5'-pirimidin-adenin-3' dinucleótido. Para clarificar, un "sitio YA" en una secuencia original que se altera al modificar una base se sigue considerando un sitio YA (modificado) en la secuencia resultante, sin importar la ausencia de un dinucleótido YA literal. Un "sitio YA de región conservada" está presente en la región conservada de un sgARN. Un "sitio YA de región guía" está presente en la región guía de un sgARN. Un sitio YA no modificado en un sgARN puede ser susceptible de escisión por endonucleasas similares a RNasa-A, por ejemplo, RNasa A. En algunas formas de realización, un gARN comprende alrededor de 10 sitios YA en su región conservada. En algunas formas de realización, un sgARN comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA en su región conservada. Se indican sitios YA de región conservada de ejemplo en la Figura 1B. Los sitios YA de región guía de ejemplo no se muestran en la Figura 1C, ya que la región guía puede ser cualquier secuencia, incluso cualquier cantidad de sitios YA. En algunas formas de realización, un sgARN comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de los sitios YA indicados en la Figura 1C. En algunas formas de realización, un sgARN comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA en las siguientes posiciones o un subconjunto de estas: LS5-LS6; US3-US4; US9-US10; US12-B3; LS7-LS8; LS12-N1; N6-N7; N14-N15; N17-N18; y H2-2 a H2-3. En algunas formas de realización, un sitio YA comprende una sustitución, por ejemplo, en uno o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14 con respecto a SEQ ID NO: 400 (como se determina, por ejemplo, mediante alineación en pares o estructural), en donde el nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina ni una adenina precedida por una pirimidina (de forma tal que la posición sustituida no es una parte del sitio YA). En algunas formas de realización, un sitio YA comprende una modificación, lo que significa que al menos un nucleótido del sitio YA está modificado. En algunas formas de realización, la pirimidina (también denominada posición de pirimidina) del sitio YA comprende una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido inmediatamente en dirección 3' del azúcar de la pirimidina). En algunas formas de realización, la adenina (también denominada posición de adenina) del sitio YA comprende

una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido inmediatamente en dirección 3' del azúcar de la adenina). En algunas formas de realización, la posición de pirimidina y la posición de adenina del sitio YA comprenden modificaciones. En algunas formas de realización, una región guía de gARN o región conservada de gARN descrita en la presente comprende uno o más sitios YA ("sitios YA de región guía" o "sitios YA de región conservada"). En algunas formas de realización, un crARN o un trARN descrito en la presente comprende uno o más sitios YA.

[0044] Como se analizó en la presente, las posiciones de los nucleótidos correspondientes a aquellos descritos con respecto al gARN de spyCas9 puede identificarse en otro gARN con similitud de secuencia y/o estructural mediante alineación en pares o estructural. La alineación estructural es útil cuando las moléculas comparten estructuras similares a pesar de la considerable variación de secuencia. Por ejemplo, spyCas9 y Cas9 de *Staphylococcus aureus* ("SaCas9") tienen secuencias divergentes, pero una alineación estructural importante. Ver, por ejemplo, la Figura 2(F) de Nishimasu *et al.*, *Cell* 162(5): 1113-1126 (2015). La alineación estructural se puede usar para identificar nucleótidos en una saCas9 u otro sgARN que corresponde a posiciones particulares, tales como las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3, las posiciones H1-6 a H1-10, la posición H1-12 o las posiciones N18 o N de la porción conservada de un sgARN de spyCas9 (por ejemplo, SEQ ID NO: 400) (ver la Tabla 2).

[0045] La alineación estructural implica identificar los residuos correspondientes a lo largo de dos (o más) secuencias al (i) modelar la estructura de una primera secuencia con la estructura conocida de la segunda secuencia o (ii) comparar las estructuras de la primera y segunda secuencias donde ambas son conocidas e identificar el residuo en la primera secuencia posicionada más similarmente respecto del residuo de interés en la segunda secuencia. Los residuos correspondientes se identifican en algunos algoritmos en función de la posición dada de minimización de distancia (por ejemplo, posición de nucleobase 1 o el carbono en dirección 1' del anillo de pentosa para polinucleótidos o carbonos alfa para polipéptidos) en las estructuras revestidas (por ejemplo, qué conjunto de posiciones emparejadas proporciona una raíz de la desviación cuadrática media minimizada para la alineación). Cuando se identifican posiciones en un gARN que no es de spyCas9 correspondientes a las posiciones descritas con respecto al gARN de spyCas9, el gARN de spyCas9 puede ser la "segunda" secuencia. Cuando un gARN que no es de spyCas9 de interés no tiene una estructura conocida disponible, pero está relacionado más estrechamente con otro gARN que no es de spyCas9 que tiene una estructura conocida, puede ser más eficaz modelar el gARN que no es de spyCas9 de interés con la estructura conocida del gARN que no es de spyCas9 relacionado estrechamente y luego comparar ese modelo con la estructura del gARN de spyCas9 para identificar el residuo correspondiente deseado en el gARN que no es de spyCas9 de interés. Existe una extensa literatura sobre la modelación estructural y alineación para proteínas; las divulgaciones representativas incluyen US 6859736; US 8738343; y aquellas citadas en Aslam *et al.*, *Electronic Journal of Biotechnology* 20 (2016) 9–13. Para un análisis sobre la modelación de una estructura en función de una estructura o estructuras relacionadas conocidas, ver, por ejemplo, Bordoli *et al.*, *Nature Protocols* 4 (2009) 1–13, y las referencias citadas allí. Ver también la Figura 2(F) de Nishimasu *et al.*, *Cell* 162(5): 1113-1126 (2015) para la alineación de ácidos nucleicos.

[0046] Una "secuencia diana" como se usa en la presente se refiere a una secuencia de ácido nucleico hacia el cual la región guía direcciona una nucleasa para escisión. En algunas formas de realización, una proteína spyCas9 puede ser dirigida por una región guía hacia una secuencia diana mediante los nucleótidos presentes en la región guía. En algunas formas de realización, el sgARN no comprende una región espaciadora.

[0047] Como se utiliza en la presente, el "extremo 5'" se refiere al primer nucleótido del gARN (que incluye un dgARN (por lo general, el extremo 5' del crARN del dgARN), sgARN), en el cual la posición 5' no está unida a otro nucleótido.

[0048] Como se usa en la presente, una "modificación del extremo 5'" se refiere a un gARN que comprende una región guía que tiene modificaciones en uno o más del uno (1) a alrededor de siete (7) nucleótidos en su extremo 5', opcionalmente en donde el primer nucleótido (del extremo 5') del gARN está modificado.

[0049] Como se utiliza en la presente, el "extremo 3'" se refiere al nucleótido del extremo o terminal de un gARN, en el cual la posición 3' no está unida a otro nucleótido. En alguna forma de realización, el extremo 3' está en la cola 3'. En algunas formas de realización, el extremo 3' está en la porción conservada de un gARN.

[0050] Como se usa en la presente, una "modificación del extremo 3'" se refiere a un gARN que tiene modificaciones en uno o más del uno (1) a alrededor de siete (7) nucleótidos en su extremo 3', opcionalmente en donde el último nucleótido (es decir, el nucleótido más en dirección 3') del gARN está modificado. Si hay una cola 3', el 1 a alrededor de 7 nucleótidos pueden estar dentro de la cola 3'. Si no hay una cola 3', el 1 a alrededor de 7 nucleótidos pueden estar dentro de la porción conservada de un sgARN.

[0051] El nucleótido "último", "penúltimo", "antepenúltimo", etc. se refiere al nucleótido más en dirección 3', segundo más en dirección 3', tercero más en dirección 3', etc., respectivamente, en una secuencia dada. Por ejemplo, en la secuencia 5'-AACTG-3', los nucleótidos último, penúltimo y antepenúltimo son G, T y C, respectivamente. La frase "últimos 3 nucleótidos" se refiere a los nucleótidos último, penúltimo y antepenúltimo; más generalmente, "últimos N nucleótidos" se refiere a los nucleótidos desde el último hasta el N a último inclusive. "Tercer nucleótido del extremo 3' del terminal 3'" es equivalente a "antepenúltimo nucleótido". De forma similar, "tercer nucleótido del extremo 5' del terminal 5'" es equivalente a "tercer nucleótido en el terminal 5'".

[0052] Como se usa en la presente, una "modificación del extremo protector" (tal como una modificación del extremo 5' protector o una modificación del extremo 3' protector) se refiere a una modificación de uno o más nucleótidos dentro de los siete nucleótidos del extremo de un sgARN que reduce la degradación del sgARN, tal como degradación exonucleolítica. En algunas formas de realización, una modificación del extremo protector comprende modificaciones de al menos dos o al menos tres nucleótidos dentro de los siete nucleótidos del extremo del sgARN. En algunas formas de realización, las modificaciones comprenden enlaces de fosforotioato, modificaciones 2' tal como 2'-OMe o 2'-fluoro, 2'-H (ADN), ENA, UNA o una combinación de estos. En algunas formas de realización, las modificaciones comprenden enlaces de fosforotioato y modificaciones de 2'-OMe. En algunas formas de realización, al menos tres nucleótidos terminales están modificados, por ejemplo, con enlaces de fosforotioato o con una combinación de enlaces de fosforotioato y modificaciones de 2'-OMe. Están abarcadas las modificaciones conocidas por las personas

del oficio de nivel medio para reducir la degradación exonucleolítica.

[0053] En algunas formas de realización, una "cola 3'" que comprende entre 1 y alrededor de 20 nucleótidos está después de la porción conservada de un sgARN en su extremo 3'.

[0054] Como se usa en la presente, un "agente de fijación a ADN guiado por ARN" significa un polipéptido o complejo de polipéptidos que tiene actividad de fijación a ARN y ADN, o una subunidad de fijación a ADN de tal complejo, en donde la actividad de fijación a ADN es específica de la secuencia y depende de la secuencia del ARN. Los agentes de fijación a ADN guiados por ARN de ejemplo incluyen escindasas/nickasas Cas y formas inactivadas de estas ("agentes de fijación a ADN de dCas"). Como se usa en la presente, "nucleasa Cas", también denominada "proteína Cas", abarca escindasas Cas, nickasas Cas y agentes de fijación a ADN de dCas. Las escindasas/nickasas Cas y agentes de fijación a ADN de dCas incluyen un complejo 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. Como se usa en la presente, una "nucleasa Cas de clase 2" es un polipéptido monocatenario con actividad de fijación a ADN guiada por ARN, tal como una nucleasa Cas9 o una nucleasa Cpf1. Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen escindasas Cas de clase 2 y nickasas Cas de clase 2 (por ejemplo, variantes de H840A, D10A o N863A), que tienen además actividad de escindasa o nickasa de ADN guiada por ARN, y agentes de fijación a ADN de dCas de clase 2, en los que la actividad de escindasa/nickasa está inactivada. Las nucleasas Cas de clase 2 incluyen, por ejemplo, las proteínas 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 eSPCas9(1.1) (por ejemplo, variantes K848A, K1003A, R1060A) y modificaciones 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 por referencia en su totalidad. Ver, por ejemplo, Zetsche, Tablas S1 y S3. "Cas9" abarca Spy Cas9, las variantes de Cas9 enumeradas en la presente y equivalentes de esta. Ver, por ejemplo, Makarova *et al.*, *Nat Rev Microbiol*, 13(11): 722-36 (2015); Shmakov *et al.*, *Molecular Cell*, 60:385-397 (2015).

[0055] Como se usa en la presente, 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 X% o más de las posiciones de la segunda secuencia en su totalidad coinciden con la primera secuencia. Por ejemplo, la secuencia AAGA comprende una secuencia con 100 % de identidad con la secuencia AAG ya que la alineación proporcionaría 100 % de identidad puesto que hay coincidencias en 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 tales como uridinas modificadas no contribuyen a diferencias en la identidad o complementariedad entre los polinucleótidos siempre que los nucleótidos pertinentes (tales como timidina, uridina o uridina modificada) tengan el mismo complemento (por ejemplo, adenosina para todas de timidina, uridina o uridina modificada; otro ejemplo es citosina y 5-metilcitosina, que tienen guanosina o guanosina modificada como un complemento). Por lo tanto, por ejemplo, la secuencia 5'-AXG donde X es cualquier uridina modificada, tal como pseudouridina, N1-metil pseudouridina o 5-metoxiuridina, se considera

100 % idéntica a AUG en que ambas son perfectamente complementarias a la misma secuencia (5'-CAU). Los algoritmos de alineación de ejemplo son los algoritmos Smith-Waterman y Needleman-Wunsch, que se conocen en la técnica. Una persona del oficio de nivel medio entenderá cuál opción de algoritmo y configuraciones de parámetros son adecuados para alinear un par de secuencias determinadas; para secuencias de longitud generalmente similar e identidad prevista >50 % para aminoácidos o >75 % para nucleótidos, por lo general, es adecuado el algoritmo Needleman-Wunsch con configuraciones predeterminadas de la interfaz del algoritmo Needleman-Wunsch proporcionado por EBI en el servidor www.ebi.ac.uk web.

[0056] "mARN" se usa en la presente para referirse a un polinucleótido que es ARN o ARN modificado y comprende un marco de lectura abierto que se puede traducir en un polipéptido (es decir, puede servir como un sustrato para la traducción mediante un ribosoma y tARN acilados con amino). 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 formas de realización, los azúcares de una cadena principal de fosfato-azúcar de ácido nucleico consisten esencialmente en residuos de ribosa, residuos de 2'-metoxi ribosa o una combinación de estos. En general, los mARN no contienen una cantidad sustancial de residuos de timidina (por ejemplo, 0 residuos o menos de 30, 20, 10, 5, 4, 3 o 2 residuos de timidina; o menos de 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,2 % o 0,1 % de contenido de timidina). Un mARN puede contener uridinas modificadas en algunas o todas sus posiciones de uridina.

[0057] Como se usa en la presente, el "contenido de uridina mínimo" de un ORF dado es el contenido de uridina de un ORF que (a) usa un codón de uridina mínimo en cada posición y (b) codifica la misma secuencia de aminoácidos que el ORF dado. Los codones de uridina mínimos para un aminoácido dado son los codones con menos uridinas (por lo general, 0 o 1, excepto un codón para fenilalanina, donde el codón de uridina mínimo tiene 2 uridinas). Los residuos de uridina modificados se consideran equivalentes a uridinas con el propósito de evaluar el contenido de uridina mínimo.

[0058] Como se usa en la presente, el "contenido de dinucleótido de uridina mínimo" de un ORF dado es el contenido de dinucleótido de uridina (UU) más bajo posible de un ORF que (a) usa un codón de uridina mínimo (como se analizó anteriormente) en cada posición y (b) codifica la misma secuencia de aminoácidos que el ORF dado. El contenido de dinucleótido de uridina (UU) se puede expresar en términos absolutos como la enumeración de dinucleótidos UU en un ORF o en una tasa del porcentaje de posiciones ocupadas por las uridinas de dinucleótidos de uridina (por ejemplo, AUUAU tendría un contenido de dinucleótido de uridina de 40 % porque 2 de las 5 posiciones están ocupadas por las uridinas de un dinucleótido de uridina). Los residuos de uridina modificados se consideran equivalentes a uridinas con el propósito de evaluar el contenido de dinucleótido de uridina mínimo.

[0059] Como se usa en la presente, el "contenido de adenina mínimo" de un marco de lectura abierto (ORF) dado es el contenido de adenina de un ORF que (a) usa un codón de adenina mínimo en cada posición y (b) codifica la misma secuencia de aminoácidos que el ORF dado. Los codones de adenina mínimos para un aminoácido dado son los codones con menos adeninas (por lo general, 0 o 1, excepto un codón para lisina y asparagina,

donde el codón de adenina mínimo tiene 2 adeninas). Los residuos de adenina modificados se consideran equivalentes a adeninas con el propósito de evaluar el contenido de adenina mínimo.

[0060] Como se usa en la presente, el "contenido de dinucleótido de adenina mínimo" de un marco de lectura abierto (ORF) dado es el contenido de dinucleótido de adenina (AA) más bajo posible de un ORF que (a) usa un codón de adenina mínimo (como se analizó anteriormente) en cada posición y (b) codifica la misma secuencia de aminoácidos que el ORF dado. El contenido de dinucleótido de adenina (AA) se puede expresar en términos absolutos como la enumeración de dinucleótidos AA en un ORF o en una tasa del porcentaje de posiciones ocupadas por las adeninas de dinucleótidos de adenina (por ejemplo, UAAUA tendría un contenido de dinucleótido de adenina de 40 % porque 2 de las 5 posiciones están ocupadas por las adeninas de un dinucleótido de adenina). Los residuos de adenina modificados se consideran equivalentes a adeninas con el propósito de evaluar el contenido de dinucleótido de adenina mínimo.

[0061] Como se usa en la presente, un "sujeto" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas formas de realización, "sujeto" se refiere a humanos. En algunas formas de realización, "sujeto" se refiere a animales no humanos. En algunas formas de realización, "sujeto" se refiere a primates. En algunas formas de realización, los sujetos incluyen, entre otros, mamíferos, pájaros, reptiles, anfibios, peces, insectos y/o gusanos. En ciertas formas de realización, el sujeto no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un bovino, un primate y/o un cerdo). En algunas formas de realización, un sujeto puede ser un animal transgénico, un animal diseñado por ingeniería genética y/o un clon. En ciertas formas de realización de la presente invención, el sujeto es un adulto, un adolescente o un bebé. En algunas formas de realización, los términos "individuo" o "paciente" se usan y pretenden ser intercambiables con "sujeto".

Tipos de modificaciones descritas en la presente

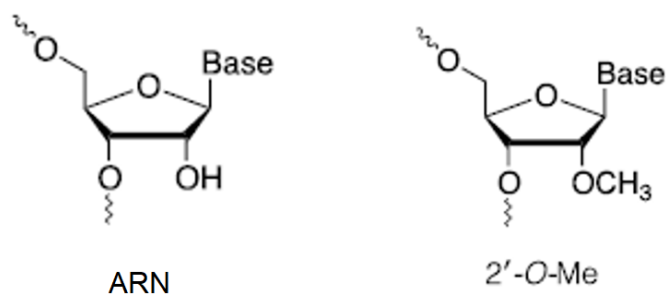
[0062] Se divulgan en la presente ARN guía (por ejemplo, sgARN, dgARN y crARN) que comprenden modificaciones en varias posiciones. En algunas formas de realización, una posición de un gARN que comprende una modificación se modifica con uno o más cualesquiera de los siguientes tipos de modificaciones.

Modificaciones de 2'-O-metilo

[0063] Se cree que los azúcares modificados controlan el plegamiento de los anillos de azúcar de nucleótido, una propiedad física que influye en la afinidad de fijación de los oligonucleótidos para cadenas complementarias, formación de dúplex e interacción con nucleasas. Las sustituciones en los anillos de azúcar, por lo tanto, pueden alterar la conformación y plegamiento de estos azúcares. Por ejemplo, las modificaciones de 2'-O-metilo (2'-OMe) pueden aumentar la afinidad de fijación y estabilidad de nucleasa de los oligonucleótidos, aunque como se muestra en los Ejemplos, el efecto de cualquier modificación en una posición dada en un oligonucleótido debe determinarse de forma empírica.

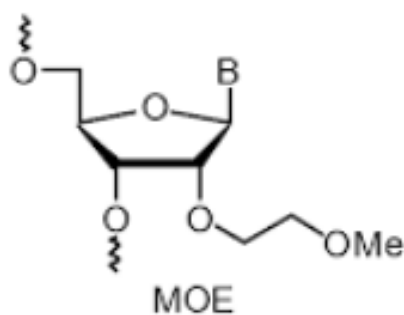
[0064] Se pueden usar los términos "mA", "mC", mU" o "mG" para indicar un nucleótido que se ha modificado con 2'-O-Me.

[0065] Un ribonucleótido y un ribonucleótido modificado con 2'-O-metilo se pueden representar de la siguiente manera:



Modificaciones de 2'-O-(2-metoxietilo)

[0066] En algunas formas de realización, la modificación puede ser 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe). Un ribonucleótido modificado con 2'-O-moe se puede representar de la siguiente manera:



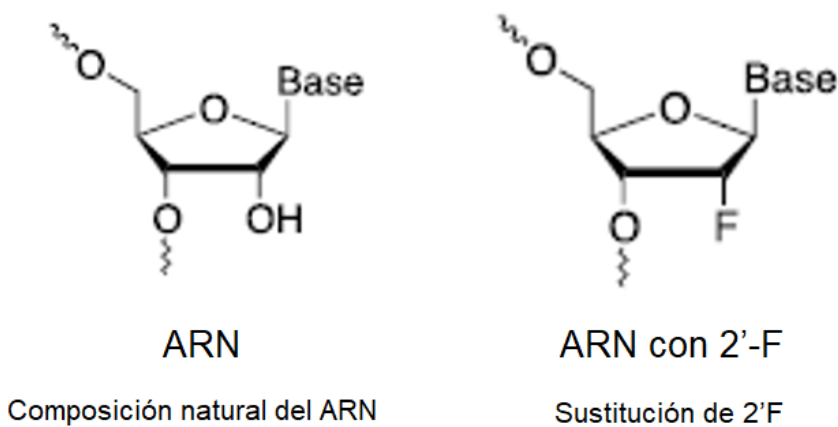
[0067] Se pueden usar los términos "moeA", "moeC", moeU" o "moeG" para indicar un nucleótido que se ha modificado con 2'-O-moe.

Modificaciones de 2'-fluoro

[0068] Otra modificación química que influye, según lo demostrado, sobre los anillos de azúcar de nucleótido es la sustitución de halógeno. Por ejemplo, la sustitución de 2'-fluoro (2'-F) en los anillos de azúcar de nucleótido puede aumentar la afinidad de fijación a oligonucleótido y la estabilidad de nucleasa.

[0069] En esta solicitud, se pueden usar los términos "fA", "fC", "fU" o "fG" para indicar un nucleótido que se ha sustituido con 2'-F.

[0070] Un ribonucleótido con una sustitución de 2'-F y sin ella se puede representar de la siguiente manera:



Modificaciones de fosforotioato

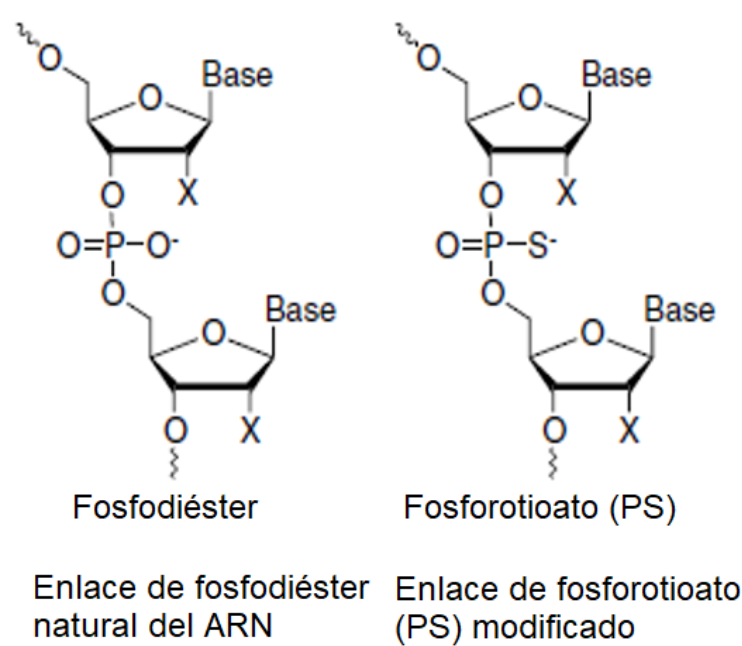
[0071] Un enlace de fosforotioato (PS) se refiere a un enlace en el que un azufre está

sustituido por un oxígeno de fosfato no puente en un enlace de fosfodiéster, por ejemplo, entre nucleótidos. Cuando se usan fosforotioatos para generar oligonucleótidos, los oligonucleótidos modificados también pueden denominarse S-oligos.

[0072] Se puede usar un "*" para indicar una modificación de PS. En esta solicitud, se pueden usar los términos A*, C*, U* o G* para indicar un nucleótido que está unido al nucleótido siguiente (por ejemplo, 3') con un enlace de PS. A lo largo de esta solicitud, las modificaciones de PS están agrupadas con el nucleótido cuyo carbono 3' está unido al fosforotioato; de forma que indica que una modificación de PS está en la posición 1, lo que significa que el fosforotioato está unido al carbono 3' del nucleótido 1 y el carbono 5' del nucleótido 2. Por lo tanto, donde se indica un sitio YA como "modificado con PS" o similar, el enlace de PS es entre Y y A o entre A y el siguiente nucleótido.

