1**.** Sintetinis polinukleotidas, kuriame uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, kur sintetinis polinukleotidas apima pirmąjį susietų nukleozidų regioną, kur minėtas pirmasis regionas, koduoja susijusį su CRISPR baltymą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš susijusių su CRISPR baltymų, turinčių bet kurią vieną iš 61, 7, 8, 9, 62, 63, 64 arba 65 aminorūgščių sekų arba koduojamų bet kurios iš nukleorūgščių sekų SEQ ID Nr. 1–6 arba 110–112.

2.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinis polinukleotidas apima mažiausiai dvi modifikacijas, geriausia, kai:

a) mažiausiai dvi modifikacijos yra viename ar daugiau nukleozidų ir/arba atraminėje jungtyje tarp nukleozidų arba

b) mažiausiai dvi modifikacijos yra nukleozido ir atraminėje jungtyje, arba

c) bent viena modifikacija yra atraminėje jungtyje, arba

d) viena ar daugiau atraminių jungčių yra modifikuojamos pakeičiant vieną ar daugiau deguonies atomų, arba

e) bent viena modifikacija apima bent vienos atraminės jungties pakeitimą fosforotioato jungtimi, arba

f) bent viena modifikacija yra viename ar daugiau nukleozidų, arba

g) viena ar daugiau modifikacijų yra vieno ar daugiau nukleozidų cukruje, arba

h) bent viena modifikacija yra vienoje ar daugiau nukleobazių, parinktų iš grupės, susidedančios iš citozino, guanino, adenino, timino ir uracilo.

3.Kompozicija, apimanti sintetinį polinukleotidą pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, geriau:

a) papildomai apimanti farmaciškai priimtiną pagalbinę medžiagą, dar geriau, jei ji papildomai apima farmaciškai priimtiną pagalbinę medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš tirpiklio, vandeninio tirpiklio, nevandeninio tirpiklio, dispersinių terpių, skiediklio, dispersijos, suspensijos pagalbinės medžiagos, paviršinio aktyvumo medžiagos, izotoninės medžiagos, tirštiklio arba emulsiklio, konservanto, lipido, lipidoidų liposomos, lipidų nanodalelės, branduolio apvalkalo nanodalelių, polimero, lipoplekso, peptido, baltymo, ląstelės, hialuronidazės ir jų mišinių,

b) papildomai apimanti lipidą, parinktą iš DLin-DMA, DLin-K-DMA, DLin-KC2-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, reLNP, PLGA, PEG, PEG-DMA ir PEGiliuotų lipidų ir jų mišinių, arba

c) papildomai apimanti lipidų nanodalelę.

4.*In vitro* būdas, skirtas gaminti su CRISPR susijusį baltymą, apimantį ląstelės arba audinio kontaktą su sintetiniu polinukleotidu pagal 1 punktą arba kompoziciją pagal 3 punktą.

5.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą arba kompozicija pagal 3 punktą, skirti naudoti terapiniam būdui, kurio metu gaunamas su CRISPR susijęs baltymas, kur minėtas būdas apima sintetinio polinukleotido arba kompozicijos skyrimą organizmui, geriausia, kai sintetinis polinukleotidas yra:

a) skiriamas bendra 1 pg–1 mg paros doze,

b) skiriamas viena doze,

c) skiriamas daugiau nei viena doze,

d) skiriamas prieš gimdymą, naujagimiams ir po gimdymo,

e) vartojamas per burną, injekciniu būdu, į akis arba intranazaliai, arba

f) švirkščiamas injekcijomis, o minėta injekcija parenkama iš grupės, susidedančios iš intraveninių, intraarterinių, intraperotoninių, intraderminių, poodinių ir į raumenis leidžiamų medžiagų.