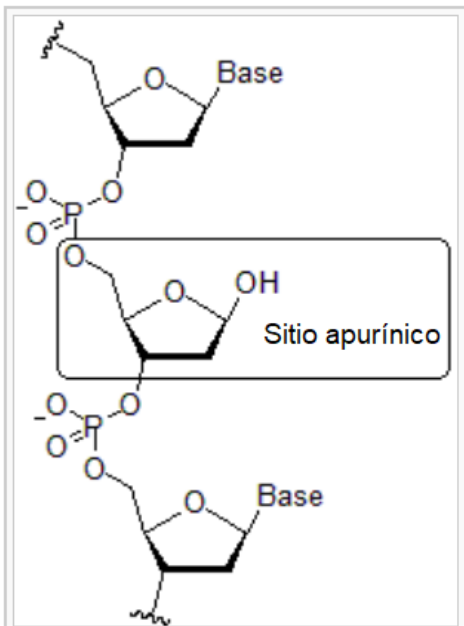
[0073] En esta solicitud, se pueden usar los términos "mA*", "mC*", "mU*" o "mG*" para indicar un nucleótido que se ha sustituido con 2'-O-Me y que está unido al nucleótido siguiente (por ejemplo, 3') con un enlace de PS, que a veces puede denominarse "unión de PS". De forma similar, se pueden usar los términos "fA*", "fC*", "fU*" o "fG*" para indicar un nucleótido que se ha sustituido con 2'-F y que está unido al nucleótido siguiente (por ejemplo, 3') con un enlace de PS. Los equivalentes de un enlace de PS están abarcados por las formas de realización descritas en la presente.

[0074] El diagrama a continuación muestra la sustitución de S- por un oxígeno de fosfato no puente, que genera un enlace de PS en lugar de un enlace de fosfodiéster:

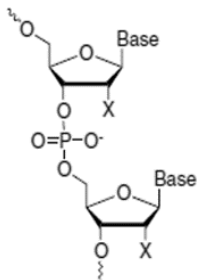


Modificaciones abásico invertidas

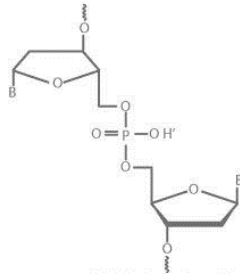
[0075] Los nucleótidos abásicos se refieren a aquellos que carecen de bases nitrogenadas. La Figura a continuación ilustra un oligonucleótido con un sitio abásico (en este caso, mostrado como apurínico; un sitio abásico también podría ser un sitio apirimidínico, en donde la descripción del sitio abásico es generalmente en referencia al apareamiento de bases de Watson-Crick, por ejemplo, un sitio apurínico se refiere a un sitio que carece de una base nitrogenada y normalmente se aparearía con una base que tenga un sitio pirimidínico) que carece de una base, en donde la base se puede sustituir con otra porción en la posición 1' del anillo de furano (por ejemplo, un grupo hidroxilo, como se muestra a continuación, para formar un sitio de ribosa o desoxirribosa, como se muestra a continuación, o un hidrógeno):



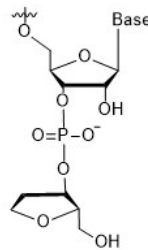
[0076] Las bases invertidas se refieren a aquellas con enlaces que están invertidos con respecto al enlace 5' a 3' normal (es decir, ya sea un enlace 5' a 5' o un enlace 3' a 3'). Por ejemplo:



Enlace de oligonucleótidos normal



5'-enlace de oligonucleótidos invertido



de 3'-enlace invertido con sitio abásico invertido 3' sustituido con H

[0077] Un nucleótido abásico puede unirse con un enlace invertido. Por ejemplo, un nucleótido abásico puede unirse al nucleótido del terminal 5' mediante un enlace 5' a 5', o un nucleótido abásico puede unirse al nucleótido del terminal 3' mediante un enlace 3' a 3'. Un nucleótido abásico invertido en el nucleótido del terminal 5' o 3' también puede denominarse terminación de extremo abásico invertido. En esta solicitud, los términos "invd" indican un enlace de nucleótido abásico invertido.

Desoxirribonucleótidos

[0078] Un desoxirribonucleótido (en el cual el azúcar comprende una posición 2'-deoxi) se considera una modificación en el contexto de un gARN, ya que el nucleótido está modificado en relación con el ARN estándar mediante la sustitución de un protón por un hidroxilo en la posición 2'. A menos que se indique lo contrario, una modificación de desoxirribonucleótido en una posición que es U en un ARN no modificado también puede comprender el reemplazo de una nucleobase U con una T.

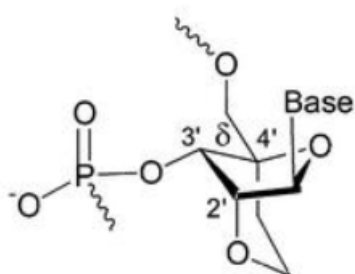
Análogo de ribosa bicíclico

[0079] Los análogos de ribosa bicíclicos de ejemplo incluyen ácido nucleico bloqueado (LNA), ENA, ácido nucleico en puente (BNA) u otras modificaciones similares al LNA. En

algunos casos, un análogo de ribosa bicíclico tiene las posiciones 2' y 4' conectadas mediante un ligador. El ligador puede ser de la fórmula $-X-(CH_2)_n-$ en donde n es 1 o 2; X es O, NR o S; y R es H o C_{1-3} alquilo, por ejemplo, metilo. Los ejemplos de análogos de ribosa bicíclicos incluyen LNA que comprenden una estructura bicíclica 2'-O-CH₂-4' (oxi-LNA) (ver WO 98/39352 y WO 99/14226); 2'-NH-CH₂-4' o 2'-N(CH₃)-CH₂-4' (amino-LNA) (Singh *et al.*, *J. Org. Chem.* 63:10035-10039 (1998); Singh *et al.*, *J. Org. Chem.* 63:6078-6079 (1998)); y 2'-S-CH₂-4' (tio-LNA) (Singh *et al.*, *J. Org. Chem.* 63:6078-6079 (1998); Kumar *et al.*, *Biorg. MED Chem. Lett.* 8:2219-2222 (1998)).

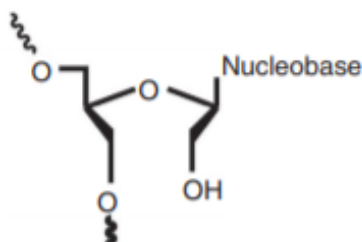
ENA

[0080] Una modificación de ENA se refiere a un nucleótido que comprende una modificación de 2'-O,4'-C-etileno. Una estructura de ejemplo de un nucleótido de ENA se muestra a continuación, en donde las líneas onduladas indican conexiones a los nucleótidos adyacentes (o posiciones terminales, según sea el caso, con el entendimiento de que, si el nucleótido del terminal 3' es un nucleótido de ENA, la posición 3' puede comprender un hidroxilo en lugar de un fosfato). Para un mayor análisis de nucleótidos de ENA, ver, por ejemplo, Koizumi *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 31: 3267–3273 (2003).



UNA

[0081] Una modificación de UNA o ácido nucleico desbloqueada se refiere a un nucleótido que comprende una modificación de 2',3'-seco-ARN, en la que los carbonos 2' y 3' no están unidos directamente entre sí. Una estructura de ejemplo de un nucleótido de UNA se muestra a continuación, en donde las líneas onduladas indican conexiones a los fosfatos adyacentes o modificaciones que reemplazan fosfatos (o posiciones terminales, según sea el caso). Para un mayor análisis de nucleótidos de UNA, ver, por ejemplo, Snead *et al.*, *Molecular Therapy* 2: e103, doi:10.1038/mtna.2013.36 (2013).



Modificaciones de bases

[0082] Una modificación de base es cualquier modificación que altera la estructura de una nucleobase o su enlace con la cadena principal, lo que incluye isomerización (como en la pseudouridina). En algunas formas de realización, una modificación de base incluye inosina. En algunas formas de realización, una modificación comprende una modificación de base que disminuye la actividad de endonucleasa de ARN, por ejemplo, al interferir con el reconocimiento de un sitio de escisión mediante una RNasa y/o al estabilizar una

estructura de ARN (por ejemplo, estructura secundaria) que disminuye la accesibilidad de un sitio de escisión a una RNasa. Las modificaciones de base de ejemplo que pueden estabilizar las estructuras de ARN son la pseudouridina y la 5-metilcitosina. Ver Peacock *et al.*, *J Org Chem.* 76: 7295–7300 (2011). En algunas formas de realización, una modificación de base puede aumentar o disminuir la temperatura de fusión (T_m) de un ácido nucleico, por ejemplo, al aumentar la unión a hidrógeno en un apareamiento de bases de Watson-Crick, formar un par de bases no canónico o crear un par de bases con error de apareamiento.

[0083] Las modificaciones anteriores y sus equivalentes se incluyen dentro del alcance de las formas de realización descritas en la presente.

Modificaciones YA

[0084] Una modificación en un sitio YA (también denominada en la presente "modificación YA") puede ser una modificación del enlace internucleósido, una modificación de la base (pirimidina o adenina), por ejemplo, mediante sustitución o modificación química, o de otra manera, y/o una modificación del azúcar (por ejemplo, en la posición 2', tal como 2'-O-alquilo, 2'-F, 2'-moe, 2'-F arabinosa, 2'-H (desoxirribosa), y similares). En algunas formas de realización, una "modificación YA" es cualquier modificación que altera la estructura del motivo de dinucleótido para reducir la actividad de endonucleasa de ARN, por ejemplo, al interferir con el reconocimiento o la escisión de un sitio YA por parte de una RNasa y/o al estabilizar una estructura de ARN (por ejemplo, estructura secundaria) que disminuye la accesibilidad de un sitio de escisión a una RNasa. Ver Peacock *et al.*, *J Org Chem.* 76: 7295–7300 (2011); Behlke, *Oligonucleotides* 18:305-320 (2008); Ku *et al.*, *Adv. Drug Delivery Reviews* 104: 16-28 (2016); Ghidini *et al.*, *Chem. Commun.*, 2013, 49, 9036. Peacock *et al.*, Behlke, Ku y Ghidini proporcionan modificaciones de ejemplo adecuadas como modificaciones YA. Están abarcadas las modificaciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio para reducir la degradación endonucleolítica. Las modificaciones de ribosa 2' de ejemplo que afectan el grupo hidroxilo 2' implicado en la escisión de RNasa son 2'-H y 2'-O-alquilo, incluso 2'-O-Me. Las modificaciones tales como análogos de ribosa bicíclicos, UNA y enlaces internucleósidos modificados de los residuos en el sitio YA pueden ser modificaciones YA. Las modificaciones de base de ejemplo que pueden estabilizar las estructuras de ARN son la pseudouridina y la 5-metilcitosina. En algunas formas de realización, al menos un nucleótido del sitio YA está modificado. En algunas formas de realización, la pirimidina (también denominada "posición de pirimidina") del sitio YA comprende una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido inmediatamente en dirección 3' del azúcar de la pirimidina, una modificación de la base de pirimidina y una modificación de la ribosa, por ejemplo, en su posición 2'). En algunas formas de realización, la adenina (también denominada "posición de adenina") del sitio YA comprende una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido inmediatamente en dirección 3' del azúcar de la pirimidina, una modificación de la base de pirimidina y una modificación de la ribosa, por ejemplo, en su posición 2'). En algunas formas de realización, la pirimidina y la adenina del sitio YA comprenden modificaciones. En algunas formas de realización, la modificación YA reduce la actividad de endonucleasa de ARN.

[0085] Las modificaciones anteriores y sus equivalentes se incluyen dentro del alcance

de las formas de realización descritas en la presente.

ARN guía (gARN) que comprenden regiones acortadas y/o sustituciones

[0086] En algunas formas de realización, un gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) proporcionado en la presente comprende una porción conservada que comprende una región de horquilla, en donde la región de horquilla carece de 6-8 nucleótidos, 9-10 nucleótidos o 5-10 nucleótidos. En algunas formas de realización, el gARN es de Cas9 de *S. pyogenes* ("spyCas9") o un equivalente de spyCas9. En algunas formas de realización, el gARN no es de Cas9 de *S. pyogenes* ("no spyCas9"). En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos, 9-10 nucleótidos o 5-10 nucleótidos son consecutivos.

[0087] En algunas formas de realización, las regiones de horquilla carecen de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos. En algunas formas de realización, la porción de horquilla 1 carece de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos. En algunas formas de realización, la porción de horquilla 2 carece de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos. En algunas formas de realización, las regiones de horquilla carecen de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos consecutivos. En algunas formas de realización, la porción de horquilla 1 carece de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos consecutivos. En algunas formas de realización, la porción de horquilla 2 carece de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 nucleótidos consecutivos. En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos que faltan, 9-10 nucleótidos que faltan o 5-10 nucleótidos que faltan están dentro de la horquilla 1. En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos que faltan, 9-10 nucleótidos que faltan o 5-10 nucleótidos que faltan están dentro de la horquilla 2. En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos que faltan, 9-10 nucleótidos que faltan o 5-10 nucleótidos que faltan están dentro de la horquilla 1 y horquilla 2. En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos que faltan, 9-10 nucleótidos que faltan o 5-10 nucleótidos que faltan son consecutivos e incluyen la "N" entre la horquilla 1 y horquilla 2. En algunas formas de realización, los 5-10 o 6-10 nucleótidos que faltan incluyen la "N" entre la horquilla 1 y horquilla 2. En algunas formas de realización, los 5-10 o 6-10 nucleótidos que faltan son consecutivos y alcanzan al menos una porción de la horquilla 1. En algunas formas de realización, los 5-10 o 6-10 nucleótidos que faltan son consecutivos y alcanzan al menos una porción de la horquilla 2. En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos que faltan, 9-10 nucleótidos que faltan o 5-10 nucleótidos que faltan son consecutivos y alcanzan al menos una porción de la horquilla 1 y una porción de la horquilla 2. En algunas formas de realización, los 6-8 nucleótidos que faltan, 9-10 nucleótidos que faltan o 5-10 nucleótidos que faltan son consecutivos y alcanzan al menos una porción de la horquilla 1 y la "N" entre la horquilla 1 y la horquilla 2. En algunas formas de realización, los 5-10 nucleótidos que faltan comprenden o consisten en los nucleótidos 54-58, 54-61 o 53-60 de SEQ ID NO: 400.

[0088] En algunas formas de realización, un gARN comprende una región de horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada, en donde al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10 y/o H1-4 y H1-9. "Nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick" incluye 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 los pares que incluyen versiones modificadas de cualquiera de los nucleótidos anteriores que tienen la misma preferencia de apareamiento de bases. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 carece de uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8. En algunas formas de realización, 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 y/o H1-4 y H1-9. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 carece de 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1. En cualquiera de las formas de realización anteriores, los nucleótidos faltantes pueden ser tales que el uno o más pares de nucleótidos sustituidos con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick (H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, y/o H1-4 y H1-9) forman un par de bases en el gARN.

[0089] En algunas formas de realización, 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 1C o descritas en otra parte de la presente, que puede combinarse con cualquiera de las regiones de horquilla 1 acortadas o sustituidas descritas en la presente, lo que incluye, entre otras, las combinaciones indicadas en las formas de realización numeradas anteriores y representadas en las secuencias de la Tabla 1A.

Tabla 1C. Combinaciones de ejemplo de regiones de horquilla 1 y regiones de tallo superior

Región de horquilla 1	Puede combinarse con cualquiera de las siguientes regiones de tallo superior:
región de horquilla 1 acortada que carece de 6-8 nucleótidos y en donde una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada que carece de 6-8 nucleótidos y en donde una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas;

	US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada que carece de 9-10 nucleótidos que incluyen H1-1 y/o H1-12	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada que carece de 5-10 nucleótidos y en donde una o más de las posiciones N18, H1-12 o N están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, y/o H1-4 y H1-9	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas

al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece de uno o dos cualesquiera de H1-5 a H1-8	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, y/o H1-4 y H1-9, y 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 y/o H1-4 y H1-9	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
al menos uno de los siguientes pares de nucleótidos está sustituido en la horquilla 1 sustituida y opcionalmente acortada con nucleótidos de apareamiento de Watson-Crick: H1-1 y H1-12, H1-2 y H1-11, H1-3 y H1-10, y/o H1-4 y H1-9, y la región de horquilla 1 carece de 1-8 nucleótidos de la región de horquilla 1	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-2 a H1-4 o H1-2 a H1-5 están eliminadas, y H1-9 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o

	Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-2 a H1-4 o H1-2 a H1-5 están eliminadas, y H1-8 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-1, H1-3 a H1-8, y H1-12 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-2 a H1-8 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos;

	o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-3 a H1-9 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-7 y H1-8 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-6 y H1-7 están sustituidas con una C y una U, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o

	US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-1 y H1-12 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 2 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 3 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o

	US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 4 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 5 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 6 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 7 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos;

	o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 8 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 9 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
región de horquilla 1 acortada con una longitud de 10 nucleótidos	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o

	Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-1 y H1-12 están sustituidas (opcionalmente con una C y una G, respectivamente), y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-1 a H1-8 y H1-11 a H1-12 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
N18 está sustituida con una C y H1-4 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o

	US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-12 está sustituida con una C, la posición N está sustituida con una A y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
la posición H1-12 está sustituida con una A, la posición N está sustituida con una A y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 eliminadas; H1-7 y H1-8 opcionalmente sustituidas	Región de tallo superior que carece de 1 nucleótido; o Región de tallo superior que carece de 2 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 3 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 4 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 5 nucleótidos; o Región de tallo superior que carece de 6 nucleótidos; o US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas;

	US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-6 a H1-10 eliminadas; H1-12 y N opcionalmente sustituidas	US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas
H1-6 a H1-10 eliminadas; N18 sustituida	US3, US4, US9, US10 eliminadas; o US8 eliminada; o US4 y US9 eliminadas; US5 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US8 eliminada y US3, US4, US9, US10 sustituidas; o US4 y US9 eliminadas y US3 y US10 sustituidas; US3, US4, US8, US9, US10 eliminadas; o US3, US4, US5, US9, US10 eliminadas

[0090] En la Tabla 1C, cuando US3, US4, US9 y US10 están sustituidas, pueden estar sustituidas con pares de bases G-C o C-G (donde US3 se empareja con US10 y US4 se empareja con US9), por ejemplo, US3, US4, US9 y US10 pueden estar sustituidas con una G, C, G y C, respectivamente. De manera similar, cuando US3 y US10 están sustituidas, pueden estar sustituidas con un par de bases G-C o C-G (donde US3 se empareja con US10), por ejemplo, US3 y US10 pueden estar sustituidas con una G y C, respectivamente, o una C y G, respectivamente.

[0091] En algunas formas de realización, el gARN descrito en la presente comprende además una región de nexa, en donde la región de nexa carece de al menos un nucleótido. En algunas formas de realización, el gARN carece de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos en la región de nexa. En algunas formas de realización, el gARN carece de al menos 1-2, 1-3, 1-4 nucleótidos, 1-5 nucleótidos, 1-6 nucleótidos, 1-10 nucleótidos o 1-15 nucleótidos en la región de nexa. En algunas formas de realización, el gARN carece de cada nucleótido en la región de nexa.

[0092] En algunas formas de realización, el gARN comprende además una región guía. En algunas formas de realización, la región guía comprende los primeros 1-10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 nucleótidos en el extremo 5' del gARN. En algunas formas de realización, la región guía comprende 20 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región guía comprende 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más nucleótidos. En algunas formas de realización, la región guía comprende 17 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región guía comprende 18 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región guía comprende 19 nucleótidos.

[0093] En algunas formas de realización, la selección de la región guía se determina en función de las secuencias diana dentro del gen de interés para edición. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el gARN comprende una región guía que es complementaria a las secuencias diana de un gen de interés.

[0094] En algunas formas de realización, la secuencia diana en el gen de interés puede ser complementaria a la región guía del gARN. En algunas formas de realización, el grado de complementariedad o identidad entre una región guía de un gARN y su secuencia diana correspondiente en el gen de interés puede ser de alrededor de 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. En algunas formas de realización, la región guía de un gARN y la región diana de un gen de interés pueden ser 100 % complementarias o idénticas. En otras formas de realización, la región guía de un gARN y la región diana de un gen de interés pueden contener al menos un error de apareamiento. Por ejemplo, la región guía de un gARN y la secuencia diana de un gen de interés pueden contener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 errores de apareamiento, donde la longitud total de la secuencia diana es de al menos alrededor de 17, 18, 19, 20 o más pares de bases. En algunas formas de realización, la región guía de un gARN y la región diana de un gen de interés pueden contener 1-6 errores de apareamiento donde la secuencia guía comprende al menos alrededor de 17, 18, 19, 20 o más nucleótidos. En algunas formas de realización, la región guía de un gARN y la región diana de un gen de interés pueden contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 errores de apareamiento donde la secuencia guía comprende alrededor de 20 nucleótidos. El terminal 5' puede comprender nucleótidos que no se consideran regiones guía (es decir, no dirigen una proteína Cas9 a un ácido nucleico diana).

[0095] En algunas formas de realización, un gARN comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada de un gARN que comprende una región de horquilla 1 acortada, en donde

(i) la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos; y (A) una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400 y/o (B) una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400; o

(ii) la región de horquilla 1 acortada carece de 9-10 nucleótidos que incluyen H1-1 y/o H1-12; o

(iii) la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos y una o más de las posiciones N18, H1-12 o N están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400. N18 y N se refieren a los nucleótidos que se ubican inmediatamente en dirección 5' y 3' de la horquilla 1, respectivamente, en la Tabla 2.

[0096] En algunas formas de realización, un gARN comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada del gARN comprende una región de tallo superior acortada, en donde la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos.

[0097] En algunas formas de realización, un gARN comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada del gARN comprende una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14. El nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina, ni una adenina precedida por una pirimidina.

[0098] En algunas formas de realización, un gARN comprende una modificación del extremo 5' o una modificación del extremo 3' y una porción conservada del gARN comprende uno o más de los anteriores (a), (b) y (c).

[0099] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende además una o más eliminaciones o sustituciones en una región de nexo, una región de tallo inferior o una región de protuberancia.

[00100] En algunas formas de realización, un gARN comprende una o más de las siguientes eliminaciones en la región de horquilla 1 (H1-H12).

Región de horquilla 1 acortada

[00101] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende (a) una región de horquilla 1 acortada que carece de 6-8 nucleótidos. En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende (a) una región de horquilla 1 acortada que carece de 6-8 nucleótidos y una o más eliminaciones o sustituciones en una región de horquilla acortada. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 carece de 6-8 nucleótidos, y una o más de las posiciones H1-1, H1-2 o H1-3 están eliminadas o sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400. En algunas formas de realización, la posición H1-1 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-1 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-2 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-2 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-3 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-3 está sustituida.

[00102] En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada carece de 6-8 nucleótidos y en donde una o más de las posiciones H1-6 a H1-10 están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400. En algunas formas de realización, la posición H1-6 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-7 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-8 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-9 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-10 está sustituida.

[00103] En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 4 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 5 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 6 nucleótidos. En formas de realización adicionales, los 4, 5 o 6 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada incluyen 2 sustituciones o menos. En formas de realización adicionales, los 4, 5 o 6 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada incluyen 1 sustitución o menos. En formas de realización adicionales, los 4, 5 o 6 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada no están sustituidos.

[00104] En algunas formas de realización, la posición H1-1 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-1 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-2 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-2 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-3 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-3 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-4 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-4 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-5 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-5 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-6 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-6 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-7 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-7 está sustituida. En algunas formas de realización,

En algunas formas de realización, las posiciones H1-5 a H1-7 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-5 a H1-8 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-5 a H1-9 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-5 a H1-10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-5 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-5 a H1-12 están eliminadas.

[00110] En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 a H1-7 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 a H1-8 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 a H1-9 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 a H1-10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 a H1-12 están eliminadas.

[00111] En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 a H1-8 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 a H1-9 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 a H1-10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 a H1-12 están eliminadas.

[00112] En algunas formas de realización, las posiciones H1-8 a H1-9 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-8 a H1-10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-8 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-8 a H1-12 están eliminadas.

[00113] En algunas formas de realización, las posiciones H1-9 a H1-10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-9 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-9 a H1-12 están eliminadas.

[00114] En algunas formas de realización, las posiciones H1-10 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-10 a H1-12 están eliminadas.

[00115] En algunas formas de realización, las posiciones H1-11 a H1-12 están eliminadas.

[00116] En algunas formas de realización, las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AGAAAU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00117] En algunas formas de realización, las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-9 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, cada posición de la región de tallo superior está modificada. En algunas formas de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 posiciones de la región de tallo superior están modificadas. En algunas formas de realización, todas menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 posiciones de la región de tallo superior están modificadas. En algunas formas de realización, al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de las posiciones de la región de tallo superior están modificadas. Opcionalmente, en cualquiera de las formas de realización anteriores, cada posición modificada de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AAAAAU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia

de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00118] En algunas formas de realización, las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, cada posición de la región de tallo superior está modificada. Opcionalmente, cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AAAU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00119] En algunas formas de realización, las posiciones H1-1, H1-3 a H1-8 y H1-12 están eliminadas. En formas de realización adicionales, cada posición de la región de tallo superior está modificada. Opcionalmente, cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia CAAG; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00120] En algunas formas de realización, las posiciones H1-2 a H1-8 están eliminadas. En formas de realización adicionales, cada posición de la región de tallo superior está modificada. Opcionalmente, cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AAAGU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00121] En algunas formas de realización, las posiciones H1-3 a H1-9 están eliminadas. En formas de realización adicionales, cada posición de la región de tallo superior está modificada. Opcionalmente, cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia ACAGU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00122] En algunas formas de realización, la posición H1-7 está sustituida con una G. En algunas formas de realización, la posición H1-8 está sustituida con una C. En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 y H1-8 son posiciones sustituidas. En algunas formas de realización, H1-7 y H1-8 están sustituidas con una G y una C, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones H1-7 y H1-8 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AGAGCU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00123] En algunas formas de realización, la posición H1-6 está sustituida con una G. En algunas formas de realización, la posición H1-7 está sustituida con una U. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 y H1-7 son posiciones sustituidas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 y H1-7 están sustituidas con una G y una U,

respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones H1-6 y H1-7 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AGCUAU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00124] En algunas formas de realización, la posición H1-1 está sustituida con una C. En algunas formas de realización, la posición H1-12 está sustituida con una G. En algunas formas de realización, las posiciones H1-1 y H1-12 son posiciones sustituidas. En algunas formas de realización, las posiciones H1-1 y H1-12 están sustituidas con una C y una G, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones H1-1 y H1-12 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y las posiciones H1-2 a H1-4 y H1-9 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, cada posición de la región de tallo superior está modificada. Opcionalmente, cada posición de la región de tallo superior está modificada por 2'-O-metilación. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia CGAAAG; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00125] En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada carece de 9-10 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 3 nucleótidos. En formas de realización adicionales, los 2 o 3 nucleótidos de la región de horquilla 1 acortada no están sustituidos.

[00126] En algunas formas de realización, la posición H1-1 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición H1-12 está eliminada. En algunas formas de realización, las posiciones H1-11 a H1-12 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones H1-1 a H1-8 y H1-11 a H1-12 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AA; (b) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00127] En algunas formas de realización, las posiciones H1-11 a H1-9 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia AG; (b) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00128] En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada carece de 5-10 nucleótidos y una o más de las posiciones N18, H1-12 o N están sustituidas con respecto a SEQ ID NO: 400. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 2 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 3 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 4 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 5 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 6 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 acortada tiene una longitud de 7 nucleótidos. En formas de realización adicionales, las posiciones H1-4 a H1-

11 están eliminadas.

[00129] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende además una región de horquilla 1 acortada que carece de 5-10 nucleótidos en donde uno o más nucleótidos están eliminados.

[00130] En algunas formas de realización, la posición N18 está sustituida. En formas de realización adicionales, la posición N18 está sustituida con una C. En formas de realización adicionales, la posición N18 está sustituida con una C y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, el gARN comprende un segmento que contiene la posición N18, la región de horquilla 1 acortada y la posición N, y el segmento comprende: (a) la secuencia CACUUG; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00131] En algunas formas de realización, la posición H1-12 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H1-12 está sustituida con una C. En formas de realización adicionales, la posición H1-12 está sustituida con una A. En algunas formas de realización, la posición N está sustituida. En formas de realización adicionales, la posición N está sustituida con una A. En formas de realización adicionales, la posición H1-12 está sustituida con una C y la posición N está sustituida con una A. En formas de realización adicionales, la posición H1-12 está sustituida con una C, la posición N está sustituida con una A y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, el gARN comprende un segmento que contiene la posición N18, la región de horquilla 1 acortada y la posición N, y el segmento comprende: (a) la secuencia AACUCA; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00132] En algunas formas de realización, la posición H1-12 está sustituida con una A y la posición N está sustituida con una A. En formas de realización adicionales, la posición H1-12 está sustituida con una A, la posición N está sustituida con una A y las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, el gARN comprende un segmento que contiene la posición N18, la región de horquilla 1 acortada y la posición N, y el segmento comprende: (a) la secuencia AACUAA; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

Región de tallo superior acortada

[00133] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente tiene una región de tallo superior acortada. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada carece de 1-6 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de tallo superior puede comprender un bucle (por ejemplo, un tetrabucle), y la longitud de la región de tallo superior incluye nucleótidos en el bucle. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 6 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 7 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 8 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 9 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 10 nucleótidos. En

algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada tiene una longitud de 11 nucleótidos. En formas de realización adicionales, los 6, 7, 8, 9, 10 u 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada incluyen 4 sustituciones o menos, 2 sustituciones o menos, o una sustitución. En formas de realización adicionales, los 6, 7, 8, 9, 10 u 11 nucleótidos de la región de tallo superior acortada no están sustituidos.

[00134] En algunas formas de realización, una o más de las posiciones US3, US4, US5, US8, US9 o US10 están eliminadas. En algunas formas de realización, la posición US3 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición US4 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición US5 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición US8 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición US9 está eliminada. En algunas formas de realización, la posición US10 está eliminada. Se debe observar que, en secuencias tales como SEQ ID NO: 400, donde cada una de US6, US7 y US8 son residuos A, las eliminaciones de cualquiera de US6, US7 y US8 son equivalentes.

[00135] En algunas formas de realización, las posiciones US4 y US9 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCUGAAAGGC (SEQ ID NO: 1004); (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00136] En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US4 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones US9 y US10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones US3, US4, US9 y US10 están eliminadas.

[00137] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN que tiene una región de tallo superior acortada descrita en la presente comprende además una región de horquilla 1 acortada. En formas de realización adicionales, las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones H1-2 a H1-5 y H-12 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCGAAAGC; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a). En formas de realización adicionales, las posiciones H1 y H1-4 a H1-12 están eliminadas.

[00138] En algunas formas de realización, las posiciones US3, US4, US8, US9 y US10 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCGAAGC; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00139] En algunas formas de realización, las posiciones US3, US4, US5, US9 y US10 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCAAAGC (SEQ ID NO: 1005); (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00140] En algunas formas de realización, la posición US3 está sustituida, opcionalmente con una G. En algunas formas de realización, la posición US4 está sustituida,

opcionalmente con una C. En algunas formas de realización, la posición US9 está sustituida, opcionalmente con una G. En algunas formas de realización, la posición US10 está sustituida, opcionalmente con una C.

[00141] En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas, opcionalmente con una G y una C, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones US4 y US9 están sustituidas, opcionalmente con una C y una G, respectivamente.

[00142] En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están sustituidas con una C y una G, respectivamente. En algunas formas de realización, la posición US5 está eliminada. En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y la posición US8 está eliminada. Opcionalmente, en lugar de la eliminación de la posición US8, puede estar eliminada una de las posiciones US6 o US7, ya que cada una de US6, US7 y US8 comprende una A. En algunas formas de realización, las posiciones H1-2 a H1-5 y H1-8 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCGCGAAGCGC; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00143] En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una C y una G, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una C y una G, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están eliminadas. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCGGAAACGC (SEQ ID NO: 1006); (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00144] En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente, y las posiciones US4 y US9 están eliminadas. En algunas formas de realización, la región de tallo superior acortada comprende: (a) la secuencia GCCGAAAGGC (SEQ ID NO: 1007); (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

Sustituciones y modificaciones de sitio YA

[00145] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente tiene una sustitución con respecto a SEQ ID NO: 400 en una o más cualesquiera de LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14. El nucleótido sustituyente no es ni una pirimidina seguida de una adenina, ni una adenina precedida por una pirimidina.

[00146] En algunas formas de realización, una de las posiciones LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición LS6 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición LS7 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición US3 está sustituida. En algunas

formas de realización, la posición US10 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición B3 está sustituida, opcionalmente con una G. En algunas formas de realización, la posición N7 está sustituida, opcionalmente con una C o con una U. En algunas formas de realización, la posición N15 está sustituida, opcionalmente con una C o con una U. En algunas formas de realización, la posición N17 está sustituida, opcionalmente con una G. En algunas formas de realización, la posición H2-2 está sustituida. En algunas formas de realización, la posición H-14 está sustituida.

[00147] En algunas formas de realización, dos de las posiciones LS6, LS7, US3, US10, B3, N7, N15, N17, H2-2 y H2-14 están sustituidas. En algunas formas de realización, las posiciones LS6 y LS7 están sustituidas, opcionalmente con una U y una A, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones US3 y US10 están sustituidas, opcionalmente con una G y una C, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas, opcionalmente con una A y una U, respectivamente. En algunas formas de realización, las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas, opcionalmente con una G y una C, respectivamente.

[00148] En algunas formas de realización, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de las posiciones US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 y H2-14 están sustituidas. En algunas formas de realización, las posiciones US3, US10, LS6, LS7, B3, N15, N17, H2-2 y H2-14 están sustituidas.

[00149] En algunas formas de realización, al menos 2, 3, 4, 5 o la totalidad de los siguientes casos son ciertos:

(a) las posiciones US3 y US10 están sustituidas con una G y una C, respectivamente;

(b) las posiciones LS6 y LS7 están sustituidas con una U y una A, respectivamente;

(c) la posición B3 está sustituida con una G;

(d) la posición N15 está sustituida con una C;

(e) la posición N17 está sustituida con una G; y/o

(f) las posiciones H2-2 y H2-14 están sustituidas con una A y una U, respectivamente.

[00150] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente tiene tanto una región de tallo superior acortada descrita en la presente como una región de horquilla 1 acortada.

[00151] En algunas formas de realización, las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, la región de horquilla 1 acortada comprende: (a) la secuencia ACUU; (b) una secuencia que tiene 2 errores de apareamiento o menos con la secuencia de (a); o (c) una secuencia que tiene 1 error de apareamiento o menos con la secuencia de (a).

[00152] En algunas formas de realización, la posición N2 está sustituida con una C. En algunas formas de realización, las posiciones US1-US4 y US9-US12 están eliminadas. Opcionalmente, las posiciones H1-2 a H1-11 están eliminadas. Opcionalmente, las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas.

[00153] En algunas formas de realización, las posiciones US2-US4 y US9-US11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones H1-2 a H1-11 están eliminadas o las posiciones H1-1 y H1-4 a H1-12 están eliminadas.

[00154] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende tanto una región de tallo superior acortada descrita en la presente como un truncamiento de la región de horquilla 1 (es decir, las posiciones H1-1 a H1-12 están eliminadas).

[00155] En alguna forma de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende además una o más de las siguientes eliminaciones en la región de tallo superior. En algunas formas de realización, las posiciones US3-US5 y US8-US10 están eliminadas. En algunas formas de realización, las posiciones US3-US4 y US7-US10 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones US3-US10 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones US2-US5 y US8-US11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones US2-US6 y US8-US11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones US2-US11 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones US1-US5 y US8-US12 están eliminadas. En formas de realización adicionales, las posiciones US1-US5 y US7-US12 están eliminadas.

[00156] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende además una región de horquilla 2 acortada. En algunas formas de realización, la posición H2-15 está eliminada. En algunas formas de realización, las posiciones H2-14 y H2-15 están eliminadas.

[00157] En algunas formas de realización, una porción conservada de un gARN descrito en la presente comprende además una o más eliminaciones o sustituciones en una región de nexo, una región de tallo inferior o una región de protuberancia. En algunas formas de realización, la posición N6 está eliminada, opcionalmente en donde las posiciones H1-4 a H1-11 están eliminadas. En algunas formas de realización, la posición LS6 está sustituida, opcionalmente con una C. En algunas formas de realización, la posición B3 está sustituida, opcionalmente con una C. En algunas formas de realización, la posición N1 está sustituida, opcionalmente con una C. En algunas formas de realización, N7 está sustituida, opcionalmente con una G. En algunas formas de realización, la posición N15 está sustituida, opcionalmente con una G. En algunas formas de realización, la posición N17 está sustituida con una no pirimidina, opcionalmente con una G.

ARN guía modificado (gARN)

[00158] En algunas formas de realización, un gARN descrito en la presente está modificado. El término "modificado" o "modificación" en el contexto de un gARN descrito en la presente incluye las modificaciones descritas anteriormente, incluso, por ejemplo, (a) modificaciones de extremo, por ejemplo, modificaciones del extremo 5' o modificaciones del extremo 3', incluso modificaciones del extremo protector 5' o 3', (b) modificaciones de nucleobase (o "base"), incluso el reemplazo o la eliminación de bases, (c) modificaciones de azúcar, incluso modificaciones en las posiciones 2', 3' y/o 4', (d) modificaciones de enlace internucleósido, y (e) modificaciones de cadena principal, que puede incluir la modificación o el reemplazo de los enlaces de fosfodiéster y/o el azúcar de ribosa. Una modificación de un nucleótido en una posición dada incluye una modificación o un reemplazo del enlace de

fosfodiéster inmediatamente en dirección 3' con respecto al azúcar del nucleótido. Por lo tanto, por ejemplo, se considera que un ácido nucleico que comprende un fosforotioato entre el primer y segundo azúcares desde el extremo 5' comprende una modificación en la posición 1. La expresión "gARN modificado" se refiere generalmente a un gARN que tiene una modificación de la estructura química de uno o más de la base, el azúcar y el enlace de fosfodiéster o las porciones de cadena principal, incluso fosfatos de nucleótidos, en todos los casos como se detalla y ejemplifica en la presente.

[00159] Se muestran patrones de modificaciones de ejemplo en la Tabla 1. A continuación se analizan patrones de ejemplo adicionales.

Modificaciones de las regiones guía y/o los sitios YA

[00160] En algunas formas de realización, un 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 formas de realización, la pirimidina del sitio YA comprende una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido que se ubica inmediatamente en dirección 3' del azúcar de la pirimidina). En algunas formas de realización, la adenina del sitio YA comprende una modificación (que incluye una modificación que altera el enlace internucleósido que se ubica inmediatamente en dirección 3' del azúcar de la adenina). En algunas formas de realización, la pirimidina y la adenina del sitio YA comprenden modificaciones, tales como modificaciones de azúcar, base o enlace internucleósido. Las modificaciones YA pueden ser de cualquiera de los tipos de modificaciones establecidos en la presente. En algunas formas de realización, las modificaciones YA comprenden uno o más de fosforotioato, 2'-OMe o 2'-fluoro. En algunas formas de realización, las modificaciones YA comprenden modificaciones de pirimidina que comprenden uno o más de fosforotioato, 2'-OMe, 2'-H, inosina o 2'-fluoro. En algunas formas de realización, la modificación YA comprende un análogo de ribosa bicíclico (por ejemplo, un LNA, BNA o ENA) dentro de una región de dúplex de ARN que contiene uno o más sitios YA. En algunas formas de realización, la modificación YA comprende un análogo de ribosa bicíclico (por ejemplo, un LNA, BNA o ENA) dentro de una región de dúplex de ARN que contiene un sitio YA, en donde la modificación YA está distal con respecto al sitio YA.

Modificaciones de región guía, incluso modificaciones de sitio YA

[00161] En algunas formas de realización, la región guía comprende 1, 2, 3, 4, 5 o más sitios YA ("sitios YA de región guía") que pueden comprender modificaciones YA. En algunas formas de realización, uno o más sitios YA ubicados en el 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5' (donde "5-extremo", 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. En algunas formas de realización, dos o más sitios YA ubicados en el 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, tres o más sitios YA ubicados en el 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, cuatro o más sitios YA ubicados en el 5-extremo, 6-extremo, 7-extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, cinco o más sitios YA ubicados en el 5-extremo, 6-extremo, 7-

extremo, 8-extremo, 9-extremo o 10-extremo desde el extremo 5' del terminal 5' comprenden modificaciones YA. Un sitio YA de región guía modificada comprende una modificación YA.

[00162] En algunas formas de realización, un sitio YA de región guía modificada está a 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o 9 nucleótidos de distancia o menos del nucleótido de terminal 3' de la región guía. Por ejemplo, si un sitio YA de región guía modificada está a 10 nucleótidos de distancia o menos del nucleótido de terminal 3' de la región guía y la región guía tiene una longitud de 20 nucleótidos, el nucleótido modificado del sitio YA de región guía modificada está ubicado en cualquiera de las posiciones 11-20. En algunas formas de realización, una modificación YA está ubicada dentro de un sitio YA a 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótido de distancia del nucleótido de terminal 3' de la región guía. En algunas formas de realización, una modificación YA está ubicada a 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótido de distancia del nucleótido de terminal 3' de la región guía.

[00163] En algunas formas de realización, un sitio YA de región guía modificada está en o después del nucleótido 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 desde el extremo 5' del terminal 5'.

[00164] En algunas formas de realización, un sitio YA de región guía modificada es distinto de una modificación del extremo 5'. Por ejemplo, un gARN puede comprender una modificación del extremo 5' como se describe en la presente y puede comprender además un sitio YA de región guía modificada. Alternativamente, un gARN puede comprender un extremo 5' no modificado y un sitio YA de región guía modificada. Alternativamente, un gARN puede comprender un extremo 5' modificado y un sitio YA de región guía no modificado.

[00165] En algunas formas de realización, un sitio YA de región guía modificada comprende una modificación que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía no comprende. Por ejemplo, si los nucleótidos 1-3 comprenden fosforotioatos, el nucleótido 4 comprende solo una modificación de 2'-OMe y el nucleótido 5 es la pirimidina de un sitio YA y comprende un fosforotioato, el sitio YA de región guía modificada comprende una modificación (fosforotioato) que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de 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, el sitio YA de región guía modificada comprende una modificación (2'-OMe) que al menos un nucleótido ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía (cualquiera de los nucleótidos 1-3) no comprende. Esta condición también se cumple siempre si un nucleótido no modificado está ubicado en la dirección 5' del sitio YA de región guía modificada.

[00166] En algunas formas de realización, los sitios YA de región guía modificada comprenden modificaciones como las descritas para los sitios YA anteriores.

[00167] En otra parte de la presente se establecen formas de realización adicionales de modificaciones de la región guía, incluso modificaciones del sitio YA de región guía, incluso en la breve descripción anterior y en el análisis de gARN que comprenden modificaciones, incluso modificaciones en los sitios YA anteriores, y en otra parte de la presente. La región guía de un gARN puede modificarse de acuerdo con cualquier forma de realización que comprenda una región guía modificada establecida en la presente. Cualquier forma de

realización establecida en otra parte de la presente divulgación puede combinarse en un grado viable con cualquiera de las formas de realización anteriores.

Modificaciones del sitio YA de región conservada

[00168] En la Figura 1C se ilustran los sitios YA de región conservada 1-10. En algunas formas de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 sitios YA de región conservada comprenden modificaciones.

[00169] En algunas formas de realización, los sitios YA de región conservada 1, 8 o 1 y 8 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, los sitios YA de región conservada 1, 2, 3, 4 y 10 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, los sitios YA 2, 3, 4, 8 y 10 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, los sitios YA de región conservada 1, 2, 3 y 10 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, los sitios YA 2, 3, 8 y 10 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, los sitios YA 1, 2, 3, 4, 8 y 10 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sitios YA de región conservada adicionales comprenden modificaciones YA.

[00170] En algunas formas de realización, 1, 2, 3 o 4 de los sitios YA de región conservada 2, 3, 4 y 10 comprenden modificaciones YA. En algunas formas de realización, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sitios YA de región conservada adicionales comprenden modificaciones YA.

[00171] En algunas formas de realización, los sitios YA de región conservada modificados comprenden modificaciones como las descritas para los sitios YA anteriores.

[00172] En la breve descripción anterior se establecen formas de realización adicionales de modificaciones de sitio YA de región conservada. Cualquier forma de realización establecida en otra parte de la presente divulgación puede combinarse en un grado viable con cualquiera de las formas de realización anteriores.

Modificaciones de los nucleótidos terminales

[00173] En algunas formas de realización, las regiones de terminal 5' y/o terminal 3' de un gARN están modificadas.

Modificaciones de la región de terminal 3'

[00174] En algunas formas de realización, los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, últimos) en la región de terminal 3' están modificados. A lo largo de la presente, esta modificación puede denominarse "modificación del extremo 3'". En algunas formas de realización, los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, últimos) en la región de terminal 3' comprenden más de una modificación. En algunas formas de realización, al menos uno de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, últimos) en la región de terminal 3' está modificado. En algunas formas de realización, al menos dos de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, últimos) en la región de terminal 3' están modificados. En algunas formas de realización, al menos tres de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir, últimos) en la región de terminal 3' están modificados. En algunas formas de realización, la modificación comprende un enlace de PS. En algunas formas de realización, la modificación de la región de terminal 3' es una modificación del extremo protector 3'. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende una modificación del extremo protector 3'.

[00175] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), 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 combinaciones de estos.

[00176] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me).

[00177] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

[00178] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos.

[00179] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un nucleótido modificado abásico invertido.

[00180] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación de uno o más cualesquiera de los últimos 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nucleótido. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un nucleótido modificado. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además dos nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además tres nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además cuatro nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además cinco nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además seis nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además siete nucleótidos modificados.

[00181] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación de entre 1 y 7 o entre 1 y 5 nucleótidos.

[00182] En algunas formas de realización, 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.

[00183] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además modificaciones de alrededor de 1-3, 1-5, 1-6 o 1-7 nucleótidos en el extremo 3' del gARN.

[00184] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además uno o más cualesquiera de los siguientes: un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos, un nucleótido modificado con 2'-O-Me, un nucleótido modificado con 2'-O-moe, un nucleótido modificado con 2'-F, un nucleótido modificado abásico invertido y una combinación de estos.

[00185] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 enlaces de PS entre los nucleótidos.

[00186] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o

comprende además al menos un nucleótido abásico invertido o modificado con 2'-O-Me, 2'-O-moe o 2'-F.

En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además un enlace de PS, en donde el enlace está entre el último y penúltimo nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además dos enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además cuatro enlaces de PS entre los últimos cuatro nucleótidos.

[00187] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los últimos cuatro nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los últimos cinco nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los últimos 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos.

[00188] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación de uno o más de los últimos 1-7 nucleótidos, en donde la modificación es un enlace de PS, nucleótido abásico invertido, 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estas.

[00189] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación del último nucleótido con 2'-OMe, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o dos enlaces de PS al siguiente nucleótido y/o al primer nucleótido de la cola 3';

[00190] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación del último y/o penúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

[00191] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación del último, penúltimo y/o antepenúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

[00192] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación del último, penúltimo, antepenúltimo y/o anteantepenúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

[00193] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 3' comprende o comprende además una modificación del último, penúltimo, antepenúltimo, anteantepenúltimo y/o anteanteantepenúltimo nucleótidos con 2'-Ome, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS.

[00194] En algunas formas de realización, 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 o más cualesquiera de los nucleótidos presentes en la cola 3'. En algunas formas de realización, la cola 3' está completamente modificada. En algunas formas de realización, 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 o más cualesquiera de estos nucleótidos están modificados.

[00195] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende la modificación del extremo 3' como se muestra en cualquiera de SEQ ID NO: 101-190 o 795-798. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo protector 3'.

[00196] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende (i) un nucleótido modificado con 2'-OMe en el último nucleótido de la región conservada de un gARN, (ii) tres nucleótidos modificados con 2'-O-moe consecutivos ubicados inmediatamente en dirección 5' con respecto al nucleótido modificado con 2'-OMe, y (iii) tres enlaces de PS consecutivos entre los últimos tres nucleótidos.

[00197] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende (i) cinco nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos desde el último nucleótido de la región conservada de un sgARN o la región conservada de un gARN, y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos.

[00198] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende un nucleótido modificado abásico invertido en el último nucleótido de la región conservada de un sgARN o la región conservada de un gARN.

[00199] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende (i) un nucleótido modificado abásico invertido en el último nucleótido de la región conservada de un gARN, y (ii) tres nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos en los últimos tres nucleótidos de la región conservada de un gARN o la región conservada de un gARN.

[00200] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende (i) 15 nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos desde el último nucleótido de la región conservada de un gARN, (ii) cinco nucleótidos modificados con 2'-F consecutivos ubicados inmediatamente en dirección 5' con respecto a los nucleótidos modificados con 2'-OMe, y (iii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos.

[00201] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende (i) nucleótidos modificados con 2'-OMe y nucleótidos modificados con 2'-F alternos en los últimos 20 nucleótidos de la región conservada de un gARN, y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos.

[00202] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende (i) dos o tres nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos, y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos.

[00203] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 3', en donde la modificación del extremo 3' comprende un enlace de PS entre el último y penúltimo nucleótidos.