6.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti terapiniam būdui, skirtam moduliuoti dominančio geno transkripciją ląstelėje, apimančiam ląstelės kontaktavimą su sintetiniu polinukleotidu pagal 1 punktą ir sintetine sgRNR tokiomis sąlygomis, kurių pakanka norint moduliuoti dominančio geno transkripciją, kur pirmoji sintetinio polinukleotido sritis papildomai apima efektoriaus domeną koduojančią polinukleotidų seką ir sgRNR pirmosios srities seką, papildančią dominantį geną,

kai sintetinė sgRNR yra sintetinė sgRNR, skirta nukreipti į dominantį geną, o minėtoje sintetinėje sgRNR uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, sgRNR apima:

a) 20–25 susietų nukleozidų pirmąją sritį, papildančią bet kurią dominančio geno 5' UTR grandinę, geriausia, kai pirmoji sritis apima tikslinę seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 91, 92, 93 arba 94, ir

b) antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apima vadovaujančią RNR pastolių seką, kaip nustatyta SEQ ID Nr. 90,

geriau, kai:

i) sintetinis polinukleotidas ir sintetinė sgRNR nėra vienas polinukleotidas,

ii) sintetinis polinukleotidas yra sintetinis polinukleotidas pagal bet kurį iš1 arba 2 punktų,

iii) dominantis genas, parinktas iš grupės, susidedančios iš VEGF, TPO ir LDHC,

iv) sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą apima ląstelei būdingą miR seką, arba

v) dominantis genas yra VEGF, o ląstelė yra U-97MG ląstelė, HEK293 ląstelė, pirminis žmogaus hepatocitas arba HepG2 ląstelė, medodą sudaro sąlytis su vienu iš sintetinių polinukleotidų pagal 1 arba 2 punktą ir viena iš sgRNR, tokiomis sąlygomis, kurių pakanka VEGF geno transkripcijai moduliuoti.

7.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti terapiniam būdui, skirtam moduliuoti dominančio geno transkripciją subjekte, apimančiam pirmos sintetinio polinukleotido pagal 1 punktą dozės ir antros sintetinės sgRNR dozės skyrimą subjektui tokiomis sąlygomis, kurių pakanka norint moduliuoti dominančio geno transkripciją, o pirmoji sintetinio polinukleotido sritis papildomai apima efektoriaus domeną koduojančią polinukleotidų seką ir sgRNR pirmosios srities seką, papildančią dominantį geną,

kai sintetinė sgRNR yra sintetinė sgRNR, skirta nukreipti į dominantį geną, o minėtoje sintetinėje sgRNR uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, sgRNR apima:

a) 20–25 susietų nukleozidų pirmąją sritį, papildančią bet kurią dominančio geno 5' UTR grandinę, geriausia, kai pirmoji sritis apima tikslinę seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 91, 92, 93 arba 94, ir

b) antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apima vadovaujančią RNR pastolių seką, kaip nustatyta SEQ ID Nr. 90,

geriau, kai:

i) sintetinis polinukleotidas yra sintetinis polinukleotidas pagal 2 punktą,

ii) subjektas yra žmogus,

iii) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sintetinė sgRNR yra sudaryti lipidų nanodalelių derinyje,

iv) sintetinis polinukleotidas yra suformuotas lipidų nanodalelių derinyje, o sgRNR nėra suformuota lipidų nanodalelių derinyje,

v) dominantis genas, parinktas iš grupės, susidedančios iš VEGF, TPO ir LDHC,

vi) sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą apima ląstelei būdingą miR seką, arba

vii) dominantis genas yra TPO, o subjektas – pelė, taikant metodą pelėms skiriama 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sintetinio polinukleotido, apimančio SEQ ID Nr. 51, ir 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sgRNR, apimančios pirmąją sritį, apimančią seką, papildančią vieną TPO geno 5' UTR grandinę.

8.Sintetinis polinukleotidas, skirtas panaudoti pagal 7 punktą, kur:

a) pirmoji dozė yra nuo 0,0005/mg/kg iki 0,5 mg/kg sintetinio polinukleotido ir (arba)

b) antroji dozė yra 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sgRNR, ir (arba)

c) sintetinis polinukleotidas ir sgRNR yra skiriami kartu arba atskirai, ir (arba)

d) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami viena arba keliomis dozėmis, ir (arba)

e) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami vieną kartą per dieną arba daugiau nei vieną kartą per dieną, ir (arba)

f) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami prieš gimdymą, naujagimiui, po gimdymo, per burną, į akis, į nosį ir (arba) švirkščiant į veną, į arteriją, intraperitonealiai, į odą, po oda arba į raumenis.