[00204] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende (i) 15 o 20 nucleótidos modificados con 2'-OMe consecutivos y (ii) tres enlaces de PS entre los últimos tres nucleótidos.

[00205] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3'.

Cola 3'

[00206] En algunas formas de realización, el gARN comprende un terminal 3' que comprende una cola 3', que sigue a la porción conservada de un gARN y está en dirección 3' de esta. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende entre 1 y alrededor de 20 nucleótidos, entre 1 y alrededor de 15 nucleótidos, entre 1 y alrededor de 10 nucleótidos, entre 1 y alrededor de 5 nucleótidos, entre 1 y alrededor de 4 nucleótidos, entre 1 y alrededor de 3 nucleótidos y entre 1 y alrededor de 2 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende 1 nucleótido. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende 2 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende 3 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende 4 nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende alrededor de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 1-10, al menos 1-5, al menos 1-3, al menos 1-4, al menos 1-5, al menos 1-7 o al menos 1-10 nucleótidos.

[00207] En algunas formas de realización, la cola 3' comprende entre 1 y 20 nucleótidos y está después del extremo 3' de la porción conservada de un gARN.

[00208] En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además uno o más de una modificación del extremo protector, un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos, un nucleótido modificado con 2'-OMe, un nucleótido modificado con 2'-O-moe, un nucleótido modificado con 2'-F, un nucleótido modificado abásico invertido y una combinación de estos.

[00209] En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además uno o más enlaces de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además uno o más nucleótidos modificados con 2'-OMe. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además uno o más nucleótidos modificados con 2'-O-moe. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además uno o más nucleótidos modificados con 2'-F. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además uno o más nucleótidos modificados abásicos invertidos. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además una o más modificaciones del extremo protector. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende o comprende además una combinación de uno o más de un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos, un nucleótido modificado con 2'-OMe, un nucleótido modificado con 2'-O-moe, un nucleótido modificado con 2'-F y un nucleótido modificado abásico invertido.

[00210] En algunas formas de realización, el gARN no comprende una cola 3'.

Modificaciones de la región de terminal 5'

[00211] En algunas formas de realización, la región de terminal 5' está modificada, por

ejemplo, los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos del gARN están modificados. A lo largo de la presente, esta modificación puede denominarse "modificación del extremo 5'". En algunas formas de realización, los primeros 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos de la región de terminal 5' comprenden más de una modificación. En algunas formas de realización, al menos uno de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales (es decir primeros) en el extremo 5' está modificado. En algunas formas de realización, al menos dos de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales en la región de terminal 5' están modificados. En algunas formas de realización, al menos tres de los 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos terminales en la región de terminal 5' están modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' es una modificación del extremo protector 5'.

[00212] En algunas formas de realización, tanto la región de terminal 5' como la de terminal 3' (por ejemplo, los extremos) del gARN están modificadas. En algunas formas de realización, solo la región de terminal 5' del gARN está modificada. En algunas formas de realización, solo la región de terminal 3' (más o menos una cola 3') de la porción conservada de un gARN está modificada.

[00213] En algunas formas de realización, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de los primeros 7 nucleótidos en una región de terminal 5' del gARN. En algunas formas de realización, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 de los 7 nucleótidos terminales en una región de terminal 3'. En algunas formas de realización, 2, 3 o 4 de los primeros 4 nucleótidos en la región de terminal 5', y/o 2, 3 o 4 de los 4 nucleótidos terminales en la región de terminal 3' están modificados. En algunas formas de realización, 2, 3 o 4 de los primeros 4 nucleótidos en la región de terminal 5' están ligados con enlaces de fosforotioato (PS).

[00214] En algunas formas de realización, la modificación del terminal 5' y/o el terminal 3' comprende una modificación con 2'-O-metilo (2'-O-Me) o 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe). En algunas formas de realización, la modificación comprende una modificación con 2'-fluoro (2'-F) de un nucleótido. En algunas formas de realización, la modificación comprende un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación comprende un nucleótido abásico invertido. En algunas formas de realización, la modificación comprende una modificación del extremo protector. En algunas formas de realización, la modificación comprende más de una modificación seleccionadas de una modificación del extremo protector, 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-fluoro (2'-F), un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos, y un nucleótido abásico invertido. En algunas formas de realización, está abarcada una modificación equivalente.

[00215] En algunas formas de realización, el gARN comprende uno o más enlaces de fosforotioato (PS) entre los primeros uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete nucleótidos en el terminal 5'. En algunas formas de realización, el gARN comprende uno o más enlaces de PS entre los últimos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete nucleótidos en el terminal 3'. En algunas formas de realización, el gARN comprende uno o más enlaces de PS entre tanto los últimos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete nucleótidos en el terminal 3' como los primeros uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete nucleótidos del extremo 5' del terminal 5'. En algunas formas de realización, además de los enlaces de PS, los nucleótidos de terminal 5' y 3' pueden comprender nucleótidos modificados con 2'-O-Me, 2'-O-moe o 2'-F.

[00216] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del

extremo 5', por ejemplo, en donde el primer nucleótido de la región guía está modificado. En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 5', en donde el primer nucleótido de la región guía comprende una modificación del extremo protector 5'.

[00217] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), 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 combinaciones de estos.

[00218] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me).

[00219] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

[00220] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos.

[00221] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado abásico invertido.

[00222] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación de uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1-7 de la región guía de un gARN. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además un nucleótido modificado. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además dos nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además tres nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además cuatro nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además cinco nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además seis nucleótidos modificados. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además siete nucleótidos modificados.

[00223] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación de entre 1 y 7, entre 1 y 5, entre 1 y 4, entre 1 y 3 o entre 1 y 2 nucleótidos.

[00224] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 nucleótidos del extremo 5'. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones de alrededor de 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 o 1-7 nucleótidos del extremo 5'.

[00225] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer nucleótido en el extremo 5' del gARN. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer y segundo nucleótidos del extremo 5' del gARN. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer, segundo y tercer nucleótidos del extremo 5' del gARN.

En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer, segundo, tercer y cuarto nucleótidos del extremo 5' del gARN. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto nucleótidos del extremo 5' del gARN. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto nucleótidos del extremo 5' del gARN. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además modificaciones en el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto y séptimo nucleótidos del extremo 5' del gARN.

[00226] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos, y/o un nucleótido modificado con 2'-O-Me, y/o un nucleótido modificado con 2'-O-moe, y/o un nucleótido modificado con 2'-F, y/o un nucleótido modificado abásico invertido, y/o combinaciones de estos.

[00227] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6 y/o 7 enlaces de PS entre los nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además alrededor de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 o 1-7 enlaces de PS entre los nucleótidos.

[00228] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además al menos un enlace de PS, en donde, si hay un enlace de PS, el enlace está entre los nucleótidos 1 y 2 de la región guía.

[00229] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además al menos dos enlaces de PS, y los enlaces están entre los nucleótidos 1 y 2, y 2 y 3, de la región guía.

[00230] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región guía.

[00231] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, y 4 y 5 de la región guía.

[00232] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región guía.

[00233] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además enlaces de PS entre uno o más cualesquiera de los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, 5 y 6, y 7 y 8 de la región guía.

[00234] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación de uno o más de los nucleótidos 1-7 de la región guía, en donde la modificación es un enlace de PS, nucleótido abásico invertido, 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-F y/o combinaciones de estos.

[00235] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o

comprende además una modificación del primer nucleótido de la región guía con 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y un enlace de PS opcional al siguiente nucleótido;

[00236] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación del primer y/o segundo nucleótidos de la región guía con 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS entre el primer y segundo nucleótidos y/o entre el segundo y tercer nucleótidos.

[00237] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación del primer, segundo y/o tercer nucleótidos de la región variable con 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS entre el primer y segundo nucleótidos, entre el segundo y tercer nucleótidos y/o entre el tercer y cuarto nucleótidos.

[00238] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación del primer, segundo, tercer y/o cuarto nucleótidos de la región variable con 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS entre el primer y segundo nucleótidos, entre el segundo y tercer nucleótidos, entre el tercer y cuarto nucleótidos y/o entre el cuarto y quinto nucleótidos.

[00239] En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende o comprende además una modificación del primer, segundo, tercer, cuarto y/o quinto nucleótidos de la región variable con 2'-O-Me, 2'-O-moe, 2'-F o combinaciones de estos, y opcionalmente uno o más enlaces de PS entre el primer y segundo nucleótidos, entre el segundo y tercer nucleótidos, entre el tercer y cuarto nucleótidos, entre el cuarto y quinto nucleótidos y/o entre el quinto y sexto nucleótidos.

[00240] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende una modificación del extremo 5' como se muestra en cualquiera de SEQ ID NO: 101-190 o 795-798.

[00241] En algunas formas de realización, el sgARN comprende una modificación del extremo 5' que comprende una modificación del extremo protector 5'. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, y 3 de la región guía.

[00242] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, y 3 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región guía.

[00243] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, 3, 4, y 5 de la región guía.

[00244] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2, 3, 4, y 5 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región guía.

[00245] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende nucleótidos modificados con 2'O-moe en los nucleótidos 1, 2, y 3 de la región guía.

[00246] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende nucleótidos modificados con 2'O-moe en los nucleótidos 1, 2, y 3 de la región guía y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4 de la región guía.

[00247] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región guía.

[00248] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región guía y nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía.

[00249] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5', en donde la modificación del extremo 5' comprende un nucleótido modificado abásico invertido en el nucleótido 1 de la región guía, nucleótidos modificados con 2'-OMe en los nucleótidos 1, 2 y 3 de la región guía, y enlaces de PS entre los nucleótidos 1 y 2, 2 y 3, 3 y 4, 4 y 5, y 5 y 6 de la región guía.

[00250] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5' y una modificación del extremo 3'. En algunas formas de realización, el gARN comprende nucleótidos modificados en los terminales 5' y 3', y nucleótidos modificados en una o más de otras regiones descritas en la Tabla 3.

[00251] En algunas formas de realización, el sgARN comprende nucleótidos modificados que no están en el extremo 5' o 3'. Se describen patrones de modificaciones de ejemplo a continuación y en la Tabla 1.

Modificaciones del tallo superior

[00252] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación de una o más cualesquiera de US1-US12 en la región de tallo superior.

[00253] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del 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.

[00254] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación de alrededor de 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10 o 1-12 nucleótidos en la región de tallo superior.

[00255] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones YA en un sitio YA. En algunas formas de realización, se proporciona un sgARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del

tallo superior comprende al menos 1, 2, 3, 4 o 5 modificaciones YA. En algunas formas de realización, se proporciona un sgARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende una modificación YA. En algunas formas de realización, se proporciona un sgARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende 2 modificaciones YA. En algunas formas de realización, la modificación del tallo superior comprende 3 modificaciones YA. En algunas formas de realización, una o más modificaciones YA están en un sitio YA. En algunas formas de realización, una o más modificaciones YA están distales con respecto a un sitio YA.

[00256] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende un nucleótido modificado con 2'-OMe. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende un nucleótido modificado con 2'-O-moe. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende un nucleótido modificado con 2'-F.

[00257] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del tallo superior, en donde la modificación del tallo superior comprende un nucleótido modificado con 2'-OMe, un nucleótido modificado con 2'-O-moe, un nucleótido modificado con 2'-F y/o combinaciones de estos.

[00258] En algunas formas de realización, el sgARN comprende una modificación del tallo superior como se muestra en cualquiera de las secuencias de la Tabla 1. En algunas formas de realización, tal modificación del tallo superior se combina con una modificación del extremo protector 5', por ejemplo, como se muestra para la secuencia correspondiente en la Tabla 1. En algunas formas de realización, tal modificación del tallo superior se combina con una modificación del extremo protector 3', por ejemplo, como se muestra para la secuencia correspondiente en la Tabla 1. En algunas formas de realización, tal modificación del tallo superior se combina con modificaciones de los extremos 5' y 3', como se muestran para la secuencia correspondiente en la Tabla 1.

[00259] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 5' y una modificación del tallo superior. En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 3' y una modificación del tallo superior. En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 5', una modificación del extremo 3' y una modificación del tallo superior.

Modificaciones de horquilla

[00260] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación en la región de horquilla. En algunas formas de realización, la modificación de la región de horquilla comprende al menos un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F) y/o combinaciones de estos.

[00261] En algunas formas de realización, la modificación de la región de horquilla está en la región de horquilla 1. En algunas formas de realización, la modificación de la región de horquilla está en la región de horquilla 2. En algunas formas de realización, las

modificaciones están dentro de las regiones de horquilla 1 y horquilla 2, opcionalmente en donde la "n" entre las horquillas 1 y 2 también está modificada.

[00262] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación de horquilla, en donde la modificación de horquilla comprende 1, 2 o 3 modificaciones YA en un sitio YA. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación de horquilla, en donde la modificación de horquilla comprende al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 modificaciones YA. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación de horquilla, en donde la modificación de horquilla comprende una modificación YA. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación de horquilla, en donde la modificación de horquilla comprende 2 modificaciones YA. En algunas formas de realización, la modificación de horquilla comprende 3 modificaciones YA. En algunas formas de realización, una o más modificaciones YA están en un sitio YA. En algunas formas de realización, una o más modificaciones YA están distales con respecto a un sitio YA.

[00263] En algunas formas de realización, la modificación de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-OMe).

[00264] En algunas formas de realización, la modificación de horquilla comprende o comprende además un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F).

[00265] En algunas formas de realización, la modificación de la región de horquilla comprende al menos un nucleótido modificado seleccionado de un nucleótido modificado con 2'H (ADN), un nucleótido modificado con PS, una modificación YA, un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F) y/o combinaciones de estos.

[00266] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 3' y una modificación en la región de horquilla.

[00267] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 5' y una modificación en la región de horquilla.

[00268] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del tallo superior y una modificación en la región de horquilla.

[00269] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación de horquilla como se muestra en cualquiera de las secuencias de la Tabla 1A. En algunas formas de realización, tal modificación de horquilla se combina con una modificación del extremo 5', como se muestra para la secuencia correspondiente en la Tabla 1A. En algunas formas de realización, tal modificación de horquilla se combina con una modificación del extremo 3', como se muestra para la secuencia correspondiente en la Tabla 1A. En algunas formas de realización, tal modificación de horquilla se combina con modificaciones de los extremos 5' y 3', como se muestran para la secuencia correspondiente en la Tabla 1A.

[00270] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 3', una modificación en la región de horquilla, una modificación del tallo superior y una modificación del extremo 5'.

gARN modificados de ejemplo

[00271] En algunas formas de realización, los gARN descritos en la presente comprenden

o consisten en cualquiera de las secuencias mostradas en la Tabla 1A. Además, están abarcados gARN que comprenden las modificaciones de cualquiera de las secuencias mostradas en la Tabla 1A e identificadas allí por SEQ ID NO. Es decir, los nucleótidos pueden ser iguales o diferentes, pero el patrón de modificación mostrado puede ser igual o similar a un patrón de modificación de una secuencia guía de la Tabla 1A. Un patrón de modificación incluye la posición relativa y la identidad de las modificaciones del gARN (por ejemplo, región de terminal 5', región de tallo inferior, región de protuberancia, región de tallo superior, región de nexo, región de horquilla 1, región de horquilla 2, región de cola 3').

[00272] En algunas formas de realización, el patrón de modificación contiene al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, y 99 % de las modificaciones de cualquiera de las secuencias mostradas en la columna de secuencias de la Tabla 1A, o en una o más regiones de la secuencia. En algunas formas de realización, el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico al patrón de modificación de cualquiera de las secuencias mostradas en la columna de secuencias de la Tabla 1A. En algunas formas de realización, el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) regiones de la secuencia mostrada en la Tabla 1A, por ejemplo, una región de terminal 5', región de tallo inferior, región de protuberancia, región de tallo superior, región de nexo, región de horquilla 1, región de horquilla 2 y/o región de terminal 3'.

[00273] Por ejemplo, en algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico al patrón de modificación de una secuencia en la región de terminal 5'. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en el tallo inferior. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en la protuberancia. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en el tallo superior. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en el nexo. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en la horquilla 1. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en la horquilla 2. En algunas formas de realización, está abarcado un gARN en donde el patrón de modificación es al menos 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 % idéntico en el terminal 3'. En algunas formas de realización, el patrón de modificación difiere del patrón de modificación de una secuencia de la Tabla 1A, o una región (por ejemplo, terminal 5', tallo inferior, protuberancia, tallo superior, nexo, horquilla 1, horquilla 2, terminal 3') de tal secuencia, en 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. En algunas formas de realización, el gARN comprende modificaciones que difieren de las

modificaciones de una secuencia de la Tabla 1A en 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos. En algunas formas de realización, el gARN comprende modificaciones que difieren de las modificaciones de una región (por ejemplo, terminal 5', tallo inferior, protuberancia, tallo superior, nexo, horquilla 1, horquilla 2, terminal 3') de una secuencia de la Tabla 1A en 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nucleótidos.

[00274] En algunas formas de realización, el gARN comprende un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me). En algunas formas de realización, el gARN comprende un nucleótido modificado con 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe). En algunas formas de realización, el gARN comprende un nucleótido modificado con 2'-fluoro (2'-F). En algunas formas de realización, el gARN comprende un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos. En algunas formas de realización, el sgARN comprende una modificación YA.

[00275] En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación del extremo 5', una modificación del extremo 3' o una modificación de los extremos 5' y 3', tal como una modificación del extremo protector. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende un enlace de fosforotioato (PS) entre los nucleótidos. En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe) y/o 2'-fluoro (2'-F). En algunas formas de realización, la modificación del extremo 5' comprende al menos un enlace de fosforotioato (PS) y uno o más de un nucleótido modificado con 2'-O-metilo (2'-O-Me), 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe) y/o 2'-fluoro (2'-F). La modificación de extremo puede comprender una modificación con fosforotioato (PS), 2'-O-metilo (2'-O-Me), 2'-O-(2-metoxietilo) (2'-O-moe), y/o 2'-fluoro (2'-F). Las formas de realización descritas en la presente también abarcan modificaciones de extremo equivalentes. En algunas formas de realización, el gARN comprende una modificación de extremo en combinación con una modificación de una o más regiones del gARN.

[00276] Están abarcados gARN modificados que comprenden combinaciones de modificaciones del extremo 5', modificaciones del extremo 3', modificaciones del tallo superior, modificaciones de horquilla y modificaciones del terminal 3', como se describieron anteriormente. A continuación, se describen gARN modificados de ejemplo.

[00277] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende o consiste en cualquiera de las secuencias descritas en SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698, 801-875. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende o consiste en cualquiera de las secuencias descritas en SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 o 901-975 que incluyen las modificaciones mostradas en la Tabla 1A.

[00278] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende cualquiera de las secuencias de SEQ ID NO: 201-294, en donde el gARN comprende además una región guía que es complementaria a una secuencia diana y dirige una Cas9 a su diana para su escisión. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende cualquiera de las secuencias modificadas de SEQ ID NO: 301-394, en donde el gARN comprende además una región guía que es complementaria a una secuencia diana y dirige una Cas9 a su diana para su escisión. En algunos casos, la invención comprende un gARN que comprende ácidos nucleicos que tienen al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con los ácidos nucleicos

de cualquiera de SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 u 801-875. En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende ácidos nucleicos que tienen al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con los ácidos nucleicos de cualquiera de SEQ ID NO: 101-198, 301-394, 501-594, 701-798 o 901-975, en donde el patrón de modificación es idéntico al patrón de modificación mostrado en el identificador de secuencia de referencia en la Tabla 1A. Cualquiera de los gARN anteriores puede comprender además tres enlaces de fosforotioato (PS) que ligan los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y tres enlaces de PS que ligan los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3'.

[00279] En algunas formas de realización, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3 o 4 de los primeros 4 nucleótidos en su extremo 5'. En algunas formas de realización, los primeros tres o cuatro nucleótidos en el terminal 5' y los últimos tres o cuatro nucleótidos en el terminal 3' están modificados. En algunas formas de realización, los primeros cuatro nucleótidos en el extremo 5' y los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3' están ligados con enlaces de fosforotioato (PS). En algunas formas de realización, la modificación comprende 2'-O-Me. En algunas formas de realización, la modificación comprende 2'-F. En algunas formas de realización, la modificación comprende 2'-O-moe.

[00280] En algunas formas de realización, el gARN comprende, si el nucleótido mencionado está presente en el gARN, modificaciones en 1, 2, 3 o 4 de los primeros 4 nucleótidos en el extremo 5'. En algunas formas de realización, el gARN comprende modificaciones en 1, 2, 3 o 4 de los últimos 4 nucleótidos en el extremo 3' (cola 3' o porción conservada de un sgARN). En algunas formas de realización, los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3' están ligados con un enlace de PS, y los primeros tres nucleótidos en el terminal 5' y los últimos tres nucleótidos en el terminal 3' comprenden modificaciones de 2'-O-Me o 2'-O-moe.

[00281] En algunas formas de realización, los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3' están ligados con un enlace de PS, y los primeros tres nucleótidos en el terminal 5' y los últimos tres nucleótidos en el terminal 3' comprenden modificaciones de 2'-F.

[00282] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN, si el nucleótido mencionado está presente en el gARN, en donde LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 y LS12 están modificados con 2'-O-Me. En algunas formas de realización, cada uno de los nucleótidos en la región de protuberancia del gARN está modificado con 2'-O-Me. En algunas formas de realización, cada uno de los nucleótidos en la región de tallo superior del gARN está modificado con 2'-O-Me. En algunas formas de realización, N16, N17 y N18 en la región de nexo del gARN están modificados con 2'-O-Me. En algunas formas de realización, cada uno de los nucleótidos que permanecen en la región de horquilla 1 del gARN está modificado con 2'-O-Me. En algunas formas de realización, cada uno de los nucleótidos que permanecen en la región de horquilla 2 del gARN está modificado con 2'-O-Me.

[00283] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5' y una o más modificaciones en una o más de: la región de tallo superior; la región de horquilla 1; y la región de horquilla 2, en donde la modificación del extremo 5' comprende al menos dos enlaces de fosforotioato dentro de los primeros siete nucleótidos del terminal 5'.

[00284] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5' y una o más modificaciones en una o más de: la región de tallo superior; la región de horquilla 1; y la región de horquilla 2, en donde la modificación del extremo 5' comprende uno o más enlaces de fosforotioato en el extremo 5'. En algunas formas de realización, uno o más enlaces de fosforotioato se ligan a los nucleótidos del terminal 5'.

[00285] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende una modificación del extremo 5' y una o más modificaciones en una o más de: la región de tallo superior; la región de horquilla 1; y la región de horquilla 2, en donde la modificación del extremo 5' comprende uno o más enlaces de fosforotioato dentro de los primeros siete nucleótidos del terminal 5'.

[00286] En algunas formas de realización, la invención comprende un gARN que comprende cualquiera de las secuencias modificadas de SEQ ID NO: 201-294 o 301-394, en donde el gARN comprende además una región guía 5' que es al menos parcialmente complementaria a una secuencia diana y, opcionalmente, dirige una Cas9 a su diana para su escisión.

[00287] En algunas formas de realización, la invención comprende un gARN que comprende nucleótidos que tienen al menos 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % de identidad con los nucleótidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-98, 201-294, 401-494, 601-698 u 801-875, en donde el patrón de modificación es idéntico al patrón de modificación mostrado en el identificador de secuencia de referencia. Es decir, los nucleótidos A, U, C y G pueden diferir en 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 85, 80, 75 o 70 % en comparación con lo mostrado en las secuencias, aunque la modificación permanece sin cambios.

[00288] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende, si el nucleótido mencionado está presente en la guía, nucleótidos modificados con 2'-O-Me en: los primeros tres nucleótidos en el terminal 5'; LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 y LS12 en el tallo inferior; B1 y B2 en la región de protuberancia; cada uno de los nucleótidos en la región de tallo superior; N16, N17 y N18 en la región de nexo; cada uno de los nucleótidos en la región de horquilla 1; un nucleótido entre la horquilla 1 y la horquilla 2; cada uno de los nucleótidos en la región de horquilla 2; y los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3'. En algunas formas de realización, el sgARN comprende además tres enlaces de PS entre los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y tres enlaces de PS entre los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3'.

[00289] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende, si el nucleótido mencionado está presente en la guía, nucleótidos modificados con 2'-O-Me en: los primeros tres nucleótidos en el terminal 5'; LS1, LS6, LS7, LS8, LS11 y LS12 en el tallo inferior; B1-B6 en la región de protuberancia; cada uno de los nucleótidos en la región de tallo superior; N16, N17 y N18 en la región de nexo; cada uno de los nucleótidos en la región de horquilla 1; un nucleótido entre la horquilla 1 y la horquilla 2; cada uno de los nucleótidos en la región de horquilla 2; y los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3'. En algunas formas de realización, el sgARN comprende además tres enlaces de PS entre los primeros cuatro nucleótidos en el terminal 5' y tres enlaces de PS entre los últimos cuatro nucleótidos en el terminal 3'.

[00290] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende nucleótidos modificados con 2'-F en: LS9 y LS10 en el tallo inferior; 15-N18 en la región de nexa; H2-9-HS-15 en la región de horquilla 2; y el penúltimo, antepenúltimo y anteantepenúltimo nucleótido en la región de terminal 3'.

[00291] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende nucleótidos modificados con 2'-F en: cada nucleótido en el tallo inferior; 15-N18 en la región de nexa; H2-9-HS-15 en la región de horquilla 2; y el penúltimo, antepenúltimo y anteantepenúltimo nucleótido en la región de terminal 3'.

[00292] En algunas formas de realización, se proporciona un gARN que comprende, si el nucleótido mencionado está presente en la guía, nucleótidos modificados con 2'-OMe en LS8, LS10, LS12, H1-2, H1-4, H1-6, H1-8, H1-10, H1-12, H2-1, H2-3, H2-5, H2-7, H2-9, H2-11, H2-13, H2-15 y el último y antepenúltimo nucleótidos en el terminal 3'; y modificaciones con 2'-F en LS7, LS9, LS11; H1-1, H1-3, H1-5, H1-7, H1-9, H1-11, H1-13, H2-2, H2-4, H2-6, H2-8, H2-10, H2-12, H2-14 y el penúltimo y anteantepenúltimo nucleótido en el terminal 3'.

[00293] Se pueden combinar cualquiera de los patrones de modificación anteriores con un patrón de modificación establecido en las formas de realización descritas anteriormente, por ejemplo, en la sección de síntesis o en la Tabla 1, en la medida en que estas no se superpongan. En el caso de que la combinación de un patrón de modificación anterior con un patrón de modificación establecido en la sección de síntesis o en la Tabla 1A sean modificaciones incompatibles (por ejemplo, que la misma posición sea tanto 2'-OMe como 2'-fluoro), prevalecerá la modificación establecida en la sección de síntesis o en la Tabla 1A.

sgARN; dominios/regiones de estos

[00294] En algunas formas de realización, un gARN proporcionado en la presente es un sgARN. *Briner AE et al., Molecular Cell* 56:333–339 (2014) describe dominios funcionales de sgARN, denominados en la presente "dominios", que incluyen el dominio "espaciador" que se encarga del direccionamiento y los dominios de "tallo inferior", "protuberancia", "tallo superior" (que puede incluir un tetrabucle), "nexa", "horquilla 1" y "horquilla 2". Ver Briner *et al.* en la página 334, Figura 1A. Como se describe con mayor detalle en otra parte de la presente, uno o más dominios (por ejemplo, la horquilla 1 y/o el tallo superior) se pueden acortar en un sgARN descrito en la presente.

[00295] La Tabla 3 proporciona un esquema de los dominios de un sgARN como se usa en la presente. En la Tabla 3, la "n" entre las regiones representa una cantidad variable de nucleótidos, por ejemplo, de 0 a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más. En algunas formas de realización, n es igual a 0. En algunas formas de realización, n es igual a 1.

Región de terminal 5'

[00296] En algunas formas de realización, el sgARN comprende nucleótidos en el terminal 5' como se muestra en la Tabla 3. En algunas formas de realización, el terminal 5' del sgARN comprende un espaciador o región guía que funciona para dirigir una proteína Cas, por ejemplo, una proteína Cas9, a una secuencia de nucleótidos diana. En algunas formas de realización, el terminal 5' no comprende una región guía. En algunas formas de

realización, el terminal 5' comprende un espaciador y nucleótidos adicionales que no funcionan para dirigir una proteína Cas a una región de nucleótido diana.

Tallo inferior

[00297] En algunas formas de realización, el sgARN comprende una región de tallo inferior (LS) que, cuando se visualiza de manera lineal, está separada mediante una región de tallo superior y protuberancia. Ver la Tabla 3.

[00298] En algunas formas de realización, las regiones de tallo inferior comprenden 1-12 nucleótidos, por ejemplo, en una forma de realización, las regiones de tallo inferior comprenden LS1-LS12. En algunas formas de realización, la región de tallo inferior comprende menos nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. En algunas formas de realización, la región de tallo inferior comprende más nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. Cuando la región de tallo inferior comprende menos o más nucleótidos que los mostrados en el esquema de la Tabla 3, el patrón de modificación, como será evidente para una persona del oficio de nivel medio, se debe mantener.

[00299] En algunas formas de realización, la región de tallo inferior tiene nucleótidos que son complementarios en la secuencia de ácidos nucleicos cuando se lee en direcciones opuestas. En algunas formas de realización, la complementariedad en la secuencia de ácidos nucleicos de tallo inferior conduce a una estructura secundaria de un tallo en el sgARN (por ejemplo, puede ocurrir un apareamiento de bases de las regiones entre sí). En algunas formas de realización, las regiones de tallo inferior pueden no ser perfectamente complementarias entre sí cuando se leen en direcciones opuestas.

Protuberancia

[00300] En algunas formas de realización, el sgARN comprende una región de protuberancia que comprende seis nucleótidos: B1-B6. Cuando se visualiza de manera lineal, la región de protuberancia se separa en dos regiones. Ver la Tabla 3. En algunas formas de realización, la región de protuberancia comprende seis nucleótidos, en donde los primeros dos nucleótidos están seguidos de una región de tallo superior, seguida de los últimos cuatro nucleótidos de la protuberancia. En algunas formas de realización, la región de protuberancia comprende menos nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. En algunas formas de realización, la región de protuberancia comprende más nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. Cuando la región de protuberancia comprende menos o más nucleótidos que los mostrados en el esquema de la Tabla 3, el patrón de modificación, como será evidente para una persona del oficio de nivel medio, se debe mantener.

[00301] En algunas formas de realización, la presencia de una protuberancia genera una retorcadura direccional entre los módulos de tallo inferior y superior en un sgARN.

Tallo superior

[00302] En algunas formas de realización, la región de tallo superior es una región de tallo superior acortada, tal como cualquiera de las regiones de tallo superior acortadas descritas en otra parte de la presente.

[00303] En otras formas de realización, el sgARN comprende una región de tallo superior que comprende 12 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de tallo superior comprende una secuencia de bucle. En algunos ejemplos, el bucle es un tetrabucle (un

bucle que consiste en cuatro nucleótidos). En algunas formas de realización, la región de tallo superior comprende más nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3.

[00304] Cuando la región de tallo superior comprende menos o más nucleótidos que los mostrados en el esquema de la Tabla 3, el patrón de modificación, como será evidente para una persona del oficio de nivel medio, se debe mantener.

[00305] En algunas formas de realización, la región de tallo superior tiene nucleótidos que son complementarios en la secuencia de ácidos nucleicos cuando se lee en direcciones opuestas. En algunas formas de realización, la complementariedad en la secuencia de ácidos nucleicos de tallo superior conduce a una estructura secundaria de un tallo en el sgARN (por ejemplo, puede ocurrir un apareamiento de bases de las regiones entre sí). En algunas formas de realización, las regiones de tallo superior pueden no ser perfectamente complementarias entre sí cuando se leen en direcciones opuestas.

Nexo

[00306] En algunas formas de realización, el sgARN comprende una región de nexo que se ubica entre la región de tallo inferior y la región de horquilla 1. En algunas formas de realización, el nexo comprende 18 nucleótidos. En algunas formas de realización, la región de nexo comprende los nucleótidos N1 a N18 como se muestra en la Tabla 3. En algunas formas de realización, la región de nexo comprende una sustitución (por ejemplo, en la posición N18) o carece de un nucleótido, tal como cualquiera de las regiones de nexo con una sustitución o que carecen de un nucleótido descritas en detalle en otra parte de la presente.

[00307] En algunas formas de realización, la región de nexo comprende menos nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. En algunas formas de realización, la región de nexo comprende más nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. Cuando la región de nexo comprende menos o más nucleótidos que los mostrados en el esquema de la Tabla 3, el patrón de modificación, como será evidente para una persona del oficio de nivel medio, se debe mantener.

[00308] En algunas formas de realización, la región de nexo tiene nucleótidos que son complementarios en la secuencia de ácidos nucleicos cuando se lee en direcciones opuestas. En algunas formas de realización, la complementariedad en la secuencia de ácidos nucleicos conduce a una estructura secundaria de un tallo y/o bucle de tallo en el sgARN (por ejemplo, puede ocurrir un apareamiento de bases de ciertos nucleótidos en la región de nexo entre sí). En algunas formas de realización, las regiones de nexo pueden no ser perfectamente complementarias entre sí cuando se leen en direcciones opuestas.

Horquilla

[00309] En algunas formas de realización, el sgARN comprende una o más regiones de horquilla. En algunas formas de realización, la región de horquilla está secuenciada abajo de (por ejemplo, 3' con respecto a) la región de nexo. En algunas formas de realización, la región de nucleótidos inmediatamente secuenciada abajo de la región de nexo se denomina "horquilla 1" o "H1". En algunas formas de realización, la región de nucleótidos 3' con respecto a la horquilla 1 se denomina "horquilla 2" o "H2". En algunas formas de realización, la región de horquilla comprende tanto la horquilla 1 como la horquilla 2. En algunas formas de realización, el sgARN comprende la horquilla 1 o la horquilla 2.

[00310] En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 es una región de horquilla 1 acortada, tal como cualquiera de las regiones de horquilla 1 acortadas descritas en otra parte de la presente.

[00311] En otras formas de realización, la región de horquilla 1 comprende 12 nucleótidos inmediatamente secuencia abajo de la región de nexo. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 comprende los nucleótidos H1-1 a H1-12 como se muestra en la Tabla 3.

[00312] En algunas formas de realización, la región de horquilla 2 comprende 15 nucleótidos secuencia abajo de la región de horquilla 1. En algunas formas de realización, la región de horquilla 2 comprende los nucleótidos H2-1 a H2-15 como se muestra en la Tabla 3.

[00313] En algunas formas de realización, uno o más nucleótidos están presentes entre las regiones de horquilla 1 y horquilla 2. El uno o más nucleótidos entre la región de horquilla 1 y 2 puede estar modificado o sin modificar. En algunas formas de realización, la horquilla 1 y la horquilla 2 están separadas por un nucleótido. En algunas formas de realización, las regiones de horquilla comprenden menos nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. En algunas formas de realización, las regiones de horquilla comprenden más nucleótidos que los mostrados en la Tabla 3. Cuando una región de horquilla comprende menos o más nucleótidos que los mostrados en el esquema de la Tabla 3, el patrón de modificación, como será evidente para una persona del oficio de nivel medio, se debe mantener.

[00314] En algunas formas de realización, una región de horquilla tiene nucleótidos que son complementarios en la secuencia de ácidos nucleicos cuando se lee en direcciones opuestas. En algunas formas de realización, las regiones de horquilla pueden no ser perfectamente complementarias entre sí cuando se leen en direcciones opuestas (por ejemplo, la parte superior o el bucle de la horquilla comprende nucleótidos no apareados).

[00315] En algunas formas de realización, el sgARN comprende un reemplazo de la horquilla 1 con nucleótidos "n", en donde "n" es un número entero entre 1 y 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3 y 2. En algunas formas de realización, la región de horquilla 1 de un sgARN está reemplazada por 2 nucleótidos.

Terminal 3'

[00316] El sgARN tiene un extremo 3', que es el último nucleótido del sgARN. La región de terminal 3' incluye los últimos 1-7 nucleótidos del extremo 3'. En algunas formas de realización, el extremo 3' es el extremo de la horquilla 2. En algunas formas de realización, el sgARN comprende nucleótidos después de las regiones de horquilla. En algunas formas de realización, el sgARN incluye una región de cola 3', en cuyo caso el último nucleótido de la cola 3' es el terminal 3'. En algunas formas de realización, la cola 3' comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20 o más nucleótidos, por ejemplo, que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla. En algunas formas de realización, la región de cola 3' comprende 1, 2, 3 o 4 nucleótidos que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla. En algunas formas de realización, la región de cola 3' comprende 4 nucleótidos que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla. En algunas formas de realización, la región de cola 3' comprende 1, 2 o 3 nucleótidos que no están asociados con la estructura secundaria de una horquilla.

Tabla 2 (porción conservada de un sgARN de spyCas9; SEQ ID NO: 400)

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 3 (regiones de sgARN (vista lineal, de 5' a 3'))

	LS1-6		B1-2		US1-12		B3-6	
terminal 5' (n)	tallo inferior	n	protuberancia	n	tallo superior	n	protuberancia	n
LS7-12		N1-18		H1-1 a H1-12		H2-1 a H2-15		
tallo inferior	n	nexo	n	horquilla 1	n	horquilla 2	terminal 3'	

Composiciones y kits

[00317] Se incluyen composiciones que comprenden cualquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) descritos en la presente y un portador, excipiente, diluyente o similar. En algunos casos, el excipiente o diluyente es inerte. En algunos casos, el excipiente o diluyente no es inerte. En algunas formas de realización, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende cualquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) descritos en la presente y un portador, excipiente, diluyente o similar aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende además una LNP. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende además una proteína Cas9 o un mRNA que codifica una proteína Cas9. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica comprende uno o más cualesquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), una LNP y una proteína Cas9 o mRNA que codifica una proteína Cas9.

[00318] También se proporcionan kits que comprenden uno o más gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), composiciones o formulaciones farmacéuticas descritos en la presente. En algunas formas de realización, un kit comprende además uno o más de un solvente, una solución, un amortiguador, cada uno separado de la composición o formulación farmacéutica, las instrucciones o el desecante.

Composiciones que comprenden un agente de fijación a ADN guiado por ARN o mRNA que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN

[00319] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones o formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) descrito en la presente y un agente de fijación a ADN guiado por ARN o un ácido nucleico (por ejemplo, un mRNA) que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN es una proteína Cas. En algunas formas de realización, el gARN junto con una proteína Cas o ácido nucleico (por ejemplo, mRNA) que codifica una proteína Cas se denomina RNP Cas. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN es uno que funciona con

el gARN para dirigir el agente de fijación a ADN guiado por ARN a una secuencia de ácidos nucleicos diana. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN es una proteína Cas del sistema CRISPR/Cas de tipo II. En algunas formas de realización, la proteína Cas es Cas9. En algunas formas de realización, la proteína Cas9 es una Cas9 de tipo silvestre. En algunas formas de realización, la proteína Cas9 deriva de la proteína Cas9 de *Streptococcus pyogenes*, por ejemplo, una Cas9 de *S. pyogenes* (spyCas9). En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones que comprenden al menos un gARN y una nucleasa o un mARN que codifica una spyCas9. En algunas formas de realización, la proteína Cas9 no deriva de *S. pyogenes*, pero funciona de la misma manera que Cas9 de *S. pyogenes*, de manera que el gARN específico para Cas9 de *S. pyogenes* dirigirá a la que no es Cas9 de *S. pyogenes* a su sitio diana. En algunas formas de realización, la proteína Cas9 deriva de la proteína Cas9 de *Staphylococcus aureus*, por ejemplo, una SaCas9. En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones que comprenden al menos un gARN y una nucleasa o un mARN que codifica una saCas9. En algunas formas de realización, la Cas induce una rotura bicatenaria en el ADN diana. Los equivalentes de la proteína spyCas9 y saCas9 están comprendidos por las formas de realización descritas en la presente.

[00320] Los agentes de fijación a ADN guiados por ARN, incluso Cas9, comprenden modificaciones y variantes de estos. Las versiones modificadas que tienen un dominio catalítico, ya sea RuvC o HNH, inactivo se denominan "nickasas". Las nickasas cortan solo una cadena en el ADN diana, por lo que se genera una rotura monocatenaria. Una rotura monocatenaria también se puede denominar "corte". En algunas formas de realización, las composiciones y los métodos comprenden nickasas. En algunas formas de realización, las composiciones y los métodos comprenden un agente de fijación a ADN guiado por ARN nickasa, tal como una Cas9 nickasa, que induce un corte en lugar de una rotura bicatenaria en el ADN diana.

[00321] En algunas formas de realización, la nucleasa, por ejemplo, el agente de fijación a ADN guiado por ARN, puede estar modificado para que contenga solo un dominio de nucleasa funcional. Por ejemplo, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar modificado de tal manera que uno de los dominios de nucleasa esté mutado o total o parcialmente eliminado para reducir su actividad de escisión de ácido nucleico. En algunas formas de realización, se usa una Cas nickasa que tiene un dominio RuvC con actividad reducida. En algunas formas de realización, se usa una Cas nickasa que tiene un dominio RuvC inactivo. En algunas formas de realización, se usa una Cas nickasa que tiene un dominio HNH con actividad reducida. En algunas formas de realización, se usa una Cas nickasa que tiene un dominio HNH inactivo.

[00322] En algunas formas de realización, un aminoácido conservado dentro de un dominio de nucleasa de agente de fijación a ADN guiado por ARN está sustituido para reducir o alterar la actividad de nucleasa. En algunas formas de realización, una proteína Cas puede comprender una sustitución de aminoácidos en el dominio de nucleasa RuvC o similar a RuvC. Las sustituciones de aminoácidos de ejemplo en el dominio de nucleasa RuvC o similar a RuvC incluyen D10A (en función de la proteína Cas9 de *S. pyogenes*). En algunas formas de realización, la proteína Cas puede comprender una sustitución de aminoácidos en el dominio de nucleasa HNH o similar a HNH. Las sustituciones de aminoácidos de ejemplo en el dominio de nucleasa HNH o similar a HNH incluyen E762A, H840A, N863A,

H983A y D986A (en función de la proteína spyCas9).

[00323] En algunas formas de realización, el complejo de RNP descrito en la presente comprende una nickasa o un mARN que codifica una nickasa y un par de gARN (de los cuales uno o ambos pueden ser sgARN) que son complementarios a las cadenas sentido y antisentido de la secuencia diana, respectivamente. En esta forma de realización, los gARN (por ejemplo, sgARN) dirigen la nickasa a una secuencia diana e introducen una rotura bicatenaria (DSB) al generar un corte en las cadenas opuestas de la secuencia diana (es decir, un corte doble). En algunas formas de realización, el uso de un corte doble puede mejorar la especificidad y reducir los efectos fuera de la diana. En algunas formas de realización, se usa un agente de fijación a ADN guiado por ARN nickasa junto con dos gARN distintos (por ejemplo, sgARN) que se seleccionan para que estén cerca para producir un corte doble en el ADN diana.

[00324] En algunas formas de realización, se usan proteínas Cas quiméricas, donde un dominio o región de la proteína está reemplazado por una porción de una proteína diferente. En algunas formas de realización, un dominio de nucleasa Cas puede estar reemplazado con un dominio de una nucleasa diferente, tal como Fok1. En algunas formas de realización, una proteína Cas puede ser una nucleasa modificada.

[00325] En algunas formas de realización, la proteína Cas comprende una proteína de fusión que comprende una nucleasa Cas catalíticamente inactiva (por ejemplo, Cas9) ligada a un dominio funcional heterólogo (ver, por ejemplo, WO2014152432). En algunas formas de realización, la Cas9 catalíticamente inactiva deriva de *S. pyogenes*. En algunas formas de realización, la Cas catalíticamente inactiva comprende mutaciones que inactivan la Cas. En algunas formas de realización, el dominio funcional heterólogo es un dominio que modifica la expresión génica, las histonas o el ADN. En algunas formas de realización, el dominio funcional heterólogo es un dominio activador de la transcripción o un dominio inhibidor de la transcripción. En algunas formas de realización, la nucleasa es una nucleasa Cas catalíticamente inactiva, tal como dCas9.

[00326] En algunas formas de realización, la secuencia diana puede ser adyacente a un PAM. En algunas formas de realización, el PAM puede ser adyacente a o puede estar dentro de 1, 2, 3 o 4 nucleótidos del extremo 3' de la secuencia diana. La longitud y la secuencia del PAM puede depender de la proteína Cas utilizada. Por ejemplo, el PAM puede seleccionarse de un consenso o una secuencia de PAM en particular para una proteína Cas9 específica u ortólogo de Cas9, incluso los divulgados en la Figura 1 de Ran *et al.*, Nature 520:186-191 (2015). En algunas formas de realización, el PAM puede comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de longitud. Los ejemplos no limitativos de secuencias de PAM incluyen NGG, NAG, NGA, NGAG, NGCG, NNGRRT, TTN, NGGNG, NG, NAAAAN, NNAAA AW, NNNNACA, GNNNCNNA y NNNNGATT (en donde N se define como cualquier nucleótido, y W se define como A o T y R se define como A o G). En algunas formas de realización, la secuencia de PAM puede ser NGG. En algunas formas de realización, la secuencia de PAM puede ser NGGNG. En algunas formas de realización, la secuencia de PAM puede ser NNAAA AW.

[00327] En algunas formas de realización, el dominio funcional heterólogo puede facilitar el transporte del agente de fijación 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 formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con 1-10 NLS. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con 1-5 NLS. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con una NLS. Cuando se usa una NLS, la NLS puede estar fusionada en el terminal N o el terminal C de la secuencia del agente de fijación a ADN guiado por ARN. También puede insertarse dentro de la secuencia del agente de fijación a ADN guiado por ARN. En otras formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con más de una NLS. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con 2, 3, 4 o 5 NLS. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con dos NLS. En ciertas circunstancias, las dos NLS pueden ser iguales (por ejemplo, dos SV40 NLS) o diferentes. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN está fusionado con dos secuencias de NLS (por ejemplo, SV40) en el terminal carboxi. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con dos NLS, una en el terminal N y una en el terminal C. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede estar fusionado con 3 NLS. En algunas formas de realización, el agente de fijación a ADN guiado por ARN puede no estar fusionado con NLS alguna. En algunas formas de realización, la NLS puede ser una secuencia monopartita, tal como, por ejemplo, la SV40 NLS, PKKKRKV (SEQ ID NO: 1001) o PKKKRRV (SEQ ID NO: 1002). En algunas formas de realización, la NLS puede ser una secuencia bipartita, tal como la NLS de nucleoplasmina, KRPAATKKAGQAKKKK (SEQ ID NO: 1003). En una forma de realización específica, una sola NLS PKKKRKV (SEQ ID NO: 1001) puede estar fusionada en el terminal C del agente de fijación a ADN guiado por ARN. Se incluyen opcionalmente uno o más ligadores en el sitio de fusión.

[00328] En algunas formas de realización, se utiliza un ácido nucleico (por ejemplo, mRNA) que comprende un ORF que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN que tiene una o más de las siguientes características. En algunas formas de realización, el ORF que codifica el agente de fijación a ADN guiado por ARN, por ejemplo, una nucleasa Cas9, tal como una Cas9 de *S. pyogenes*, tiene un contenido de adenina que varía de su contenido de adenina mínimo a alrededor de 150 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el contenido de adenina del ORF es menor o igual a alrededor de 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, 105 %, 104 %, 103 %, 102 % o 101 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina igual a su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 150 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 145 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 140 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 135 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 130 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de adenina menor o igual a alrededor de 125 % de su contenido de adenina mínimo. En algunas formas de

o igual a alrededor de 150 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 145 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 140 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 135 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 130 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 125 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 120 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 115 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 110 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 105 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 104 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 103 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 102 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina menor o igual a alrededor de 101 % de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo.

[00330] En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina que varía de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo al contenido de dinucleótido de adenina que es de 90 % o menor que el contenido de dinucleótido de adenina máximo de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el mRNA en cuestión. En algunas formas de realización, el contenido de dinucleótido de adenina del ORF es menor o igual a alrededor de 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % del contenido de dinucleótido de adenina máximo de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el mRNA en cuestión.

[00331] En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina que varía de 0 trinucleótidos de adenina a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 o 50 trinucleótidos de adenina (donde una serie más larga de adeninas se cuenta como la cantidad de segmentos de tres adeninas únicos dentro de esta, por ejemplo, un tetranucleótido de adenina contiene dos trinucleótidos de adenina, un pentanucleótido de adenina contiene tres trinucleótidos de adenina, etc.). En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina que varía de 0 % de trinucleótidos de adenina a 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 1,5 % o 2 % de trinucleótidos de adenina, donde el contenido porcentual de trinucleótidos de adenina se

calcula como el porcentaje de posiciones en una secuencia que ocupan las adeninas que forman parte de un trinucleótido de adenina (o la serie más larga de adeninas), de manera que cada una de las secuencias UUUAAA y UUUUAAAA tenga un contenido de trinucleótido de adenina de 50 %. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 2 %. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 1,5 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 1 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,9 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,8 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,7 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,6 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,5 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,4 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,3 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,2 %. En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina menor o igual a 0,1 %. En algunas formas de realización, se proporciona un ácido nucleico que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN que comprende un ORF que no contiene trinucleótidos de adenina.