9.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti subjekto ligos gydymo būdui, apimančiam skyrimą subjektui pirmos sintetinio polinukleotido pagal 1 punktą dozės ir antros sintetinės sgRNR dozės, tokiomis sąlygomis, kurių pakanka norint moduliuoti dominančio geno transkripciją, kur pirmoji sintetinio polinukleotido sritis papildomai apima efektoriaus domeną koduojančią polinukleotidų seką ir sgRNR pirmosios srities seką, papildančią vieną dominančio geno 5' UTR grandinę, kai geno išraiška yra susijusi su liga,

kur sintetinė sgRNR yra sintetinė sgRNR, skirta nukreipti į dominantį geną, o minėtoje sintetinėje sgRNR uridinas yra 100 % pakeistas 1-metil-pseudouridinu, sgRNR apima:

a) 20–25 susietų nukleozidų pirmąją sritį, papildančią bet kurią dominančio geno 5' UTR grandinę, geriausia, kai pirmoji sritis apima tikslinę seką, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 91, 92, 93 arba 94 ir

b) antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apima vadovaujančią RNR pastolių seką, kaip nustatyta SEQ ID Nr. 90,

geriau, kai:

i) liga yra vėžys ir genas yra apoptozės arba senėjimo genas,

ii) sintetinis polinukleotidas yra sintetinis polinukleotidas pagal 2 punktą,

iii) subjektas yra žmogus,

iv) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sintetinė sgRNR yra sudaryta lipidų nanodalelių derinyje,

v) sintetinis polinukleotidas yra suformuotas lipidų nanodalelių derinyje, o sgRNR nėra suformuota lipidų nanodalelių derinyje,

vi) dominantis genas, parinktas iš grupės, susidedančios iš VEGF, TPO ir LDHC arba

vii) sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą apima miR seką.

10.Skirtas naudoti sintetinis polinukleotidas arba sintetinė sgRNR pagal 9 punktą, kur:

a) pirmoji dozė yra nuo 0,0005/mg/kg iki 0,5 mg/kg sintetinio polinukleotido ir (arba)

b) antroji dozė yra 0,0005/mg/kg–0,5 mg/kg sgRNR, ir (arba)

c) sintetinis polinukleotidas ir sgRNR yra skiriami kartu arba atskirai, ir (arba)

d) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami viena arba keliomis dozėmis, ir (arba)

e) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami vieną kartą per dieną arba daugiau nei vieną kartą per dieną, ir (arba)

f) sintetinis polinukleotidas ir (arba) sgRNR skiriami prieš gimdymą, naujagimiui, po gimdymo, per burną, į akis, į nosį ir (arba) švirkščiant į veną, į arteriją, intraperitonealiai, į odą, po oda arba į raumenis.

11.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur pirmoji sritis:

i) koduoja SEQ ID Nr. 61,

ii) toliau koduoja efektoriaus domeną,

iii) toliau koduoja efektoriaus domeną, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš KRAB, VP64, p65AD ir Mxi,

iv) toliau koduoja KRAB arba VP64, kaip nurodyta lentelėje 6, arba

v) toliau koduoja efektoriaus domeną ir apima nukleotidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš 6 lentelėje nurodytų efektorinių domenų.

12.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinį polinukleotidą sudaro pirmoji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 5 ’gale, apimanti susietų nukleozidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš 5’ neišverstos srities (UTR) sekų SEQ ID Nr. 71, 72 ir 15–18; kai pasirinktinai pirmoji šoninė sritis apima SEQ ID Nr. 71.

13.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinį polinukleotidą sudaro antroji šoninė sritis, esanti minėtos pirmosios srities 3’ gale, apimanti susietų nukleozidų seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš 3’ neišverstos srities (UTR) sekų SEQ ID Nr. 81, 82 ir 19–35; kai pasirinktinai antroji šoninė sritis:

i) apima SEQ ID Nr. 81,

ii) apima SEQ ID Nr. 82,

iii) dar apima susietų nukleozidų 3' uodegos seką,

iv) dar apima poli-A uodegą,

v) dar apima 80–140 nukleotidų ilgio poli-A uodegą arba

vi) dar apima 100 nukleotidų poli-A uodegą.

14.Sintetinis polinukleotidas pagal 1 punktą, kur sintetinis polinukleotidas:

i) yra modifikuotas RNR polinukleotidas,

ii) iš sekos, pasirinktos iš SEQ ID Nr. 51–56,

iii) taip pat apima bent vieną 5' kepurės struktūrą,

iv) apima bent vieną 5'-metilcitidiną,

v) yra iš esmės išgrynintas arba

vi) pagaminamas naudojant *in vitro* transkripcijos metodą arba cheminės sintezės metodą.