[00332] En algunas formas de realización, el ORF tiene un contenido de trinucleótido de adenina que varía de su contenido de trinucleótido de adenina mínimo al contenido de trinucleótido de adenina que es de 90 % o menor que el contenido de trinucleótido de adenina máximo de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el mARN en cuestión. En algunas formas de realización, el contenido de trinucleótido de adenina del ORF es menor o igual a alrededor de 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % del contenido de trinucleótido de adenina máximo de una secuencia de referencia que codifica la misma proteína que el mARN en cuestión.

[00333] Se puede reducir el contenido de adenina, el contenido de dinucleótido de adenina o el contenido de trinucleótido de adenina de un determinado ORF, por ejemplo, al utilizar codones de adenina mínimos en una fracción suficiente del ORF. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos de un agente de fijación a ADN guiado por ARN se puede retrotraducir a una secuencia de ORF al convertir los aminoácidos en codones, en donde algunos o todos los ORF utilizan los codones de adenina mínimos de ejemplo que se muestran a continuación. En algunas formas de realización, al menos alrededor de 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en el ORF son codones enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4. Codones de adenina mínimos de ejemplo

	Aminoácido	Codón de adenina mínimo
A	Alanina	GCU o GCC o GCG
G	Glicina	GGU o GGC o GGG
V	Valina	GUC o GUU o GUG
D	Ácido aspártico	GAC o GAU
E	Ácido glutámico	GAG

I	Isoleucina	AUC o AUU
T	Treonina	ACU o ACC o ACG
N	Asparagina	AAC o AAU
K	Lisina	AAG
S	Serina	UCU o UCC o UCG
R	Arginina	CGU o CGC o CGG
L	Leucina	CUG o CUC o CUU
P	Prolina	CCG o CCU o CCC
H	Histidina	CAC o CAU
Q	Glutamina	CAG
F	Fenilalanina	UUC o UUU
Y	Tirosina	UAC o UAU
C	Cisteína	UGC o UGU
W	Triptófano	UGG
M	Metionina	AUG

[00334] En algunas formas de realización, se proporciona un ácido nucleico que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN, por ejemplo, una nucleasa Cas9, tal como una Cas9 de *S. pyogenes*, que comprende un ORF que consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos alrededor de 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones son codones enumerados en la Tabla 4. En algunas formas de realización, el ORF tiene homopolímeros de nucleótidos mínimos, por ejemplo, cadenas repetidas de los mismos nucleótidos. Por ejemplo, en algunas formas de realización, cuando se selecciona un codón de uridina mínimo de los codones enumerados en la Tabla 4, se construye un ácido nucleico al seleccionar los codones de adenina mínimos que reducen la cantidad y longitud de los homopolímeros de nucleótidos, por ejemplo, al seleccionar GCG en lugar de GCC para alanina o al seleccionar GGC en lugar de GGG para glicina.

[00335] En cualquiera de las formas de realización anteriores, el ácido nucleico puede ser un mARN.

[00336] En algunas formas de realización, al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones de un conjunto de codones mostrado en la Tabla 5 (por ejemplo, el conjunto de codones de U inferior, A inferior o A/U inferior). Los codones en los conjuntos de U inferior, A inferior y A/U inferior utilizan codones que minimizan los nucleótidos indicados al tiempo que también utilizan codones que corresponden a tARN altamente expresados, donde hay más de una opción disponible. En algunas formas de realización, al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones del conjunto de codones de U inferior mostrado en la Tabla 5. En algunas formas de realización, al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones del conjunto de codones de A inferior mostrado en la Tabla 5. En algunas formas de realización, al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de los codones en un ORF son codones del conjunto de codones de A/U inferior mostrado en la Tabla 5.

Tabla 5. Conjuntos de codones de ejemplo

Aminoácido	U inferior	A inferior	A/U inferior	Semivida prolongada
Gly	GGC	GGC	GGC	GGT
Glu	GAG	GAG	GAG	GAA
Asp	GAC	GAC	GAC	GAC

Val	GTG	GTG	GTG	GTC
Ala	GCC	GCC	GCC	GCC
Arg	AGA	CGG	CGG	AGA
Ser	AGC	TCC	AGC	TCT
Lys	AAG	AAG	AAG	AAG
Asn	AAC	AAC	AAC	AAC
Met	ATG	ATG	ATG	ATG
Ile	ATC	ATC	ATC	ATC
Thr	ACC	ACC	ACC	ACC
Trp	TGG	TGG	TGG	TGG
Cys	TGC	TGC	TGC	TGC
Tyr	TAC	TAC	TAC	TAC
Leu	CTG	CTG	CTG	TTG
Phe	TTC	TTC	TTC	TTC
Gln	CAG	CAG	CAG	CAA
His	CAC	CAC	CAC	CAC

Secuencias de ejemplo

[00337] En algunas formas de realización, el ORF que codifica el agente de fijación a ADN guiado por ARN comprende una secuencia con al menos 90 %, 93 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 100 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 o 1129-1146; y/o el ORF tiene al menos 90 %, 93 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 100 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 o 1129-1146 en al menos sus primeros 50, 200, 250 o 300 nucleótidos, o al menos 95 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 o 1129-1146 en al menos sus primeros 30, 50, 70, 100, 150, 200, 250 o 300 nucleótidos; y/o el ORF consiste en un conjunto de codones de los cuales al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 100 % de los codones son codones enumerados en la Tabla 4 o 5; y/o el ORF tiene un contenido de adenina que varía de su contenido de adenina mínimo a 123 % del contenido de adenina mínimo; y/o el ORF tiene un contenido de dinucleótido de adenina que varía de su contenido de dinucleótido de adenina mínimo a 150 % del contenido de dinucleótido de adenina mínimo. En algunas formas de realización, el polinucleótido que codifica el agente de fijación a ADN guiado por ARN comprende una secuencia con al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 100 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 o 1129-1146.

[00338] En algunas formas de realización, el mARN comprende una secuencia con al menos 90 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 o 1127, en donde la secuencia comprende un ORF que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN. En algunas formas de realización, el mARN comprende una secuencia con al menos 90 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 o 1127, en donde la secuencia comprende un ORF que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN, en donde los primeros tres nucleótidos de SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 o 1127 están omitidos. En algunas formas de realización, el mARN comprende una secuencia con al menos 90 % de identidad con cualquiera de SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 o 1127, en donde la secuencia comprende un ORF que codifica un agente de fijación a ADN guiado por ARN, en donde los primeros tres nucleótidos de SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 o 1127 están omitidos y/o la secuencia codificante de ORF contenida dentro de SEQ ID NO: 1101, 1123, 1124 o 1127 está sustituida con la secuencia codificante de cualquiera de SEQ ID NO: 1102-1122, 1125, 1126 o 1129-1146. En algunas formas de realización, cualquiera de

los niveles de identidad anteriores es de al menos 95 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 %.

Métodos de modulación de genes

[00339] En algunas formas de realización, uno o más cualesquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), las composiciones o las formulaciones farmacéuticas descritos en la presente son para su uso en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto.

[00340] En algunas formas de realización, la invención comprende un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto, que comprende administrar uno o más cualesquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), las composiciones o las formulaciones farmacéuticas descritos en la presente.

[00341] En algunas formas de realización, la invención comprende un método o uso para modificar un ADN diana, que comprende administrar o suministrar uno o más cualesquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), las composiciones o las formulaciones farmacéuticas descritos en la presente.

[00342] En algunas formas de realización, la invención comprende un método o uso para la modulación de un gen diana, que comprende administrar o suministrar uno o más cualesquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), las composiciones o las formulaciones farmacéuticas descritos en la presente. En algunas formas de realización, la modulación es la edición del gen diana. En algunas formas de realización, la modulación es un cambio en la expresión de la proteína codificada por el gen diana.

[00343] En algunas formas de realización, el método o uso da como resultado la edición de genes. En algunas formas de realización, el método o uso da como resultado una rotura bicatenaria dentro del gen diana. En algunas formas de realización, el método o uso da como resultado la formación de mutaciones de indeles durante la unión de extremos no homólogos de la DSB. En algunas formas de realización, el método o uso da como resultado una inserción o eliminación de nucleótidos en un gen diana. En algunas formas de realización, la inserción o eliminación de nucleótidos en un gen diana conduce a una mutación de desplazamiento de marco o un codón de detención prematuro que da como resultado una proteína no funcional. En algunas formas de realización, la inserción o eliminación de nucleótidos en un gen diana conduce a una inactivación o eliminación de la expresión del gen diana. En algunas formas de realización, el método o uso comprende la reparación dirigida por homología de una DSB. En algunas formas de realización, el método o uso 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 nucleasa.

[00344] En algunas formas de realización, el método o uso da como resultado la modulación de genes. En algunas formas de realización, la modulación de genes es un aumento o una disminución en la expresión génica, un cambio en el estado de metilación del ADN o una modificación de una subunidad de histona. En algunas formas de realización, el método o uso da como resultado un aumento o una disminución de la expresión de la proteína codificada por el gen diana.

[00345] La eficacia de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) se puede evaluar

in vitro e *in vivo*. En algunas formas de realización, la invención comprende uno o más de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), las composiciones o las formulaciones farmacéuticas descritos en la presente, en donde el gARN da como resultado la modulación de genes cuando se lo proporciona a una célula junto con Cas9 o mARN que codifica Cas9. En algunas formas de realización, la eficacia del gARN se puede medir *in vitro* o *in vivo*.

[00346] En algunas formas de realización, la actividad de una RNP Cas que comprende un gARN se compara con la actividad de una RNP Cas que comprende un sgARN no modificado o un sgARN de referencia que carece de modificaciones presentes en el sgARN, tales como una o más regiones acortadas y/o sustituciones de sitio YA.

[00347] En algunas formas de realización, la eficacia de un gARN en el aumento o la disminución de la expresión de la proteína diana se determina al medir la cantidad de proteína diana.

[00348] En algunas formas de realización, la eficacia de la edición con gARN específicos se determina mediante la edición presente en la ubicación diana en el genoma después de la administración de Cas9 y el gARN. En algunas formas de realización, la eficacia de la edición con gARN específicos se mide mediante secuenciación de próxima generación. En algunas formas de realización, se determina el porcentaje de edición de la región diana de interés. En algunas formas de realización, la cantidad total de lecturas de secuencias con inserciones o eliminaciones de nucleótidos en la región diana de interés sobre la cantidad total de lecturas de secuencias se mide después de la administración de un gARN y Cas9.

[00349] En algunas formas de realización, la eficacia de la edición con gARN específicos se mide mediante la presencia de inserciones o eliminaciones de nucleótidos introducidas mediante edición de genes exitosa. En algunas formas de realización, la actividad de una Cas9 y gARN se evalúa en ensayos bioquímicos. En algunas formas de realización, la actividad de una Cas9 y gARN se evalúa en un ensayo de escisión libre de células. En algunas formas de realización, la actividad de una Cas9 y gARN se evalúa en células Neuro2A.

[00350] En algunas formas de realización, la actividad de gARN modificados se mide después de la dosis *in vivo* de LNP que comprenden gARN modificados y proteína Cas o mARN que codifica la proteína Cas.

[00351] En algunas formas de realización, la eficacia *in vivo* de un gARN o una composición proporcionados en la presente se determina mediante la eficacia de la edición medida en el ADN extraído del tejido (por ejemplo, tejido hepático) después de la administración de gARN y Cas9.

[00352] En algunas formas de realización, la activación de la respuesta inmunitaria del sujeto se mide mediante concentraciones de citocinas en suero después de la dosis *in vivo* de sgARN junto con mARN de Cas9 o proteína (por ejemplo, formulados en una LNP). En algunas formas de realización, la citocina es interferón-alfa (IFN-alfa), interleucina 6 (IL-6), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y/o factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

[00353] En algunas formas de realización, la administración de RNP Cas o mARN de Cas9 junto con el gARN modificado (por ejemplo, sgARN o dgARN) produce concentraciones en suero más bajas de citocinas inmunitarias en comparación con la administración de un

sgARN no modificado. En algunas formas de realización, la invención comprende un método para reducir la concentración en suero de citocinas inmunitarias de un sujeto, que comprende administrar cualquiera de los gARN divulgados en la presente, en donde el gARN produce una concentración más baja de citocinas inmunitarias en el suero de un sujeto en comparación con un gARN de control que no está modificado de manera similar.

Administración de LNP de gARN

[00354] Las nanopartículas lipídicas (LNP) son un medio conocido de administración de carga de nucleótido y proteína, y se las puede usar para administrar los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN), las composiciones o las formulaciones farmacéuticas divulgados en la presente. En algunas formas de realización, las LNP administran ácido nucleico, proteína o ácido nucleico junto con proteína.

[00355] En algunas formas de realización, la invención comprende un método para administrar cualquiera de los gARN (por ejemplo, sgARN, dgARN o crARN) divulgados en la presente a un sujeto, en donde el gARN está asociado con una LNP. En algunas formas de realización, el gARN/LNP también está asociado con una Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[00356] En algunas formas de realización, la invención comprende una composición que comprende cualquiera de los gARN divulgados y una LNP. En algunas formas de realización, la composición comprende además una Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[00357] En algunas formas de realización, las LNP comprenden lípidos catiónicos. En algunas formas de realización, las LNP comprenden (9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato, también denominado 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato). En algunas formas de realización, las LNP comprenden relaciones molares de una amina lipídica catiónica con respecto a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 4,5.

[00358] En algunas formas de realización, las LNP asociadas con los gARN divulgados en la presente son para su uso en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno.

[00359] La electroporación es un medio conocido para administrar la carga, y se puede usar cualquier metodología de electroporación para administrar cualquiera de los gARN divulgados en la presente. En algunas formas de realización, se puede usar electroporación para administrar cualquiera de los gARN divulgados en la presente y Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[00360] En algunas formas de realización, la invención comprende un método para administrar cualquiera de los gARN divulgados en la presente a una célula *ex vivo*, en donde el gARN está asociado con una LNP o no está asociado con una LNP. En algunas formas de realización, el gARN/LNP o gARN también está asociado con una Cas9 o un mARN que codifica Cas9.

[00361] Esta descripción y las formas de realización de ejemplo no deben considerarse limitativas. A los fines de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos

que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, han de entenderse como modificados en todos los casos por la expresión "alrededor de", si es que no están ya modificados de esa manera. "Alrededor de" indica un grado de variación que no afecta sustancialmente las propiedades del objeto descrito, por ejemplo, dentro de 10 %, 5 %, 2 % o 1 %. En consecuencia, 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 en función 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 debe interpretarse, al menos, a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

[00362] Se observa que, como se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la", y cualquier uso en singular de cualquier palabra, incluyen referentes plurales a menos que estén limitadas expresa e inequívocamente a un referente. Como se usa en la presente, el término "incluye" y sus variantes gramaticales no pretenden ser limitativos, de modo que la enumeración de elementos en una lista no implica la exclusión de otros elementos similares que pueden sustituir los elementos enumerados o sumarse a estos.

EJEMPLOS

[00363] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas formas de realización divulgadas y no deben considerarse limitativos del alcance de esta divulgación de manera alguna.

Ejemplo 1 – Edición *in vitro* en hepatocitos primarios de ratón (PMH)

[00364] Se diseñaron sgARN cortos que se dirigen al gen de TTR de ratón y *Macaca fascicularis* como se muestra en la Tabla 1A y se lipofectaron, como se proporciona a continuación, en hepatocitos primarios de ratón (PMH). Los PMH (Gibco, N.º de lote 793) se descongelaron y se volvieron a suspender en medio para descongelar hepatocitos con complementos (Gibco, N.º de catálogo CM7500), seguido de centrifugación. Se descartó el sobrenadante y las células peletizadas se volvieron a suspender en medio para colocar hepatocitos en placas más paquete de complemento (Invitrogen, N.º de catálogo A1217601 y CM3000). Las células se contaron y se colocaron en placas de 96 cavidades recubiertas con Bio-coat collagen I (ThermoFisher, N.º de catálogo 877272) a una densidad de 15.000 células/cavidad para PMH. Se permitió que las células colocadas en placas se asienten y adhieran durante 5 horas en una incubadora de cultivos tisulares a 37 °C y una atmósfera de 5 % de CO₂. Después de la incubación, se revisaron las células para detectar la formación de monocapas y se las lavó una vez con medio de cultivo de hepatocitos (Takara, N.º de catálogo Y20020 y/o Invitrogen, N.º de catálogo A1217601 y CM4000). La lipofección de mRNA de Cas9 y gARN utilizó formulaciones de lípidos mezcladas previamente. El reactivo de lipofección contenía ((9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato de lípido ionizable, también denominado 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato), colesterol, DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50:38:9:3, respectivamente. Esta mezcla se

reconstituyó en 100 % de etanol, luego se mezcló con cargas de ARN (por ejemplo, mARN de Cas9 y gARN) en una relación molar de amina lipídica con respecto a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 6,0. El ARN guía se sintetizó químicamente mediante proveedores comerciales o mediante el uso de técnicas de síntesis *in vitro* estándar con nucleótidos modificados. Se produjo un ORF de Cas9 de la Tabla 1B mediante transcripción *in vitro* (IVT) como se describe en WO2019/067910, ver, por ejemplo, ¶ 354, con un tiempo de reacción de IVT de 2 horas y purificación del mARN mediante precipitación de LiCl seguida de filtración de flujo tangencial.

[00365] Las lipofecciones se realizaron con 6 % de suero de *Macaca fascicularis* y una relación de gARN con respecto a mARN de 1:1 en peso.

[00366] **Aislamiento de ADN genómico**

[00367] Se recolectaron células PMH después de la transfección a las 72 horas. El gADN se extrajo de cada cavidad de una placa de 96 cavidades mediante el uso de 50 µl/cavidad de solución de extracción de ADN QuickExtract (Epicentre, N.º de catálogo QE09050) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

[00368] **Secuenciación de próxima generación ("NGS") y análisis de eficacia de edición**

[00369] Para determinar cuantitativamente la eficacia de la edición en la ubicación diana en el genoma, se utilizó secuenciación para identificar la presencia de inserciones y eliminaciones introducidas por la edición de genes. Se diseñaron cebadores de PCR alrededor del sitio diana dentro del gen de interés (por ejemplo, TTR), y se amplificó el área genómica de interés. El diseño de las secuencias de cebadores se realizó de la manera estándar en el campo.

[00370] Se llevó a cabo una PCR adicional de acuerdo con los protocolos del fabricante (Illumina) para agregar química para secuenciación. Los amplicones se secuenciaron en un instrumento Illumina MiSeq. Las lecturas se alinearon con el genoma de referencia (por ejemplo, hg38) después de eliminar las que tenían bajas calificaciones de calidad. Los archivos resultantes que contenían las lecturas se mapearon al genoma de referencia (archivos BAM), donde se seleccionaron las lecturas que se superponían con la región diana de interés y se calculó la cantidad de lecturas de tipo silvestre en comparación con la cantidad de lecturas que contenían una inserción o eliminación ("indel").

[00371] El porcentaje de edición (por ejemplo, la "eficacia de edición" o "edición en porcentaje") se define como la cantidad total de lecturas de secuencia con inserciones o eliminaciones ("indeles") sobre la cantidad total de lecturas de secuencia, incluso de tipo silvestre.

[00372] La respuesta a la dosis de eficacia de edición para la concentración de guía se realizó en muestras por duplicado. La Tabla 6 muestra la desviación estándar (SD) y media de edición en cada concentración de guía y un valor de EC₅₀ calculado.

[00373] Tabla 6 – Edición en hepatocitos primarios de ratón

Guía	EC ₅₀ (nM)	SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G013772	38,0	n/d	150	3 %	0 %

			75	5 %	2 %
			38	2 %	1 %
			19	1 %	0 %
			9	0 %	0 %
			5	0 %	0 %
			2	0 %	0 %
G013773	12,7	1,4	150	96 %	2 %
			75	96 %	4 %
			38	90 %	1 %
			19	72 %	5 %
			9	42 %	7 %
			5	28 %	7 %
			2	20 %	10 %
G013774	n/d	n/d	150	2 %	0 %
			75	3 %	0 %
			38	1 %	0 %
			19	1 %	0 %
			9	0 %	0 %
			5	0 %	0 %
			2	0 %	0 %
G013775	n/d	n/d	150	0 %	0 %
			75	0 %	0 %
			38	0 %	0 %
			19	0 %	0 %
			9	0 %	0 %
			5	0 %	0 %
			2	0 %	0 %
G013776	10,1	1,9	150	96 %	0 %
			75	94 %	0 %
			38	89 %	6 %
			19	71 %	11 %
			9	52 %	16 %
			5	25 %	9 %
			2	15 %	11 %
G010039	13,4	2,0	150	83 %	0 %
			75	81 %	3 %
			38	72 %	0 %
			19	53 %	22 %
			9	32 %	10 %
			5	12 %	6 %
			2	6 %	1 %
G012402	7,9	0,8	150	86 %	0 %
			75	86 %	1 %
			38	81 %	7 %
			19	73 %	6 %
			9	60 %	6 %
			5	33 %	6 %
			2	23 %	4 %
G012401	8,5	1,1	150	97 %	0 %
			75	94 %	1 %
			38	89 %	2 %
			19	82 %	2 %
			9	61 %	14 %
			5	33 %	12 %
			2	23 %	7 %

Ejemplo 2 – Edición *in vitro* de series de eliminaciones en hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH)

[00374] Se diseñaron sgARN adicionales que se dirigen a los genes de TTR de ratón y *Macaca fascicularis* como se muestra en la Tabla 1A y se lipofectaron en hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH). Las células se prepararon, se trataron y se

analizaron como se describió anteriormente a menos que se indique de otro modo. Específicamente, se utilizaron células PCH de In Vitro ADMET Laboratories, Inc. N.º de lote 10281011 y se colocaron en placas a una densidad de 50.000 células/cavidad. Las muestras por duplicado se incluyeron en el ensayo, excepto G015651 que se evaluó sola. La media de resultados de edición con la desviación estándar se muestran en la Tabla 7 y la Figura 2.

Tabla 7 - Edición *in vitro* en PCH

Guía	Media de % de edición	SD	Guía	Media de % de edición	SD	Guía	Media de % de edición	SD
G015631	38,3 %	14,9 %	G015656	31,1 %	11,2 %	G015680	1,9 %	0,4 %
G015632	41,4 %	14,5 %	G015656	25,6 %	8,3 %	G015681	1,5 %	0,1 %
G015633	41,5 %	2,8 %	G015657	12,0 %	6,7 %	G015682	1,2 %	0,1 %
G015634	5,4 %	3,6 %	G015658	13,2 %	10,4 %	G015683	1,0 %	0,1 %
G015635	57,0 %	7,8 %	G015659	6,5 %	6,4 %	G015684	1,1 %	0,4 %
G015636	57,3 %	8,8 %	G015660	10,3 %	6,4 %	G015685	37,5 %	8,9 %
G015637	67,1 %	8,7 %	G015661	15,4 %	13,4 %	G015686	42,7 %	10,3 %
G015638	60,5 %	1,3 %	G015662	8,0 %	4,2 %	G015687	38,8 %	21,6 %
G015639	65,0 %	4,8 %	G015663	17,5 %	9,8 %	G015688	40,5 %	12,0 %
G015640	62,5 %	2,0 %	G015664	22,8 %	17,7 %	G015689	25,7 %	17,5 %
G015641	64,5 %	2,1 %	G015665	36,4 %	19,5 %	G015690	8,2 %	6,8 %
G015642	69,1 %	2,5 %	G015666	15,9 %	14,6 %	G015691	16,9 %	12,9 %
G015643	49,0 %	5,0 %	G015667	1,1 %	0,4 %	G015692	50,7 %	17,9 %
G015644	32,6 %	8,8 %	G015668	1,1 %	0,1 %	G015693	41,9 %	8,0 %
G015645	3,5 %	0,4 %	G015669	1,5 %	0,4 %	G015694	32,6 %	17,2 %
G015646	38,4 %	17,1 %	G015670	0,9 %	0,1 %	G015695	43,6 %	7,6 %
G015647	51,4 %	7,4 %	G015671	14,2 %	4,1 %	G015696	38,7 %	12,0 %
G015648	55,3 %	19,6 %	G015672	1,7 %	0,1 %	G015697	23,3 %	15,8 %
G015649	52,5 %	2,8 %	G015673	18,7 %	11,2 %	G015698	44,0 %	13,7 %
G015650	45,3 %	12,3 %	G015674	4,9 %	2,4 %	G015699	38,4 %	19,4 %
G015651	44,9 %	n/a	G015675	2,2 %	0,1 %	G015700	0,8 %	0,1 %
G015652	58,3 %	16,3 %	G015676	3,3 %	3,4 %	G015701	40,0 %	21,2 %
G015653	53,1 %	15,3 %	G015677	1,4 %	0,8 %	G015702	0,8 %	0,1 %
G015654	43,2 %	16,8 %	G015678	48,8 %	6,5 %	G000502	47,3 %	10,1 %
G015655	47,0 %	6,3 %	G015679	5,8 %	1,3 %	G012401	51,4 %	13,1 %

Ejemplo 3 – Edición *in vitro* de guías adicionales en PCH con lipofección

[00375] Se diseñaron sgARN que se dirigen a los genes de TTR de *Macaca fascicularis* como se muestra en la Tabla 1A que combinaban eliminaciones o modificaciones químicas en diferentes regiones de la región constante de sgARN. Las guías y mRNA de Cas9 se lipofectaron en hepatocitos primarios de *Macaca fascicularis* (PCH). Las células se prepararon, se trataron y se analizaron como se describió anteriormente a menos que se indique de otro modo. Las guías se evaluaron en una curva de respuesta a la dosis de 2 veces en 7 puntos a partir de una concentración de guía de 50 nM como se muestra en las Tablas 8-9. Las muestras por duplicado se incluyeron en el ensayo, excepto G000502 que se evaluó por cuadruplicado. Los valores de EC₅₀ y la media de resultados de edición se muestran en las Tablas 8-9. Las curvas de respuesta a la dosis se grafican en la Figura 3A y la Figura 3B.

Tabla 8– Eficacia de edición en PCH con lipofección					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G000502	5,3	0,2	100	87,6	2,1
			50	85,1	2,4
			25	81,1	1,9
			12,5	72,4	1,0
			6,25	51,8	2,7
			3,125	24,8	2,1
			1,563	11,5	3,1
			0,781	5	0,4
G012401	6,8	0,4	100	86,9	2,7
			50	84,1	2,9
			25	77,4	0,2
			12,5	61,7	3,8
			6,25	45,1	0,7
			3,125	17,8	1,5
			1,563	10,8	2,4
			0,781	4,2	1,4
G009978	12,5	0,6	100	87,2	3,4
			50	82,3	3,8
			25	66,5	3,6
			12,5	47,0	0,4
			6,25	24,7	2,6
			3,125	12,4	0,4
			1,563	4,6	0
			0,781	2,3	0,2
G017275	7,0	0,3	100	82,2	7,3
			50	84,2	n/a
			25	78,1	3,2
			12,5	64,8	1,7
			6,25	39,5	2,3
			3,125	18,0	2,4
			1,563	9,6	0,6
			0,781	5,6	0,4
G015642	12,5	0,8	100	87,6	0,9
			50	83,2	0,4
			25	66,5	1,9
			12,5	45,3	0,2
			6,25	29,9	0,1
			3,125	11,6	4,0
			1,563	5,2	0,4
			0,781	2,5	0,7
G015648	16,5	0,7	100	87,8	3,1
			50	78,6	1,2
			25	60,8	2,9
			12,5	37,6	1,6
			6,25	18,3	2,6
			3,125	6,6	1,6
			1,563	3,2	1,0
			0,781	2,2	0,7
G015652	10,7	0,5	100	85,9	3,3
			50	86	2,5
			25	73,1	0,9
			12,5	49,5	2,6
			6,25	29,5	0,2
			3,125	10,5	0,4
			1,563	5,6	0,5
			0,781	3,4	1,5
G015653	20,2	0,4	100	80,7	0,7
			50	72,6	0,1
			25	50,7	1,4
			12,5	26,3	0,7

Tabla 8– Eficacia de edición en PCH con lipofección					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
			6,25	11,0	1,0
			3,125	3,7	0,1
			1,563	2,1	0,6
			0,781	1,2	0
G015655	30,0	0,8	100	71,6	1,4
			50	59,2	1,9
			25	30,7	1,3
			12,5	10,5	0,3
			6,25	5,2	0,2
			3,125	2,3	0,1
			1,563	1,0	0,3
			0,781	0,7	0,2

Tabla 9– Eficacia de edición en PCH con lipofección					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G000502	5,9	0,5	50	75,2	4,4
			25	71,5	3,7
			12,5	61,4	6,6
			6,25	40,6	10,6
			3,125	19	2,9
			1,563	7,6	0,3
			0,781	3	0,6
G017276	6,2	1,0	50	73,9	12,4
			25	68,6	2,3
			12,5	55,7	2,0
			6,25	42,0	2,2
			3,125	24,1	0,7
			1,563	12,3	0,7
			0,781	7,5	2,3
G017277	5,9	1,2	50	69,7	0,7
			25	70,5	14,0
			12,5	52,2	0,1
			6,25	39,9	6,1
			3,125	23,7	4,3
			1,563	9,5	1,7
			0,781	4,6	1,8
G017278	6,5	0,8	50	71,8	8,9
			25	70,8	4,5
			12,5	61,9	11,8
			6,25	38,8	5,9
			3,125	17,3	1,8
			1,563	11,9	4,4
			0,781	6,6	3,7
G017279	7,0	1,5	50	69,8	1,9
			25	67,0	16,1
			12,5	53,4	0,2
			6,25	35,4	1,9
			3,125	24,0	3,7
			1,563	11,9	5,9

Tabla 9– Eficacia de edición en PCH con lipofección					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
			0,781	7,9	0,5
G017280	11,8	2,9	50	79,7	5,0
			25	67,3	13,3
			12,5	47,4	3,2
			6,25	29,2	0,8
			3,125	15,7	2,2
			1,563	6,1	1,1
			0,781	2,3	0,9
G017281	18,1	8,6	50	74,4	3,6
			25	57,9	6,8
			12,5	41,0	3,9
			6,25	23,9	4,6
			3,125	14,7	6,3
			1,563	5,1	1,6
			0,781	3,3	1,8
G017282	10,3	1,9	50	57,9	2,5
			25	71,1	1,6
			12,5	36,0	5,6
			6,25	21,0	11,5
			3,125	10,8	0,5
			1,563	3,1	1,7
			0,781	1,9	0,9
G017283	15,6	1,4	50	56,1	5,2
			25	44,5	0,1
			12,5	24,9	4,3
			6,25	9,9	0,3
			3,125	3,2	0,0
			1,563	1,3	0,5
			0,781	0,8	0,2

Ejemplo 4 – Edición *in vitro* de guías adicionales en PMH y PCH con nanopartículas lipídicas

[00376] Se diseñaron sgARN que se dirigen a los genes de TTR de ratón y *Macaca fascicularis* como se muestra en la Tabla 1A que combinaban eliminaciones o modificaciones químicas en diferentes regiones de la región constante de sgARN. Estas guías se evaluaron en cuanto a la eficacia en hepatocitos primarios de ratón y *Macaca fascicularis* con nanopartículas lipídicas para administrar mRNA de Cas9 y sgARN.

[00377] En general, los componentes de nanopartículas lipídicas se disolvieron en 100 % de etanol a diversas relaciones molares. Las cargas de ARN (por ejemplo, mRNA de Cas9 y sgARN) se disolvieron en citrato 25 mM, NaCl 100 mM, pH 5,0, lo que dio como resultado una concentración de carga de ARN de aproximadamente 0,45 mg/ml. Las LNP usadas en los Ejemplos 5-6 contenían ((9Z,12Z)-3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil octadeca-9,12-dienoato de lípido ionizable, también denominado 3-((4,4-bis(octiloxi)butanoil)oxi)-2-(((3-(dietilamino)propoxi)carbonil)oxi)metil)propil (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato), colesterol,

DSPC y PEG2k-DMG en una relación molar de 50:38:9:3, respectivamente. Las LNP se formularon con una relación molar de amina lipídica con respecto a fosfato de ARN (N:P) de alrededor de 6, y una relación de gARN con respecto a mARN de 1:2 en peso.

[00378] Las LNP se prepararon con una técnica de flujo cruzado mediante mezcla por impacto de chorros del lípido en etanol con dos volúmenes de soluciones de ARN y un volumen de agua. La mezcla de lípidos en etanol se mezcló a través de una cruz de mezcla con los dos volúmenes de solución de ARN. Una cuarta corriente de agua se mezcló con la corriente de salida de la cruz a través de una pieza en T en línea (ver la Figura 2 de WO2016010840). Las LNP resultantes se mantuvieron durante 1 hora a temperatura ambiente, y se diluyeron adicionalmente con agua (aproximadamente 1:1 v/v). Se realizó un intercambio de amortiguador en las LNP diluidas mediante el uso de columnas de desalación PD-10 (GE) en Tris 50 mM, NaCl 45 mM, 5 % (p/v) de sacarosa, pH 7,5 (TSS). Luego, la mezcla resultante se filtró con un filtro estéril de 0,2 µm, y luego se disolvió adicionalmente de manera opcional. La LNP final se almacenó a 4 °C o -80 °C hasta su próximo uso.

[00379] Las formulaciones de nanopartículas lipídicas (LNP) de sgARN se evaluaron en PMH y PCH en un ensayo de respuesta a la dosis. Las PMH y PCH se prepararon como en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, respectivamente. Además, las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 24 horas antes del tratamiento con LNP. Las LNP se incubaron en un medio que contenía 6 % de suero bovino fetal (FBS) a 37 °C durante 10 minutos. Después de la incubación, las LNP se agregaron a los hepatocitos de ratón o *Macaca fascicularis* en una curva de respuesta a la dosis de 3 veces en 8 puntos a partir de 300 ng de mARN de Cas9. Las células se lisaron 96 horas después del tratamiento para el análisis de NGS como se describió en el Ejemplo 1. Las muestras por duplicado se incluyeron en el ensayo. Los valores de EC₅₀ y la media de resultados de edición para PMH se muestran en la Tabla 10 y se grafican como curvas de respuesta a la dosis en las Figuras 4A y 4B. Los valores de EC₅₀ y la media de resultados de edición para PCH se muestran en la Tabla 11A y se grafican como curvas de respuesta a la dosis en las Figuras 5A y 5B.

[00380] La formulación precisa de las guías en las LNP logra EC50 más bajas y porcentajes de edición más altos en comparación con los experimentos anteriores que utilizaban métodos de administración a base de transfección denominados lipofección.

Tabla 10

Tabla 10 – Edición <i>in vitro</i> en PMH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G000502	1,54	0,03	46,56	97,0	0,1
			23,28	97,7	1,0
			11,64	97,8	0,1
			5,82	96,2	0,1
			2,91	82,7	1,8
			1,46	45,6	4,8
			0,73	10,5	1,8
			0,36	2,1	0,2
G017275	1,61	0,02	46,56	98,1	0,2
			23,28	98,1	0,1
			11,64	98,3	0,6
			5,82	95,3	0,3

Tabla 10 – Edición <i>in vitro</i> en PMH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
			2,91	82,1	2,1
			1,46	42,7	0,7
			0,73	12,6	0,7
			0,36	2,1	0,6
G015648	1,38	0,02	46,56	97,8	0,1
			23,28	98,1	0,1
			11,64	97,9	0,3
			5,82	96,4	0,4
			2,91	88,1	1,2
			1,46	52,7	0,5
			0,73	18,2	0,4
			0,36	4,1	0,3
G015652	2,17	0,03	46,56	97,9	0,3
			23,28	98,4	0,0
			11,64	98,0	0,4
			5,82	92,4	1,5
			2,91	66,4	0,6
			1,46	26,8	0,1
			0,73	5,1	1,2
			0,36	1,1	0,1
G015653	2,31	0,04	46,56	97,7	0,0
			23,28	98,0	0,6
			11,64	96,9	1,2
			5,82	91,3	2,0
			2,91	62,1	0,4
			1,46	23,8	1,9
			0,73	3,8	0,1
			0,36	0,8	0,1
G015655	4,09	0,03	46,56	97,7	1,0
			23,28	97,9	0,6
			11,64	95,2	0,1
			5,82	72,8	0,5
			2,91	26,6	1,3
			1,46	4,6	0,4
			0,73	0,9	0,1
			0,36	0,4	0,1
G017281	1,32	0,02	46,56	98,1	0,4
			23,28	98,4	0,2
			11,64	98,4	0,9
			5,82	96,4	0,2
			2,91	87,9	2,8
			1,46	56,3	0,2
			0,73	17,6	1,8
			0,36	4,7	1,1
G017282	2,00	0,03	46,56	97,9	0,4
			23,28	98,2	0,2
			11,64	97,4	0,6
			5,82	93,3	0,0
			2,91	70,7	2,3
			1,46	30,5	1,8
			0,73	6,8	1,1
			0,36	1,4	0,2
G017283	3,63	0,03	46,56	97,7	0,4
			23,28	97,6	0,4
			11,64	95,4	0,8
			5,82	78,1	1,8
			2,91	34,0	1,1
			1,46	7,1	0,8
			0,73	1,2	0,1
			0,36	0,4	0,2

Tabla 10 – Edición <i>in vitro</i> en PMH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G000502	1,56	0,02	46,56	97,2	0,1
			23,28	97,5	0,7
			11,64	97,8	0,3
			5,82	96,0	0,0
			2,91	81,7	2,3
			1,46	44,7	1,4
			0,73	13,2	1,7
			0,36	2,6	0,2
G012401	1,14	0,02	46,56	98,1	0,2
			23,28	98,7	0,2
			11,64	98,6	0,1
			5,82	97,1	0,4
			2,91	90,3	1,4
			1,46	64,5	1,9
			0,73	25,3	0,8
			0,36	6,7	0,0
G009978	1,68	0,02	46,56	97,9	0,5
			23,28	98,6	0,1
			11,64	97,6	0,4
			5,82	93,5	0,4
			2,91	75,8	1,2
			1,46	41,4	1,3
			0,73	11,3	0,4
			0,36	2,5	0,1
G015642	1,24	0,03	46,56	98,2	0,2
			23,28	98,3	0,4
			11,64	97,8	0,5
			5,82	96,0	0,3
			2,91	88,4	0,1
			1,46	57,4	0,5
			0,73	24,5	2,8
			0,36	6,2	0,8
G017276	1,09	0,02	46,56	97,7	0,9
			23,28	98,7	0,4
			11,64	98,5	0,1
			5,82	96,8	1,2
			2,91	89,0	0,6
			1,46	65,8	1,9
			0,73	28,5	1,1
			0,36	8,2	1,0
G017277	1,12	0,03	46,56	98,5	0,3
			23,28	98,4	0,0
			11,64	98,2	0,6
			5,82	96,9	0,1
			2,91	90,7	0,6
			1,46	63,1	0,6
			0,73	29,6	3,2
			0,36	8,4	1,3
G017278	1,22	0,02	46,56	97,8	0,8
			23,28	98,7	0,2
			11,64	97,7	0,1
			5,82	96,8	0,1
			2,91	88,6	0,3
			1,46	59,8	2,8
			0,73	23,8	0,7
			0,36	6,6	0,7
G017280	1,27	0,03	46,56	98,6	0,0
			23,28	98,6	0,1
			11,64	98,3	0,5
			5,82	96,4	0,6

Tabla 10 – Edición <i>in vitro</i> en PMH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
			2,91	89,8	0,8
			1,46	56,8	1,3
			0,73	24,5	0,6
			0,36	6,6	0,8

Tabla 11A – Edición <i>in vitro</i> en PCH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G000502	2,70	0,17	46,56	80,8	0,84853
			23,28	83,475	5,48008
			11,64	80,3	4,59619
			5,82	73,825	2,22739
			2,91	43,75	7,99031
			1,46	18,65	5,44472
			0,73	4,8	1,48492
			0,36	1,525	0,45962
G017275	2,09	0,11	46,56	78,6	4,52548
			23,28	82,55	3,74767
			11,64	n/d	n/d
			5,82	76,1	1,69706
			2,91	56,3	3,25269
			1,46	24,45	5,44472
			0,73	7,8	1,13137
			0,36	2,1	0,70711
G015648	1,80	0,15	46,56	80,85	10,2531
			23,28	83,85	8,27315
			11,64	79,7	0,42426
			5,82	75,45	2,19203
			2,91	60,95	1,62635
			1,46	32,2	3,25269
			0,73	11,05	2,47487
			0,36	3,4	1,41421
G015652	3,30	0,19	46,56	86,3	1,69706
			23,28	79,05	4,17193
			11,64	77,6	6,78823
			5,82	62,6	0
			2,91	37,35	0,91924
			1,46	13,9	1,69706
			0,73	3,5	1,41421
			0,36	1,45	0,3535
G015653	3,11	0,18	46,56	72,05	3,04056
			23,28	71,6	9,05097
			11,64	76,35	3,88909
			5,82	62,55	0,91924
			2,91	34,2	2,96985
			1,46	9,85	1,62635
			0,73	3,55	0,49498
			0,36	1,1	0,56569
G015655	5,59	0,24	46,56	74,45	6,15183
			23,28	77,85	2,33345
			11,64	67,35	1,3435
			5,82	41,2	5,9397
			2,91	11,45	0,07071
			1,46	3,15	0,3535
			0,73	1,55	1,06066
			0,36	0,7	0,28284
G017281	1,64	0,11	46,56	75,05	5,58614
			23,28	76,35	5,02046

Tabla 11A – Edición <i>in vitro</i> en PCH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
			11,64	72,3	6,78823
			5,82	76,2	5,79828
			2,91	64	5,09117
			1,46	32,3	5,79828
			0,73	9,05	0,49498
			0,36	2,85	0,49498
G017282	3,18	0,24	46,56	82,2	n/a
			23,28	85,2	n/a
			11,64	78,6	4,66691
			5,82	61,95	1,06066
			2,91	37,95	0,6364
			1,46	19,4	8,34386
			0,73	3,4	0,42426
			0,36	1,4	0,14142
G017283	5,16	0,23	46,56	74,8	5,79828
			23,28	75,75	6,15183
			11,64	66,9	3,67696
			5,82	45	1,41421
			2,91	14,05	1,76777
			1,46	3,3	0,42426
			0,73	2	0,56569
			0,36	1,3	0,56569
G000502	2,44	0,14	46,56	79,1	3,53553
			23,28	86,725	0,67175
			11,64	83,7	3,67696
			5,82	74,225	4,77297
			2,91	50,975	3,14663
			1,46	19,775	5,05581
			0,73	5,875	1,6617
			0,36	1,6	0,49498
G012401	1,53	0,08	46,56	83,25	1,90919
			23,28	84,8	0,70711
			11,64	85,05	6,01041
			5,82	78,4	6,6468
			2,91	77,2	3,53553
			1,46	40	1,13137
			0,73	15,9	1,55564
			0,36	5,05	0,6364
G009978	2,15	0,08	46,56	81,25	1,3435
			23,28	83,85	0,77782
			11,64	81,85	2,47487
			5,82	74,55	4,59619
			2,91	53,9	1,83848
			1,46	26,25	0,07071
			0,73	7	0,84853
			0,36	2,35	0,07071
G015642	1,77	0,07	46,56	84,1	1,69706
			23,28	82,6	2,68701
			11,64	83,35	3,18198
			5,82	76,2	3,81838
			2,91	63,2	0,98995
			1,46	33,8	1,55564
			0,73	12,1	0,98995
			0,36	4,2	0
G017276	1,37	0,11	46,56	77,9	3,67696
			23,28	83,1	1,69706
			11,64	80,1	5,37401
			5,82	75,4	3,67696
			2,91	65,6	6,92965
			1,46	44,8	0,98995

Tabla 11A – Edición <i>in vitro</i> en PCH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G017277	1,50	0,09	0,73	13,7	1,13137
			0,36	4,45	0,91924
			46,56	84,1	3,9598
			23,28	83,2	2,96985
			11,64	81,8	5,09117
			5,82	78,6	2,40416
			2,91	65,45	1,20208
			1,46	40,8	2,68701
			0,73	15,1	1,69706
			0,36	4,45	0,07071
G017278	1,50	0,08	46,56	85,35	0,21213
			23,28	83,65	1,06066
			11,64	83,15	0,21213
			5,82	78,05	2,33345
			2,91	67,7	0,70711
			1,46	41,35	7,42462
			0,73	12,65	2,33345
			0,36	3,95	0,91924
G017280	1,60	0,07	46,56	81,85	0,07071
			23,28	86,15	2,6163
			11,64	83,75	1,20208
			5,82	78,7	3,39411
			2,91	66,65	0,6364
			1,46	38,65	2,33345
			0,73	16,45	1,20208
			0,36	5,6	0,14142

[00381] Las formulaciones de nanopartículas lipídicas (LNP) de sgARN se evaluaron en PMH y PCH en ensayos de respuesta a la dosis como se describió en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 con algunas modificaciones de protocolos. Específicamente, PMH (Gibco, N.º de lote 839) y PCH (InVitro ADMET Laboratories, N.º de lote 10361011) se prepararon mediante el uso de medio de hepatocitos con complementos (Invitrogen, William’s E (Gibco, N.º de catálogo A1217601), complementos de colocación en placas (cóctel A y dexametasona) (Gibco, N.º de catálogo A15563), complementos de colocación en placas (FBS) (Gibco, N.º de catálogo A13450), complemento de mantenimiento (Gibco, N.º de catálogo A15564), respectivamente. Los PCH se contaron y se colocaron en placas a una densidad de 30.000 células/cavidad. Los PMH y PCH se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 24 horas antes del tratamiento con LNP. Las LNP se prepararon mediante el proceso descrito anteriormente con una tecnología de mezcla alternativa. Después de la incubación, las LNP se agregaron a los hepatocitos de ratón o *Macaca fascicularis* en una curva de respuesta a la dosis de 3 veces en 8 puntos a partir de 300 ng de mARN de Cas9. Las células se lisaron 72 horas después del tratamiento para el análisis de NGS como se describió en el Ejemplo 1. Las muestras incluidas en el ensayo se realizaron por duplicado o triplicado y el control con 6 repeticiones. G000502 se utilizó como un punto de referencia en este estudio. Los valores de EC₅₀ y la media de resultados de edición para PMH se muestran en la Tabla 11B y se grafican como curvas de respuesta a la dosis en las Figuras 5C y 5D. Los valores de EC₅₀ y la media de resultados de edición para PCH se muestran en la Tabla 11C y se grafican como curvas de respuesta a la dosis en las Figuras 5E y 5F.

Tabla 11B – Edición <i>in vitro</i> en PMH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G012401	0,18	0,01	46,56	97,5	1,1
			15,52	98,3	0,5
			5,17	98,0	1,0
			1,72	96,1	0,2
			0,57	83,4	1,4
			0,19	51,5	3,8
			0,06	17,6	3,1
			0,02	5,1	1,7
G019877	0,638	0,012	46,56	97,2	0,2
			15,52	98,2	0,3
			5,17	97,1	0,5
			1,72	85,2	2,4
			0,57	44,6	0,5
			0,19	11,5	2,5
			0,06	2,9	1,0
			0,02	0,5	0,1
G020350	0,225	0,006	46,56	94,3	0,6
			15,52	96,6	0,4
			5,17	96,7	1,1
			1,72	94,9	0,4
			0,57	79,7	1,3
			0,19	42,3	1,2
			0,06	13,3	0,9
			0,02	2,8	0,3
G020024	0,158	0,006	46,56	96,0	2,0
			15,52	96,6	0,1
			5,17	97,1	0,7
			1,72	95,7	2,5
			0,57	87,2	0,4
			0,19	56,6	2,3
			0,06	19,3	3,5
			0,02	4,8	0,9
G020025	0,278	0,009	46,56	95,4	0,4
			15,52	96,8	1,1
			5,17	95,0	0,3
			1,72	94,7	2,2
			0,57	76,4	1,0
			0,19	33,9	1,8
			0,06	10,9	1,6
			0,02	2,4	0,7
G017276	0,297	0,011	46,56	96,9	0,9
			15,52	98,1	0,6
			5,17	97,2	0,7
			1,72	91,9	1,4
			0,57	70,5	3,3
			0,19	34,1	3,8
			0,06	8,1	1,2
			0,02	2,1	1,3
G020353	0,322	0,008	46,56	96,9	0,9
			15,52	98,1	0,3
			5,17	97,8	0,4
			1,72	93,6	1,6
			0,57	72,0	1,6
			0,19	28,7	3,9
			0,06	6,8	0,3
			0,02	1,4	0,0
G020027	0,338	0,009	46,56	94,5	2,5
			15,52	96,1	0,6
			5,17	95,7	1,3
			1,72	92,2	1,8
			0,57	69,3	0,5

Tabla 11B Edición in vitro en DMH con nanopartículas lipídicas					
			0,19	26,7	0,8
			0,06	6,0	1,8
			0,02	2,0	0,7
G000502	0,448	0,013	46,56	97,0	1,1
			15,52	96,9	2,7
			5,17	95,7	1,2
			1,72	92,6	1,9
			0,57	66,0	2,5
			0,19	27,2	4,2
			0,06	7,4	1,7
			0,02	1,9	1,0
G020028	0,394	0,025	46,56	88,4	0,4
			15,52	88,3	0,4
			5,17	89,8	1,7
			1,72	84,6	5,1
			0,57	55,4	3,0
			0,19	24,4	1,2
			0,06	6,1	1,3
			0,02	0,7	0,1
G020349	0,449	0,015	46,56	91,4	0,3
			15,52	94,3	0,8
			5,17	93,8	0,3
			1,72	83,8	2,6
			0,57	55,7	3,1
			0,19	20,3	1,2
			0,06	4,7	0,4
			0,02	1,0	0,3
G020022	0,497	0,011	46,56	97,4	0,4
			15,52	97,9	0,5
			5,17	97,0	1,1
			1,72	88,3	1,1
			0,57	55,3	3,3
			0,19	16,9	1,3
			0,06	4,5	1,2
			0,02	0,7	0,3
G020352	0,596	0,014	46,56	93,0	0,9
			15,52	96,2	0,6
			5,17	95,9	0,9
			1,72	84,5	1,1
			0,57	46,2	1,6
			0,19	12,3	1,3
			0,06	2,8	1,0
			0,02	0,5	0,2
G020029	0,597	0,023	46,56	88,1	4,9
			15,52	91,6	2,1
			5,17	91,7	1,6
			1,72	83,2	1,3
			0,57	44,0	0,5
			0,19	10,6	1,4
			0,06	2,6	0,1
			0,02	1,2	0,4
G020351	0,619	0,026	46,56	87,9	1,4
			15,52	95,0	0,4
			5,17	95,7	1,3
			1,72	84,6	1,8
			0,57	42,7	1,3
			0,19	12,1	1,7
			0,06	2,0	0,4
			0,02	0,5	0,4
G020023	0,652	0,027	46,56	97,0	0,6
			15,52	98,4	0,5
			5,17	97,1	0,8
			1,72	83,8	2,8
			0,57	43,5	5,8

Tabla 11B – Edición <i>in vitro</i> en DMH con nanopartículas lipídicas					
			0,19	12,0	5,4
			0,06	1,8	0,6
			0,02	0,6	0,5
G020026	0,669	0,019	46,56	89,0	1,3
			15,52	91,9	2,2
			5,17	89,8	0,1
			1,72	78,3	0,4
			0,57	39,3	2,2
			0,19	10,7	0,1
			0,06	2,4	0,1
			0,02	1,0	0,4
G020030	3,359	0,27	46,56	68,4	1,1
			15,52	79,9	4,1
			5,17	54,9	2,1
			1,72	12,7	1,8
			0,57	1,2	0,1
			0,19	0,4	0,1
			0,06	0,4	0,1
			0,02	0,3	n/d

Tabla 11C – Edición <i>in vitro</i> en PCH con nanopartículas lipídicas					
Guía	EC ₅₀	EC ₅₀ SEM	Concentración de guía (nM)	Media de % de edición	SD
G012401	0,1	0,02	46,6	90,0	3,7
			15,5	84,5	7,3
			5,2	90,4	3,0
			1,7	86,7	6,7
			0,6	78,9	2,4
			0,2	53,4	2,4
			0,1	22,7	0,6
			0,0	4,9	0,2
G019877	0,4	0,05	46,6	80,0	12,9
			15,5	85,7	3,0
			5,2	87,9	4,0
			1,7	78,4	8,2
			0,6	56,8	10,4
			0,2	23,4	5,2
			0,1	5,6	0,7
			0,0	1,0	0,2
G020350	0,2	0,03	46,6	79,5	3,0
			15,5	82,5	2,3
			5,2	80,3	16,1
			1,7	81,4	12,2
			0,6	73,7	6,2
			0,2	47,0	7,8
			0,1	19,6	3,1
			0,0	4,1	1,7
G020024	0,1	0,01	46,6	91,3	0,3
			15,5	88,4	0,2
			5,2	90,7	1,6
			1,7	87,1	0,6
			0,6	77,6	1,9
			0,2	54,9	1,9
			0,1	27,8	0,4
			0,0	8,9	0,5
G020025	0,2	0,01	46,6	89,9	0,1
			15,5	89,2	3,5

Tabla 11C – Edición <i>in vitro</i> en PCH con nanopartículas lipídicas					
			5,2	87,4	0,6
			1,7	86,0	3,5
			0,6	70,5	1,6
			0,2	39,9	1,8
			0,1	14,3	1,6
			0,0	3,3	0,8
G017276	0,3	0,01	46,6	89,3	1,9
			15,5	90,5	1,5
			5,2	88,9	1,0
			1,7	84,8	1,3
			0,6	62,1	0,3
			0,2	31,5	0,6
			0,1	2,4	2,0
			0,0	1,9	0,4
G020353	0,2	0,05	46,6	83,2	5,7
			15,5	83,1	10,7
			5,2	87,6	6,2
			1,7	83,1	8,3
			0,6	68,6	13,9
			0,2	36,3	16,5
			0,1	10,3	n/d
			0,0	2,6	0,4
G020027	0,2	0,02	46,6	92,3	2,1
			15,5	89,3	2,1
			5,2	91,4	1,2
			1,7	84,9	0,9
			0,6	68,2	4,3
			0,2	39,5	1,6
			0,1	14,4	0,3
			0,0	3,8	0,1
G000502	0,3	0,03	46,6	84,8	8,3
			15,5	83,7	8,4
			5,2	84,5	7,1
			1,7	75,5	6,2
			0,6	57,5	6,3
			0,2	26,7	4,7
			0,1	8,0	1,7
			0,0	2,0	0,5
G020028	0,4	0,02	46,6	87,5	1,5
			15,5	88,2	3,6
			5,2	85,8	3,4
			1,7	78,2	0,9
			0,6	56,8	0,1
			0,2	27,8	1,8
			0,1	7,8	0,1
			0,0	1,9	0,1
G020349	0,4	0,16	46,6	85,3	8,6
			15,5	84,8	7,7
			5,2	91,1	2,1
			1,7	70,5	20,5
			0,6	50,4	22,8
			0,2	30,3	12,4
			0,1	8,5	2,2
			0,0	2,0	1,1
G020022	0,3	0,05	46,6	77,9	9,1
			15,5	91,3	1,0

Tabla 11C – Edición <i>in vitro</i> en PCH con nanopartículas linídicas					
			5,2	81,9	10,6
			1,7	79,3	9,1
			0,6	62,4	8,6
			0,2	29,2	8,5
			0,1	7,0	2,1
			0,0	1,7	1,0
			46,6	74,7	3,9
G020352	0,3	0,05	15,5	78,2	3,8
			5,2	81,9	12,9
			1,7	82,7	5,1
			0,6	57,1	9,3
			0,2	24,7	4,5
			0,1	9,6	1,8
			0,0	1,7	0,2
G020029	0,5	0,05	46,6	88,3	4,1
			15,5	84,0	7,1
			5,2	84,9	0,6
			1,7	70,9	5,9
			0,6	44,8	3,2
			0,2	18,5	0,2
			0,1	4,6	0,7
G020351	0,4	0,07	0,0	1,4	0,8
			46,6	71,9	8,2
			15,5	78,6	10,4
			5,2	89,0	4,2
			1,7	77,8	6,4
			0,6	51,8	10,3
			0,2	21,3	6,5
G020023	0,4	0,08	0,1	4,1	1,8
			0,0	1,3	0,0
			46,6	81,8	11,8
			15,5	82,3	14,1
			5,2	86,6	8,7
			1,7	72,2	11,1
			0,6	53,4	11,9
G020026	0,5	0,02	0,2	20,5	6,7
			0,1	5,2	0,1
			0,0	1,1	0,6
			46,6	84,5	1,9
			15,5	86,3	1,1
			5,2	84,7	1,1
			1,7	74,6	2,5
G020030	2,8	0,52	0,6	47,1	2,7
			0,2	17,8	0,8
			0,1	4,6	0,5
			0,0	0,9	0,1
			46,6	62,1	7,8
			15,5	81,6	1,8
			5,2	52,2	5,7
			1,7	22,1	2,3
			0,6	8,9	4,3
			0,2	2,4	1,8
			0,1	0,5	0,3
			0,0	0,3	0,0

Ejemplo 5 – Edición *in vivo* en hígado de ratón

[00382] Se evaluaron diseños de guía seleccionados para evaluar la eficacia de edición *in vivo*. Se utilizaron ratones hembra CD-1, de 6-10 semanas de edad en cada estudio que involucraba ratones. Los animales se pesaron antes de la dosis para calcular la dosis. Se administraron LNP a través de la vena lateral de la cola en un volumen de 0,2 ml por animal (aproximadamente 10 ml por kilogramo de peso corporal). Se observó a los animales a las 6 horas aproximadamente después de la dosis para detectar efectos adversos. Se midió el peso corporal a las veinticuatro horas después de la administración y los animales se sometieron a eutanasia en diversos puntos temporales mediante desangrado bajo el efecto de anestesia de isoflurano. Se recolectó la sangre mediante punción cardíaca en tubos separadores de suero o en tubos que contenían citrato de sodio amortiguado para plasma como se describe en la presente. Para los estudios con edición *in vivo*, se recolectó tejido hepático del lóbulo medio izquierdo de cada animal para la extracción de ADN y análisis.

[00383] Para los estudios *in vivo*, se extrajo ADN genómico de 10 mg de tejido con un kit de extracción a base de microesferas, por ejemplo, el kit Zymo Quick- DNA 96 (Zymo Research, N.º de catálogo D3010) de acuerdo con el protocolo el fabricante, que incluye homogeneizar el tejido en amortiguador de lisis (aproximadamente 400 µl/10 mg de tejido). Todas las muestras de ADN se normalizaron hasta una concentración de 100 ng/µl para realizar PCR y análisis posterior de NGS, como se describió en el Ejemplo 1.

[00384] Las LNP utilizadas en todos los estudios en ratones se produjeron como se describió en el Ejemplo 4. Las desviaciones del protocolo se indican en el ejemplo respectivo.

Análisis ELISA de transtiretina (TTR) utilizada en estudios con animales

[00385] Se recolectó sangre y se aisló el suero como se indicó. Los niveles de TTR total en suero se determinaron mediante el uso de un kit ELISA Mouse Prealbumin (Transthyretin) (Aviva Systems Biology, N.º de catálogo OKIA00111); los niveles de TTR en suero de rata se midieron mediante un kit ELISA específico de rata (Aviva Systems Biology, número de catálogo OKIA00159). Los reactivos y los estándares del kit se prepararon de acuerdo con el protocolo del fabricante. El suero de ratón o rata se diluyó hasta una dilución final de 10.000 veces con diluyente de ensayo 1x. Esto se realizó al llevar a cabo dos diluciones secuenciales de 50 veces, lo que dio como resultado una dilución de 2500 veces. Se llevó a cabo una etapa final de dilución de 4 veces que arrojó una dilución total de muestra de 10.000 veces. Ambas diluciones de curva estándar (100 µl cada una) y las muestras de suero diluido se agregaron a cada cavidad de la placa ELISA recubierta previamente con anticuerpo de captura. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes del lavado. Se agregó conjugado de enzima-anticuerpo (100 µl por cavidad) para una incubación de 20 minutos. El conjugado de anticuerpo no fijado se eliminó y la placa se lavó nuevamente antes de la adición de la solución de sustrato cromogénico. La placa se incubó durante 10 minutos antes de agregar 100 µl de la solución de detención, por ejemplo, ácido sulfúrico (aproximadamente 0,3 M). La placa se leyó en un lector de placas SpectraMax M5 o Clariostar a una absorbancia de 450 nm. Los niveles de TTR en suero se calcularon mediante el *software* SoftMax Pro versión 6.4.2 o el *software* Mars versión. 3.31 con una curva logística de cuatro parámetros ajustada a la curva estándar. Los valores en suero finales se ajustaron para el ensayo de dilución. Los valores de porcentaje de inactivación (% de KD) se determinaron con respecto a controles, que, en

general, eran animales tratados de forma simulada con vehículo (solución de almacenamiento y transporte o TSS), a menos que se indique de otro modo.

[00386] La Tabla 12 muestra la eficacia de edición y los niveles de proteína TTR, respectivamente, para las LNP que contenían los sgARN indicados (ver la Tabla 1A para las secuencias de nucleótidos de sgARN) que se dirigen todos a la misma secuencia en el gen de TTR. La guía G000502 y la guía G012401, por ejemplo, funcionaron como controles. Las LNP se prepararon como se describió en el Ejemplo 4. Los datos mostrados en las Figuras 6A-B y la Tabla 12 provienen de ratones hembra CD-1 (n=3, 4 o 5) a los que se les administró 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de ARN total.

[00387] Tabla 12. Edición hepática y TTR en suero

Guía	Dosis (mg/kg)	% de edición	SD	n	TTR en suero (µg/ml)	SD	n
Vehículo	TSS	0,1	0,0	4	713	282,8	5
G000502	0,3	65,8	2,5	5	141	99,3	5
G000502	0,1	47,6	1,3	5	236	83,2	5
G012401	0,3	60,3	7,3	5	319	193,1	4
G012401	0,1	41,8	16,7	5	330	119,3	5
G017275	0,3	47,6	5,6	5	304	87,9	5
G017275	0,1	27,9	8,0	5	394	165,7	5
G015642	0,3	62,3	4,0	5	138	40,4	5
G015642	0,1	37,5	14,8	5	367	181,2	5
G015648	0,3	62,3	4,0	5	183	121,2	3
G015648	0,1	28,5	9,8	5	534	55,5	5
G015652	0,3	37,9	7,8	5	383	58,3	5
G015652	0,1	21,9	10,9	5	456	79,0	5
G015653	0,3	19,0	3,3	5	586	90,1	5
G015653	0,1	9,1	4,3	5	507	139,4	5
G017280	0,1	43,1	3,9	5	339	83,8	4

[00388] La Tabla 13 muestra la eficacia de edición y los niveles de proteína TTR, respectivamente, para las LNP que contenían los sgARN indicados (ver la Tabla 1A para las secuencias de nucleótidos de sgARN) que se dirigen todos a la misma secuencia en el gen de TTR. La guía G000502 y la guía G012401, por ejemplo, funcionaron como controles. Las LNP se prepararon como se describió en el Ejemplo 4. Los datos mostrados en las Figuras 7A-B y la Tabla 13 provienen de ratones hembra CD-1 (n=5) a los que se les administró 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de ARN total.

[00389] Tabla 13. Edición hepática y TTR en suero

Guía	Dosis (mpk)	% de edición	SD	n	TTR en suero µg/ml	SD	n
TSS	TSS	0,1	0,1	5	908	231,6	5
G000502	0,3	71,1	2,5	5	29	18,6	5
G000502	0,1	49,2	8,4	5	303	112,9	5
G012401	0,3	66,7	2,9	5	68	17,3	5
G012401	0,1	34,7	4,7	5	461	122,3	5
G017281	0,3	56,9	9,8	5	165	112,4	5
G017281	0,1	24,4	6,0	5	570	172,6	5
G017282	0,3	55,7	8,8	5	175	100,2	5
G017282	0,1	22,7	4,4	5	566	131,2	5
G017276	0,3	71,3	3,1	5	26	25,8	5
G017276	0,1	61,1	6,1	5	130	52,0	4

G017277	0,3	67,8	4,3	5	38	15,2	5
G017277	0,1	53,0	7,4	5	264	112,3	5
G017278	0,3	70,6	1,7	5	41	26,7	5
G017278	0,1	38,7	5,3	5	372	106,7	5
G017279	0,3	68,6	1,4	5	45	14,6	5
G017279	0,1	44,8	2,6	5	238	45,1	5

[00390] La Tabla 14 muestra la eficacia de edición y los niveles de proteína TTR, respectivamente, para las LNP que contenían los sgARN indicados (ver la Tabla 1A para las secuencias de nucleótidos de sgARN) que se dirigen todos a la misma secuencia en el gen de TTR. Las LNP sin guía, indicadas como TSS, se incluyeron en el experimento como un control relativo. Los datos mostrados en las Figuras 8A-B y la Tabla 14 provienen de ratones hembra CD-1 (n=5) a los que se les administró 0,03 mg/kg, 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg de ARN total. La edición hepática y los niveles de proteína en suero se midieron en los ratones como se describió anteriormente.

Tabla 14. Edición hepática y TTR en suero

Guía	Dosis (mpk)	% de edición	SD	n	TTR en suero (ug/ml)	SD	n
TSS	TSS	0,2	0,1	5	1106,4	17,5	5
G000502	0,03	12,0	4,1	5	851,1	10,4	5
G012401	0,03	9,1	2,5	5	913,5	6,5	5
G017276	0,03	22,1	1,7	5	632,0	1,7	5
G017279	0,03	11,0	3,4	5	711,5	11,6	5
G017280	0,03	16,9	2,9	5	667,3	16,3	5
G000502	0,1	38,6	1,1	5	478,9	3,0	5
G012401	0,1	27,4	4,4	5	697,7	3,9	5
G017276	0,1	50,4	11,3	5	233,9	10,9	5
G017279	0,1	42,9	1,0	5	294,4	0,7	5
G017280	0,1	32,3	1,8	5	427,0	12,2	5
G000502	0,3	65,3	3,6	5	51,7	4,2	5
G012401	0,3	56,9	2,8	5	143,8	2,8	5
G017276	0,3	67,1	5,9	5	40,1	7,5	5
G017279	0,3	63,1	6,6	5	77,3	7,5	5
G017280	0,3	60,8	3,2	5	98,4	5,8	5

[00391] La Tabla 15 muestra la eficacia de edición y los niveles de proteína TTR, respectivamente, para las LNP que contenían los sgARN indicados (ver la Tabla 1A para las secuencias de nucleótidos de sgARN) que se dirigen todos a la misma secuencia en el gen de TTR. Las LNP sin guía, indicadas como TSS, se incluyeron en el experimento como un control relativo. Los datos mostrados en la Tabla 15 y las Figuras 9A-B provienen de ratones hembra CD-1 (n=5) a los que se les administró 0,03 mg/kg de ARN total. La edición hepática y los niveles de proteína en suero se midieron en los ratones como se describió anteriormente, con la excepción de que se observó a los animales 24 horas después de la dosis.

Tabla 15. Edición hepática y TTR en suero

Guía	% de edición	SD	n	TTR en suero (µg/ml)	SD	n
TSS	0,1	0,0	5	1050,1	192,5	5
G012401	4,7	1,3	5	1201,4	180,2	5
G017276	5,7	1,3	5	1267,2	110,3	5
G020349	11,4	6,4	5	1616,9	398,1	5

G020350	19,0	3,4	5	1333,5	422,7	5
G020351	1,0	0,5	5	1475,8	230,7	5
G020352	1,6	0,9	5	1324,0	422,0	5
G020353	5,1	1,6	5	990,9	153,1	5
G019877	1,9	1,0	5	1168,1	236,7	5
G020022	3,0	1,0	5	1147,2	304,4	5
G020023	1,8	0,8	5	1021,9	139,7	5
G020024	12,1	9,9	5	947,5	177,5	5
G020025	3,1	2,3	5	998,4	247,0	5
G020027	4,1	2,0	5	1193,2	226,6	5

[00392] La Tabla 16 muestra la eficacia de edición y los niveles de proteína TTR, respectivamente, para las LNP que contenían los sgARN indicados (ver la Tabla 1A para las secuencias de nucleótidos de sgARN) que se dirigen todos a la misma secuencia en el gen de TTR. Las LNP sin guía, indicadas como TSS, se incluyeron en el experimento como un control relativo y G000502 como un punto de referencia en este estudio. Los datos mostrados en las Figuras 10A-B y la Tabla 16 provienen de ratones hembra CD-1 (n=3, 4 o 5) a los que se les administró 0,03 mg/kg y 0,1 mg/kg de ARN total. La edición hepática y los niveles de proteína en suero se midieron en los ratones como se describió anteriormente, con la excepción de que se observó a los animales 24 horas después de la dosis.

Tabla 16. Edición hepática y TTR en suero

ID de guía	Dosis (mpk)	% de edición	SD	n	TTR en suero (µg/ml)	SD	n
TSS	N/A	0,1	0,04	5	667,5	115,6	5
G017276	0,03	26,6	6,2	5	468,1	69,3	5
G017276	0,03	26,0	6,3	5	544,8	52,4	5
G012401	0,03	11,4	4,5	5	574,9	72,2	5
G020349	0,03	23,5	12,3	5	552,11	205,3	5
G020350	0,03	26,6	8,0	5	482,4	89,8	5
G020024	0,03	11,4	7,7	5	633,3	99,4	5
G020025	0,03	9,7	3,5	5	616,9	99,4	5
G020028	0,03	6,5	1,6	5	651,1	49,8	5
G017276	0,1	53,4	7,1	5	199,4	74,4	5
G017276	0,1	59,1	7,1	5	123,6	29,2	5
G012401	0,1	32,3	3,0	5	429,8	93,5	5
G020349	0,1	58,2	6,6	4	159,2	38,8	3
G020350	0,1	57,6	5,9	5	147,0	54,0	5
G020024	0,1	38,8	10,4	4	382,0	165,8	4
G020025	0,1	39,7	7	4	474,8	167,3	4
G020028	0,1	31,1	5,3	5	465,9	37,5	5

Ejemplo 6. Edición *in vivo* en hígado de rata

[00393] Los diseños de guía seleccionados se evaluaron además en ratas. Se utilizaron ratas hembra Sprague Dawley de Charles River, de 6-8 semanas de edad, en cada estudio que involucraba ratas. Se administraron LNP a través de inyección en la vena lateral de la cola en un volumen de 0,3-0,4 ml por animal (aproximadamente 10 ml por kilogramo de peso corporal) o 0,35 ml por animal. Se observó a los animales después de la dosis para detectar efectos adversos. Se midió el peso corporal a las veinticuatro horas después de la administración y los animales se sometieron a eutanasia después de la dosis

mediante desangrado bajo el efecto de anestesia de isoflurano o asfixia con CO₂. Se recolectó la sangre mediante punción cardíaca en tubos separadores de suero (Geriner Bio One, N.º de catálogo 450472). Para los estudios con edición *in vivo*, se recolectó tejido hepático del lóbulo lateral izquierdo de cada animal. Se aisló ADN genómico y se procesó como se describió en el Ejemplo 5. Todas las muestras de ADN se prepararon para realizar PCR y análisis posterior de NGS como se describió en el Ejemplo 1.

[00394] La eficacia de edición en el hígado y los niveles de proteína TTR en suero se evaluaron en cada muestra de rata como se describió en el Ejemplo 6. Los resultados mostrados en cada una de las siguientes tablas del estudio indican el sgARN contenido dentro de cada LNP (ver la Tabla 1A para las secuencias de nucleótidos de sgARN) que se dirige a la misma secuencia en el gen de TTR. Las LNP se prepararon como se describió en el Ejemplo 5. Las desviaciones del protocolo se indican en el siguiente ejemplo respectivo.

[00395] Los datos mostrados en las Figuras 11A-11B y la Tabla 17 provienen de ratones hembra Sprague Dawley (n=5 por grupo) a los que se les administró 0,1 mg/kg de ARN total y se sometieron a eutanasia a los 7 días después de la dosis. Las muestras se procesaron como se describió anteriormente.

Tabla 17. Edición hepática y TTR en suero

Guía	% de edición	SD	n	TTR en suero (µg/ml)	SD	N	% de TTR
TSS	0,1	0	5	1553,3	259,4	5	100
G000534	43,1	6,8	5	493,4	191,9	5	31,7
G000694	30,9	5,4	5	867,8	190,2	5	55,9
G018631	56,8	7,4	5	212,4	80,7	5	13,7
G018632	46,5	5,2	5	406,6	104,8	5	26,2
G018633	37,9	6,9	5	593	170,3	5	38,2
G018634	27,9	11,8	5	693,2	194,5	5	44,6

[00396] Los datos mostrados en las Figuras 12A-12B y la Tabla 18 provienen de ratones hembra Sprague Dawley (n=5 por grupo) a los que se les administró 0,03 mg/kg y 0,1 mg/kg de ARN total y se sometieron a eutanasia a los 7 días después de la dosis. Las muestras se procesaron como se describió anteriormente.

Tabla 18. Edición hepática y TTR en suero

Guía	Dosis (mpk)	% de edición	SD	n	TTR en suero (µg/ml)	SD	n
TSS	NA	0,1	0	5	2764,5	420,1	5
G000390	0,03	8,3	3,8	5	2027,3	238,1	5
G000532	0,03	3,9	4,9	5	1909,8	405,1	5
G018635	0,03	18,44	5,0	5	1575	272,8	5
G018639	0,03	4,4	1,7	5	2216,4	386,8	5
G018643	0,03	5,1	2,3	5	1929,3	136,1	5
G018644	0,03	0,4	3,9	5	1836,1	542,2	5
G000390	0,1	49,4	4,1	5	698,6	182,0	5
G000532	0,1	18,5	1,4	5	1644,1	324,4	5
G018635	0,1	54,2	5,8	5	403,4	297,6	5
G018639	0,1	23,3	1,2	5	1359,9	400,7	5
G018643	0,1	23,3	1,2	5	1508,1	297,0	5
G018644	0,1	3,4	0,2	5	1657,5	464,7	5